

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
И КОМОРБИДНОСТЬ ПАЦИЕНТОК ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА
НА ФОНЕ ПРИЁМА НИЗКИХ ДОЗ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА**Н.В. Изможерова ¹, А.А. Попов ², А.В. Рябина ³,
А.А. Вихарева ⁴, Е.А. Сафьяник ⁵, А.В. Спевак ⁶^{1, 2, 4-6} ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Екатеринбург, Россия³ ФГБУН Институт высокотемпературной электрохимии УрО РАН, Екатеринбург, Россия¹ nadezhda_izm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>² art_popov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>³ Uroran1@sky.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1536-8126>⁴ anna1993vi@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5951-2110>⁵ gelenochka@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4565-2366>⁶ docspevak@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1110-6962>**Аннотация**

Введение. Многолетние накопленные данные мировой литературы свидетельствуют о ключевой роли дотации витамина D в терапии и профилактике широкого круга заболеваний в постменопаузе, однако популяционный скрининг уровня 25(OH)D на сегодня не рекомендован. **Цель исследования** — оценить влияние терапии низкими дозами холекальциферола на статус 25(OH)D, клинико-функциональные особенности и коморбидность пациенток поздней постменопаузы, проживающих в г. Екатеринбург. **Материал и методы.** В одномоментном исследовании в период с октября 2018 г. по март 2020 г. приняли участие 145 жительниц Екатеринбурга в поздней постменопаузе, не нуждающихся в посторонней помощи в повседневной жизни. Участницы разделились на две группы: принимавшие низкие дозы холекальциферола (400-2000 МЕ в сутки) в течение предшествующих 6 месяцев (n=32) и не принимавшие (n=113). Проведена диагностика коморбидной патологии, оценка уровня 25(OH)D методом ECLIA, оценка модифицированного менопаузального индекса, шкал тревоги и депрессии HADS, качества жизни SF36, краткой шкалы оценки психического статуса MMSE, кистевой динамометрии, теста 6-минутной ходьбы, теста вставания со стула и тандем теста. **Результаты.** Регулярный прием 400-2000 МЕ/сутки холекальциферола длительностью не менее 6 месяцев способствует более высокой обеспеченности 25(OH)D ($p<0,00001$, критерий Манна-Уитни), но не позволяет достигнуть адекватных концентраций в 46,7% случаев ($p<0,001$; $\chi^2=31,49$). У принимавших низкие дозы холекальциферола пациенток реже встречались нарушения углеводного обмена ($p=0,038$, $\chi^2=6,548$). В обследованной группе не выявлено ассоциации применения холекальциферола с когнитивной функцией, выраженностью менопаузальных расстройств, тревоги и депрессии, качеством жизни пациенток поздней постменопаузы. **Дискуссия.** В целом полученные результаты согласуются с данными предшествующих исследований женщин в постменопаузе, но не могут быть экстраполированы на общую популяцию. **Заключение.** Дотация 400-2000 МЕ холекальциферола в течение 6-ти месяцев не обеспечивала адекватной обеспеченности витамином D в 46,7% случаев, но ассоциировалась со значимо более высокими уровнями 25(OH)D в сыворотке по сравнению с группой не получавших добавок витамина D.

Ключевые слова: дефицит витамина D, постменопауза, коморбидность, холекальциферол, качество жизни.

Для цитирования: Клинико-функциональные особенности и коморбидность пациенток постменопаузального периода на фоне приёма низких доз холекальциферола / Н. В. Изможерова, А. А. Попов, А. В. Рябина [и др.] // Уральский медицинский журнал. — 2022. — Т. 21, № 1. — С. 48-56. — <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-48-56>.

@ Изможерова Н.В., Попов А.А., Рябина А.В., Вихарева А.А., Сафьяник Е.А., Спевак А.В.

CLINICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS AND COMORBIDITY IN POSTMENOPAUSAL PATIENTS TAKING LOW DOSES OF CHOLECALCIFEROL

N.V. Izmozherova ¹, A.A. Popov ², A.V. Ryabinina ³,
A.A. Vikhareva ⁴, E.A. Safianik ⁵, A.V. Spevak ⁶

^{1, 2, 4-6} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

³ The Institute of High Temperature Electrochemistry, Ekaterinburg, Russia

¹ nadezhda_izm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

² art_popov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

³ Uroran1@sky.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1536-8126>

⁴ anna1993vi@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5951-2110>

⁵ gelenochka@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4565-2366>

⁶ docspevak@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1110-6962>

Abstract

Introduction. Vitamin D supplementation has been globally reported to be of paramount importance in treating and preventing a wide range of comorbid diseases in postmenopausal women but population-based screening for 25(OH)D levels is not currently part of recommendations. **The aim of the study** was to assess the low doses cholecalciferol supplementation impact on the 25 (OH) D status, clinical and functional status and comorbidity in late postmenopausal residents of Ekaterinburg. **Material and methods.** During the period from October 2018 to March 2020, 145 independently living postmenopausal residents of Ekaterinburg were enrolled in a cross-sectional study. Two groups were identified: 32 persons of Group 1 reported taking 400-2000 IU per day cholecalciferol during at least 6 months (n = 32) before enrollement and 113 women of Group 2 reported no previous cholecalciferol supplementation. Serum 25(OH)VitD level was assessed by the ECLIA method. Known comorbid conditions were registered. Modified menopausal index (MMI), HADS anxiety and depression scales, short form for quality of life evaluation (SF36), Mini-Mental State Examination (MMSE), hand dynamometry, 6-minute walk test, standing up test and tandem test were performed. **Results.** Supplementation of 400 to 2000 IU of cholecalciferol during at least 6 months was associated with significantly higher serum 25(OH)D level (p < 0.00001, Mann-Whitney test), but in 46.7% of cases (p < 0.001; $\chi^2 = 31.49$). Carbohydrate metabolism disorders were significantly less frequent in Group 1 (p = 0.038, $\chi^2 = 6.548$). In this setting, there were no associations of cholecalciferol supplementation with cognitive function, the severity of menopausal disorders, anxiety and depression, and the quality of life in late postmenopausal patients. **Discussion.** In general, the results obtained are consistent with the data of previous studies in postmenopausal women, but cannot be extrapolated to the general population. **Conclusion.** 400 to 2000 IU per day cholecalciferol supplementation for 6 months did not ensure adequate serum vitamin D level in 46.7% late postmenopausal women but was associated with significantly higher serum vitamin D level than in a comparison group.

Keywords: vitamin D deficiency, postmenopause, comorbidity, cholecalciferol, quality of life

For citation: Clinical and functional characteristics and comorbidity in postmenopausal patients taking low doses of cholecalciferol / N. V. Izmozherova, A. A. Popov, A. V. Ryabinina [et al.] // Ural medical journal. — 2022. — Vol. 21 (1). — P. 48-56. — <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-48-56>.

ВВЕДЕНИЕ

Принципиальная роль дотации витамина D в терапии и профилактике широкого круга заболеваний у женщин в постменопаузе широко обсуждается в мировой литературе. Существование более 50 метаболитов витамина D, прямое и опосредованное их действие на VDR определяет уникальность D-гормона в отношении не только костных, но и внекостных эффектов [1, 2]. В связи с этим рациональное дозирование витамина D является важнейшим аспектом его клинического применения.

В российском многоцентровом регистре распространенность недостаточности и дефицита 25(OH)D среди взрослого населения в возрасте 18-50 лет в Российской Федерации составляет 72,1% [3]. Сочетание низкой инсоляции ввиду территориального расположения России в северной широте выше 35 параллели, недостаточной интенсивности излучения УФ-В в течение суток,

загрязненность воздуха и ряда других факторов не позволяют компенсировать дефицит витамина D, независимо от возраста [2, 4]. Для жителей города Екатеринбург, ограниченных «солнечными» месяцами, дотация витамина D и синергичных витаминов и микронутриентов является важным аспектом сохранения здоровья [1]. Предикторами уровня 25(OH)D у женщин в постменопаузе, получающих добавки витамина D3, являются: потребление алкоголя, время пребывания на открытом воздухе, степень защиты кожи от солнца и доза холекальциферола [5]. Примечательной особенностью является дозозависимый отклик уровня 25(OH)D на добавки холекальциферола, установленный в рандомизированном исследовании пациентов старше 65 лет (n=305), где через 12 месяцев в группе получавших 4000 МЕ и 2000 МЕ уровня 36 нг/мл достигли 88% и 70%, соответственно [6]. Пиковым значениям индекса результативности вне зависимости от показания

к назначению соответствует доза 2000-4000 МЕ, а замедленный отклик концентраций 25(OH)D в крови пациента может указывать на необходимость учета аномалий генетического профиля [1].

Недостаточность микронутриентов, в том числе витамина D в период постменопаузы, может вносить негативный вклад в формирование метаболического синдрома, нарушений липидного профиля, потери силы и массы мышц, сохранение равновесия и развитие остеопороза [1]. На основании этих данных можно предположить, что адекватная дотация витамина D в период постменопаузы через компенсацию недостаточности и дефицита 25(OH)D позволит обеспечить профилактику коморбидной патологии [1]. Тем не менее, широкий популяционный скрининг концентрации 25(OH)D на сегодняшний день не рекомендуется ввиду отсутствия доказательств пользы коррекции дефицита витамина D у бессимптомных пациентов в крупных исследованиях по профилактике сердечно-сосудистой смертности и других неблагоприятных исходов [7].

Исходя из вышеизложенного, **целью исследования** явилась оценка влияния терапии низкими дозами холекальциферола на статус 25(OH)D, клинико-функциональные особенности и коморбидность пациенток поздней постменопаузы, проживающих в г. Екатеринбург.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одномоментное исследование проводилось на базе МБУ «ЦГКБ № 6» г. Екатеринбург в период с октября 2018 г. по март 2020 г.

Исследовалась популяция пациенток, ранее направленных и наблюдавшихся на специализированных приемах по проблемам климактерического периода [8]. Критерии включения в исследование: подписанное добровольное информированное согласие, женский пол, длительность постменопаузы 5 лет и более, способность к самостоятельному самообслуживанию в повседневной жизни. Критерии невключения: выраженные психические и когнитивные расстройства, затрудняющие контакт, резекция желудка или проксимальных отделов кишечника в анамнезе.

Всем участницам исследования проводились унифицированный сбор жалоб и анамнеза, антропометрия (рост, вес, расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$, окружность талии (ОТ), окружность бедра (ОБ), расчет отношения ОТ/ОБ). ОТ и ОБ измерялись сантиметровой лентой с точностью до 0,1 см. Оценка ИМТ проводилась согласно классификации ВОЗ: нормальной массе тела соответствовал ИМТ 18,5-24,9 кг/м², избыточной массе тела 25-29,9 кг/м², ожирению I степени 30-34,9 кг/м², ожирению II степени 35-39,9 кг/м², ожирению III степени ≥ 40 кг/м² [9]. Абдоминальное ожирение диагностировалось при увеличении окружности талии ≥ 80 см [9, 10].

Уровень 25(OH)D (25-гидроксивитамина D) оценивали с помощью электрохемилумinesцентного иммуноанализа (ECLIA). Сбор образцов венозной крови производился после 8-ми часового голодания. Прием профилактических и поддерживающих доз холекальциферола не прекращался перед исследованием. Интерпретация концентрации 25(OH)D в крови проводилась согласно классификации Российской Ассоциации Эндокринологов (РАЭ) [11]: адекватным уровнем считали концентрацию 25(OH)D более 30 нг/мл; недоста-

точным от 20 до 30 нг/мл; дефициту 25(OH)D соответствовала концентрация менее 20 нг/мл.

Оценка липидного обмена включала определение общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) с помощью энзиматического колориметрического метода [12].

Оценка коморбидного статуса проводилась с использованием индекса коморбидности Чарлсон [13]. Диагностику метаболического синдрома, сахарного диабета (СД) 2 типа, ревматоидного артрита, остеоартроза и остеопороза проводили согласно действовавшим в период проведения исследования федеральным клиническим рекомендациям [10, 14, 15, 16].

Диагностику когнитивных нарушений проводили с помощью инструмента краткой шкалы оценки психического статуса MMSE (Mini Mental State Examination) [17]. Выраженность тревоги и депрессии анализировали с использованием шкалы HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [18]. Выраженность менопаузальных расстройств оценивали с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ) [19]. Качество жизни оценивалось с помощью опросника SF-36v2 [20], валидизированного для применения на русском языке [21].

Физическое функционирование оценивали по данным кистевой динамометрии, тесту 6-минутной ходьбы и краткой батарее тестов физического функционирования (The Short Physical Performance Battery, SPPB) [22]. Для оценки мышечной силы кисти использовали кистевую электронную динамометр ДК-50, подходящий для женщин. Для интерпретации использовали показатель относительной силы кисти, соотношенный с массой тела. Риск падений считался повышенным у лиц, выполняющих тест вставания со стула (Chair rising test) в течение более 10 секунд или неспособных его выполнить; у лиц, неспособных сохранять положение Тандем в течение 10 секунд [22].

Проведение научно-исследовательской работы одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России 19.10.2018 (протокол № 8).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica 13.0 (лицензия № JPZ9041805602ARCN25ACD-6). Учитывая, что характер распределения не соответствует нормальному, для сравнения несвязанных совокупностей использовался критерий Манна-Уитни. В каждой выборке рассчитывали медианы, 25-й, 75-й процентиля. Значимость различия частот оценивали с помощью точного критерия Фишера и критерия хи-квадрат Пирсона. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке гипотез принималось равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все участницы исследования находились в позднем постменопаузальном периоде. Медиана возраста составила 68 лет (25%-75%: 65-70), медиана возраста наступления менопаузы — 50 лет (47-52), длительность постменопаузы — 18 лет (15-21). Медиана роста составила 156 см (153-160), массы тела — 73 кг (63,0-81,4), ИМТ — 29,7 кг/м² (26,1-33,1), ОТ — 92 см (85-103), ОБ — 106 см (100-114), ОТ/ОБ — 0,86 (0,83-0,91).

Медиана концентрации 25(OH)D в группе составила 20,5 нг/мл (15,3-26,7). Адекватный уровень 25(OH)D установлен у 28 женщин (19,3%), недостаточность — у 50 (34,4%), а дефицит в 67 случаях (46,2%), в том числе тяжелый дефицит у 8 пациенток (5,5%).

Среди 145 обследованных 32 человека (22%) (группа 1) принимали холекальциферол в суточной дозе от 400 до 2000 МЕ в монотерапии (n=20) или в комбинированном с кальцием препарате (n=12), 113 человек (77,9%) (группа 2) не принимали холекальциферол или принимали его нерегулярно. Сравнение концентрации 25(OH)D в группах установило статистически значимо большую обеспеченность в группе 1 по сравнению с группой 2 ($p < 0,00001$, критерий Манна-Уитни): 33,5 нг/мл (24,4-39,1) против 19,3 нг/мл (14,1-23,8). Анализ обеспеченности 25(OH)D в группах представлен на рисунке 1.

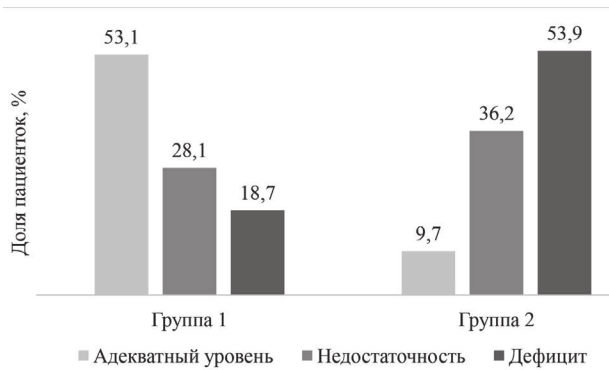


Рис. 1. Распределение концентраций 25(OH)D в группах, согласно классификации РАЭ, % ($p < 0,001$; $\chi^2 = 31,49$; $df = 2$)

Частота выявления уровня 25(OH)D ≥ 30 нг/мл возрастала от группы не принимавших холекальциферол, к принимавшим менее 1000 МЕ и, еще более, к принимавшим более 1000 МЕ холекальциферола в сутки (рис. 2). Медиана концентрации 25(OH)D составила 19,3 нг/мл, 25,5 нг/мл и 33,6 нг/мл среди не принимавших, принимавших менее 1000 МЕ и более 1000 МЕ холекальциферола, соответственно.

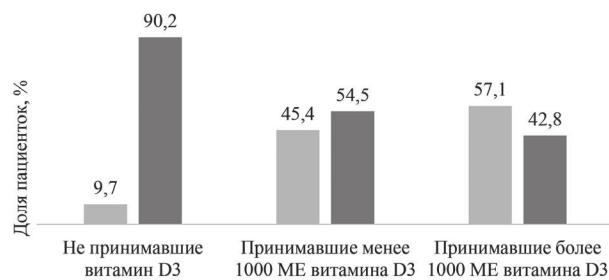


Рис. 2. Обеспеченность 25(OH)D пациенток в зависимости от дозы холекальциферола, % ($p < 0,001$; $\chi^2 = 30,76$; $df = 2$)

Анализ обеспеченности 25(OH)D установил статистически значимые сезонные различия в зависимости от сезона взятия крови среди пациенток, не принимавших холекальциферол (табл. 1).

Таблица 1
Обеспеченность 25(OH)D в зависимости от сезона забора крови среди не принимавших холекальциферол женщин

Сезон	Число женщин (n=113)	Концентрация 25(OH)D, нг/мл Медиана (25%-75%)
Январь-апрель	51	18,0 (12,6-22,6)*
Май-август	21	22,3 (17,2-26,3)*
Сентябрь-декабрь	41	18,5 (14,3-23,8)

Примечание: * — $p < 0,050$ (критерий Манна-Уитни).

Обеспеченность 25(OH)D была статистически значимо выше при осуществлении забора крови в период с мая по август, по сравнению с периодом с января по апрель ($p = 0,019$). В группе 1 подобных различий не было выявлено.

Сравнение групп, принимавших и не принимавших холекальциферол, представлено в таблице 2. Между группами не было различий по возрасту, показателям антропометрии и тестам физического функционирования.

Группы не различались по индексу коморбидности Чарлсон ($p > 0,05$): медиана индекса в группе 1 составила 3 балла (3-4), в группе 2 — 4 балла (3-5). По частоте метаболического синдрома различий не выявлено ($p > 0,05$). Среди не получавших гипополипидемическую терапию пациенток, в группе 1 установлен статистически более высокий показатель уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) по сравнению с группой 2 ($p = 0,006$): 1,85 ммоль/л (1,63-1,97) против 1,48 ммоль/л (1,20-1,77). По остальным показателям липидного обмена различий не получено ($p > 0,05$). Установлена статистически значимо большая частота выявления нарушений углеводного обмена (нарушенной гликемии натощак (НГН), нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и СД 2 типа) в группе 2, по сравнению с группой 1 ($p = 0,038$, $\chi^2 = 6,548$; $df = 2$) (рис. 3).

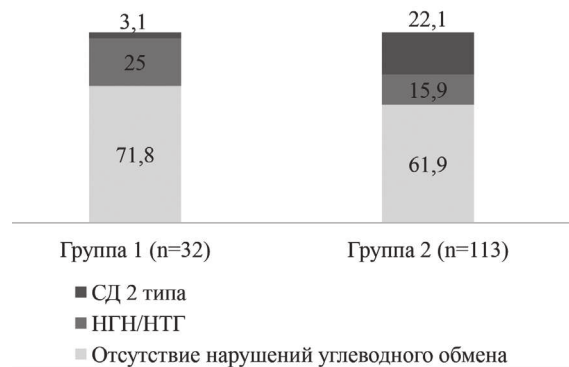


Рис. 3. Частота выявления нарушений углеводного обмена в группах, % ($p = 0,038$, $\chi^2 = 6,548$; $df = 2$)

В группе 1 значимо чаще встречался остеоартроз суставов кистей, ревматоидный артрит, остеопороз, в том числе осложненный (табл. 3).

Группы не различались по выраженности нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных расстройств, тяжести тревоги и депрессии, по когнитивным способностям ($p > 0,05$) (табл. 4).

Таблица 2

Параметры антропометрии и физического функционирования в группах, медиана (25%-75%)

Характеристики	Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=113)	P
Возраст, лет	67,0 (63,0-70,0)	68,0 (65,0-70,0)	0,3
Рост, см	157,0 (153,5-161,5)	156,0 (153,0-159,5)	0,3
Масса тела, кг	72,4 (61,8-82,7)	73,0 (63,7-81,4)	0,7
ИМТ, кг/м ²	28,8 (25,9-31,4)	29,7 (26,3-33,6)	0,3
ОТ, см	91,0 (83,5-103,0)	92,0 (85,0-103,0)	0,5
ОБ, см	105,0 (99,5-113,5)	107,0 (101,0-114,0)	0,4
ОТ/ОБ	0,86 (0,82-0,88)	0,87 (0,83-0,92)	0,4
Относительная сила доминирующей кисти, %	31,9 (25,8-38,6)	30,9 (24,8-36,5)	0,5
Относительная сила недоминирующей кисти, %	26,1 (19,9-30,0)	27,0 (20,1-34,1)	0,5
Тест 6-ти минутной ходьбы, м	474,0 (440,0-556,0)	487,0 (440,0-537,5)	0,9
Тест вставания со стула, с	11,2 (9,2-13,2)	11,4 (10,0-14,4)	0,4

Примечание: статистических различий между группами не выявлено (p>0,050, критерий Манна-Уитни).

Таблица 3

Частота выявления ревматоидного артрита, остеоартроза, остеопороза и его осложнений

Характеристики	Количество выявлений				P
	Группа 1 (n=32)		Группа 2 (n=113)		
	абс.	%	абс.	%	
Ревматоидный артрит	2	6,25			0,008*
Остеоартроз	26	81,2	84	74,3	0,420
Остеоартроз суставов кистей	14	43,7	27	23,8	0,028*
Остеоартроз коленных суставов	15	46,8	47	41,5	0,594
Остеоартроз тазобедренных суставов	9	28,1	36	31,8	0,687
Остеопороз	19	59,3	33	29,2	0,002*
Переломы в анамнезе	23	71,8	61	53,9	0,071
Остеопорозные переломы	20	62,5	49	43,3	0,056
Перелом позвоночника	5	15,6	1	0,88	<0,001*
Периферические переломы	21	65,6	60	53	0,208
Превышение порога терапевтического вмешательства по вероятности основных переломов FRAX без учета T-критерия	7	21,8	25	22,1	0,977

Примечание: * — p<0,050 (двусторонний точный критерий Фишера).

Таблица 4

Постменопаузальные расстройства, когнитивная функция, тревога и депрессия в группах, медиана (25%-75%)

Параметр	Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=113)	P
Нейровегетативные расстройства, балл	12,5 (9,5-16,0)	14,0 (10,0-17,0)	0,3
Обменно-эндокринные расстройства, балл	6,5 (5,0-8,5)	6,0 (5,0-9,0)	0,4
Психоэмоциональные расстройства, балл	8,0 (5,0-11,0)	10,0 (6,0-12,0)	0,2
Урогенитальные расстройства, балл	1,0 (1,0-2,0)	1, (0-2,0)	0,7
ММИ, балл	27,5 (22,0-35,5)	31,0 (22,0-37,0)	0,4
MMSE, балл	28,0 (26,0-29,0)	28,0 (26,0-29,0)	0,7
HADS тревога, балл	5,5 (3,5-9,5)	5,0 (3,0-8,0)	0,9
HADS депрессия, балл	6,0 (4,0-8,5)	6,0 (3,0-8,0)	0,9

Примечание: статистических различий в группах не выявлено (p>0,050, критерий Манна-Уитни).

В группе 2 пациентки чаще отмечали сниженные работоспособности (двусторонний точный критерий Фишера; $p=0,03$), по сравнению с группой 1: 92 пациентки (81,4%) против 20 (62,5%) в группе 2 и 1, соответственно.

Анализ приливов, мышечных болей, нарушений сна, утомляемости, раздражительности, плаксивости и других симптомов, входящих в оценку ММИ, не установил различий в группах ($p>0,05$).

Группы не различались по параметрам качества жизни ($p>0,05$) (рис. 4).

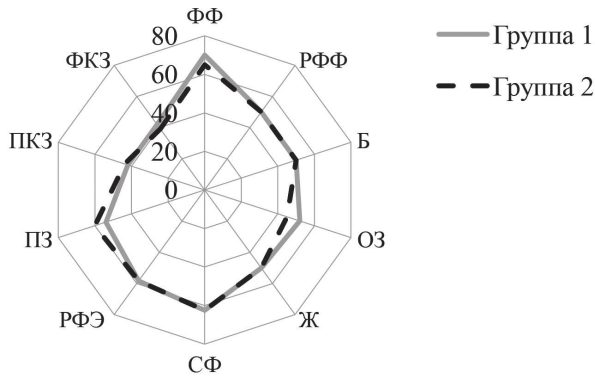


Рис. 4. Параметры качества жизни в зависимости от предшествующего приема холекальциферола, медиана (ФФ — физическое функционирование; РФФ — ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; Б — физическая боль; ОЗ — общая оценка здоровья; Ж — жизненная активность; СФ — социальное функционирование; РФЭ — ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; ПЗ — психическое здоровье; ПКЗ — физический компонент здоровья; ПКЗ — психологический компонент здоровья)

Статистических различий между группами не выявлено ($p>0,050$, критерий Манна-Уитни).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на дотации низких доз витамина D3 в 22% случаев, у 80,6% исследуемых пациенток отмечается недостаточная обеспеченность 25(OH)D. Российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование установило высокую частоту выявления D-гиповитаминоза среди взрослого населения в возрасте 18-50 лет: дефицит и недостаточность 25(OH)D встречались в 72,1% случаев [3]. Более высокую распространенность недостаточности 25(OH)D в настоящем исследовании можно объяснить исследованием женской популяции, более старшей возрастной категории (56-79 лет), имеющих ряд особенностей, ассоциированных с дефицитом эстрогенов (прибавка массы тела, нарушение эстрогензависимой активации 1 α -гидроксилазы и т. д.).

В группе 1 D-гиповитаминоз установлен в 46,8% случаев, т. е. встречался почти у каждой второй пациентки. Субанализ данных по дозированию витамина D³ (рис. 2) позволяет предположить дозозависимый ответ уровня 25(OH)D, что продемонстрировано в ранее проведенных исследованиях. В рандомизированном клиническом исследовании, ответ пациенток на низкие дозы витамина D (400-800 МЕ/сутки) был значительно меньше, чем у групп со средними (1600-2400 МЕ/сутки) и высокими дозами (3200-4800 МЕ/сутки) ($p<0,0001$) во всех категориях ИМТ [23]. Индивидуальная и недостаточная вариабельность ответа убедительно продемонстрирована в рандомизи-

рованных исследованиях и метаанализах, изучающих применение дотаций витамина D3 [6, 24-26]. В частности, через год приема витамина D в дозе 1000 МЕ/сутки недостаточность и дефицит витамина D наблюдались у 47,8% женщин, а при приеме в дозе 400 МЕ/сутки недостаточность и дефицит зарегистрированы у 74% женщин в постменопаузе [24]. В проспективном исследовании применения фиксированной дозы 2300-2500 МЕ холекальциферола в сутки в течение 4-6 месяцев у женщин в постменопаузе ($n=91$) с исходным уровнем 10-30 нг/мл продемонстрирована индивидуальная вариабельность ответа 25(OH)D: несмотря на достижение уровня 25(OH)D 30 нг/мл у значительной части пациенток, 26% ($n=24$) женщин не достигли его [25]. Применение более высоких доз в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании пациентов старше 65 лет ($n=305$) привело к достижению уровня 36 нг/мл в 86% и 64%, в группе принимавших 4000 МЕ и 2000 МЕ, соответственно (по сравнению с 2% участников, получающих плацебо) через 6 месяцев [6].

По мнению О.А. Громовой и соавт., пиковым значениям индекса результативности вне зависимости от диагноза соответствует доза 2000-4000 МЕ, в то время как замедленный отклик концентраций 25(OH)D в крови пациента может указывать на необходимость учета аномалий генетического профиля [1].

Среди не принимавших холекальциферол женщин, в настоящем исследовании установлены существенные сезонные различия концентрации 25(OH). Высокие концентрации витамина D при осуществлении забора крови в период с мая по август могут быть интерпретированы максимальным гормонотропным действием излучения УФ-В для жителей Екатеринбурга, по сравнению с периодом с января по апрель, когда в условиях сниженной инсоляции истощаются запасы витамина D [3]. Сезонные колебания уровня витамина D продемонстрированы для разных возрастных категорий, как для мужчин, так и для женщин, при этом различия не всегда зависят от географического расположения [27, 28]. Максимальная концентрация 25(OH)D установлена в летний ($p<0,001$) и осенний ($p<0,001$) период, по сравнению с зимним периодом у женщин в постменопаузе, проживающих в Великобритании, независимо от применения холекальциферола [28]. Среди российской популяции установлены сезонные статистические различия по концентрации 25(OH)D: медиана концентрации 25(OH)D в сыворотке крови весной составила 18 нг/мл (11-26) и осенью 26 нг/мл (19-37) ($p<0,000001$, критерий Манна-Уитни) [3]. Соответствующие данные представлены в том числе среди подростков, проживающих на территории Москвы [27]. Отсутствие сезонных различий в группе получавших низкие дозы витамина D, вероятно, следует расценивать как прогностически благоприятный результат, поскольку именно с уменьшением обеспеченности холекальциферолом связывают зимний прирост респираторных заболеваний и обострения аутоиммунной патологии в зимнее и весеннее время [1, 2].

Накапливается все больше данных о молекулярных механизмах воздействия витамина D на регуляцию жирового обмена, инсулина и глюкозы [1, 26]. В нашем исследовании, у принимавших низкие дозы холекальциферола установлена меньшая частота выявления различных нарушений углеводного обмена и более высокий уровень

ХС ЛПВП, по сравнению с не принимавшими холекальциферол пациентками. СД 2 типа установлен в 22,1% и 3,1% случаев среди не принимавших и принимавших холекальциферол длительностью не менее 6 месяцев, соответственно ($p=0,038$, $\chi^2=6,548$). Полученные результаты согласуются с более ранними исследованиями, установившими протективные эффекты дотации низких доз холекальциферола в монотерапии [29] и в комбинации с кальцием [30]. Согласно метаанализу обсервационных исследований, потребление витамина D3 более 500 МЕ/сутки снижало риск СД 2 типа на 13% по сравнению с потреблением менее 200 МЕ/сутки [29]. Схожие данные получены в проспективном исследовании 83779 женщин, показавшем, что дотация более 400 МЕ/сутки витамина D по сравнению с потреблением менее 100 МЕ/сутки способствует уменьшению риска СД 2 типа на 13% в многомерной корректировке. В этом же исследовании комбинированное ежедневное потребление более 1200 мг кальция и более 800 МЕ витамина D способствовало 33% снижению риска СД 2 типа (ОШ 0,67 (0,49–0,90)) по сравнению с потреблением менее 600 мг и 400 МЕ кальция и витамина D, соответственно [30]. Ряд исследователей подчеркивают увеличение эффективности профилактики СД 2 типа при дотации 2000–4000 МЕ витамина D в сутки [31, 32]. По результатам применения 2000 МЕ холекальциферола у лиц высокого риска СД 2 типа установлено значимое увеличение секреции инсулина [31]; применение 4000 МЕ у лиц с СД 2 типа сопровождалось снижением уровня HbA1c, глюкозы плазмы натощак и индекса НОМА-IR [26].

Полученные ассоциации в отношении остеопороза, переломов позвоночника, остеоартроза мелких суставов кистей, ревматоидного артрита, скорее всего, свидетельствуют о большей осведомленности этих пациенток о необходимости применения холекальциферола. Данные женщины чаще посещали прием ревматолога или терапевта, где имели возможность получить своевременную информацию о лечении и профилактике своих заболеваний. Следует отметить, что помимо назначений специалистов, некоторые пациентки инициировали применение низких доз самостоятельно. Несмотря на то, что применение доз менее 800 МЕ у данной категории пациенток недостаточно для достижения целей профилактики, учет низких доз является немаловажным.

В нашем исследовании принимавшие холекальциферол пациентки реже отмечали снижение работоспособности, хотя результаты тестов физического функционирования не различались между группами. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 305 пациенток старше 65 лет дотации как 2000 МЕ, так и 4000 МЕ витамина D³ в течение 1 года также не оказали значительного влияния на физические параметры [6]. Недавний метаанализ 47 рандомизированных клинических исследований с участием 58424 пациентов продемонстрировал, что только применение витамина D3 совместно с кальцием может снизить частоту падений [33]. Авторы метаанализа пришли к заключению о необходимости ежедневного потребления 800 МЕ и более витамина D3 в сочетании с кальцием для предотвращения падений [33].

Результаты предшествующих исследований не выявили связи дотаций витамина D с когни-

тивной функцией и психическим здоровьем [34, 35]. В одномоментном исследовании мы не обнаружили ассоциации приема добавок витамина D³ с качеством жизни, хотя в проспективном наблюдении 99826 женщин в постменопаузе применявшие менее 400 МЕ в сутки витамина D имели значительно более низкое качество жизни, связанное с психическим здоровьем, по сравнению с теми, кто потреблял более 400 МЕ /сутки [36].

В еще одном наблюдении добавки холекальциферола наряду с менопаузальной гормональной терапией повышала эффективность лечения психозмоциональных и нейровегетативных проявлений климактерического синдрома, улучшала качество жизни и снижала уровень депрессии у женщин в раннем периоде постменопаузы с дефицитом витамина D [37]. Отсутствие ассоциации приема витамина D³ с выраженностью ММИ обусловлено, прежде всего, поздним постменопаузальным периодом, завершением менопаузальной гормональной терапии и применением доз холекальциферола, не являющихся лечебными.

Анализ применения низких доз холекальциферола в настоящем поперечном исследовании демонстрирует меньшую частоту выявления нарушений углеводного обмена, что, в определенной мере, подтверждает ранее полученные нами в проспективном исследовании данные у женщин в ранней постменопаузе [38].

Исследование имело ряд ограничений: одномоментный дизайн исследования не позволил оценить эффективность дотации низких доз и сезонные различия обеспеченности витамином D в ходе нескольких визитов. Оценка концентрации 25(ОН)D производилась наиболее доступным методом ECLIA, обладающим меньшей специфичностью по сравнению с высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ). Снижение точности измерения 25(ОН)D с помощью хемилуминисцентного иммуноанализа связано с ошибочным распознаванием 3-эпи-25(ОН)D³ (эпимеры), что может приводить к завышению оценки обеспеченности организма витамином D в среднем на 8–16% [39].

Преимуществами исследования явились однородность выборки (проживание пациенток на одной территории; этническая однородность; преимущественно пожилой возраст пациенток; постменопаузальный период); проведение поперечного среза до введения режима самоизоляции [40], что в значительной мере исключало значительные сезонные смещающие в связи с пребыванием в закрытом помещении. Тем не менее, экстраполяция этих данных на общую популяцию невозможна, т.к. исследуемая группа — пациентки позднего постменопаузального периода.

Вышеописанные результаты могут быть актуальны для терапевтов, врачей общей практики, эндокринологов, гинекологов, ревматологов, а также врачей любых специальностей, которые наблюдают данную категорию женщин. Следует обратить особое внимание, что несмотря на применение низких доз витамина D в течение 6-ти месяцев, определение концентрации 25(ОН)D является крайне важным у женщин позднего постменопаузального периода, так как принципиально меняет тактику применения витамина D.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая распространенность D-гиповитаминоза, многогранность плейотропных эффектов D-гормона в отношении коморбидной патологии демонстрирует необходимость своевременной диагностики и компенсации дефицита и недостаточности его наиболее изученного, но не единственного метаболита — 25(OH)D у женщин не только в

периоде ранней, но и поздней постменопаузы. Дотация 400-2000 МЕ холекальциферола в течение 6-ти месяцев не обеспечивала адекватной обеспеченности витамином D в 46,7% случаев, но ассоциировалась со значимо более высокими уровнями 25(OH)D в сыворотке по сравнению с группой не получавших добавок витамина D.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D. Смена парадигмы, 2-е изд., перераб. и доп. (ред. Е.И. Гусев, И.Н. Захарова). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021
2. Wacker M., Holick M.F. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health // *Dermatoendocrinol.* — 2013;5(1):51-108. doi: 10.4161/derm.24494.
3. Сулотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Каронова Т.Л., Трошина Е.А. Первое российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых // *Терапевтический архив.* — 2021. — Т.93. — № 10 — С. 1209-1216.
4. Engelsen O. The relationship between ultraviolet radiation exposure and vitamin D status // *Nutrients.* — 2010;2(5):482-495. doi: 10.3390/nu2050482.
5. Ho V., Danieli C., Abrahamowicz M., Belanger A., Brunetti V., Delvin E., Lacaille J., Koushik A. Predicting serum vitamin D concentrations based on self-reported lifestyle factors and personal attributes // *Br J Nutr.* — 2018;120(7):803-812. doi: 10.1017/S000711451800199X.
6. Hin H., Tomson J., Newman C., Kurien R., Lay M., Cox J., Sayer J., Hill M., Emberson J., Armitage J., Clarke R. Optimum dose of vitamin D for disease prevention in older people: BEST-D trial of vitamin D in primary care // *Osteoporos Int.* — 2017;28(3):841-851. doi: 10.1007/s00198-016-3833-y.
7. Krist A.H., Davidson K.W., Mangione C.M., Cabana M., Caughey A.B., Davis E.M., Donahue K.E., Doubeni C.A., Epling J.W. Jr, Kubik M., Li L., Ogedegbe G., Owens D.K., Pbert L., Silverstein M., Stevermer J., Tseng C.W., Wong J.B. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement // *JAMA — J. Am. Med. Assoc.* — 2021; 325(14):1436-1442. doi: 10.1001/jama.2021.3069.
8. Изможерова Н.В., Обоскалова Т.А., Попов А.А., Воронцова А.В. К 25-летию изучения проблем климактерия на Урале // *Вестник Уральского государственного медицинского университета.* — 2020. — № 1-2. — С.47-51.
9. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 1997, Geneva: WHO http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/
10. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. — М., 2013. — С. 43. http://www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations_metabolic_syndrome.doc
11. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // *Проблемы Эндокринологии.* — 2016. — Т. 62. — № 4. — С. 60-84. doi: 10.14341/probl201662460-84.
12. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // *Clin Chem.* — 1972;18(6):499-502. doi: 10.1093/clinchem/18.6.499.
13. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., McKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // *J Chron Dis.* — 1987;40(5):373-383. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
14. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и рабочая группа авторов. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет.* — 2019. — Т. 22. — № S1. — С. 1-144. doi: 10.14341/DM221S1.
15. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 456 с.
16. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и рабочая группа авторов. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // *Проблемы эндокринологии.* — 2017. — Т. 63. — № 6. — С. 392-426. doi: 10.14341/probl2017636392-426.
17. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *J Psychiatr Res.* — 1975;12 (3):189-198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
18. Bjelland I., Dahl A.A., Haug T.T., Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review // *J Psychosom Res.* — 2002;52(2):69-77. doi: 10.1016/S0022-3999(01)00296-3
19. Сметник В.П., Ткаченко Н.М., Глезер Г.А., Москаленко Н.П. Климактерический синдром. — М.: Медицина; 1988.
20. Brazier J.E., Harper R., Jones N.M., O’Cathain A., Thomas K.J., Usherwood T., Westlake L. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care // *BMJ.* — 1992;305(6846):160-164. doi: 10.1136/bmj.305.6846.160.
21. Новик А. А. Исследование качества жизни в медицине: учебное пособие / А. А. Новик, Т. И. Ионова ; под ред. Ю. Л. Шевченко. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 304 с.
22. Guralnik J.M., Simonsick E.M., Ferrucci L., Glynn R.J., Berkman L.F., Blazer D.G., Scherr P.A., Wallace R.B. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission // *J Gerontol.* — 1994;49(2):M85-94. doi: 10.1093/geronj/49.2.m85.
23. Gallagher J.C., Yalamanchili V., Smith L.M. The effect of vitamin D supplementation on serum 25(OH)D in thin and obese women // *J Steroid Biochem Mol Biol.* — 2013;136:195-200. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.12.003
24. Macdonald H.M., Wood A.D., Aucutt L.S., Black A.J., Fraser W.D., Mavroei A., Reid D.M., Seccombe K.R., Simpson W.G., Thies F. Hip bone loss is attenuated with 1000 IU but not 400 IU daily vitamin D3: a 1-year double-blind RCT in postmenopausal women // *J Bone Miner Res.* — 2013;28(10):2202-2213. doi: 10.1002/jbmr.1959.
25. Binkley N., Lappe J., Singh R.J., Khosla S., Krueger D., Drezner M.K., Blank R.D. Can vitamin D metabolite measurements facilitate a «treat-to-target» paradigm to guide vitamin D supplementation? // *Osteoporos Int.* — 2015;26(5):1655-1660. doi: 10.1007/s00198-014-3010-0.
26. Mirhosseini N., Vatanparast H., Mazidi M., Kimball S.M. The Effect of Improved Serum 25-Hydroxyvitamin D Status on Glycemic Control in Diabetic Patients: A Meta-Analysis // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2017;102(9):3097-3110. doi: 10.1210/jc.2017-01024.
27. Zakharova I., Borovik T., Pludowski P., Tvorogova T., Solovyeva E., Sugyan N., Antonenko N., Balashova N., Kuular N., Marchenko V., Perova S., Prostatkova V., Simakova N., Simonenko I., Vasilyeva S., Mozhukhina M., Koroleva E., Rakhteenko A., Dmitrieva Yu., Klimov L., Kuryaninova V. Seasonality of Vitamin D Insufficiency in Children of Moscow // *American Journal of Pediatrics.* — 2017;3(6):83-88. doi: 10.11648/j.ajp.20170306.14.

28. Bevilacqua G., Laskou F., Clynes M.A., Jameson K.A., Boucher B.J., Noonan K., Cooper C., Dennison E.M. Determinants of circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and its association with musculoskeletal health in midlife: Findings from the Hertfordshire Cohort Study // *Metabol Open*. — 2021;12:100143. doi: 10.1016/j.metop.2021.100143.
29. Mitri J., Muraru M.D., Pittas A.G. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review // *Eur J Clin Nutr*. — 2011;65(9):1005-1015. doi: 10.1038/ejcn.2011.118.
30. Pittas A.G., Dawson-Hughes B., Li T., Van Dam R.M., Willett W.C., Manson J.E., Hu F.B. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women // *Diabetes Care*. — 2006;29(3):650-656. doi: 10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1961.
31. Mitri J., Dawson-Hughes B., Hu F.B., Pittas A.G. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial // *Am J Clin Nutr*. — 2011;94(2):486-494. doi: 10.3945/ajcn.111.011684.
32. He S., Yu S., Zhou Z., Wang C., Wu Y., Li W. Effect of vitamin D supplementation on fasting plasma glucose, insulin resistance and prevention of type 2 diabetes mellitus in non-diabetics: A systematic review and meta-analysis // *Biomed Rep*. — 2018;8(5):475-484. doi: 10.3892/br.2018.1074.
33. Thanapluetiwong S., Chewcharat A., Takkavatakarn K., Praditpornsilpa K., Eiam-Ong S., Susantitaphong P. Vitamin D supplement on prevention of fall and fracture: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // *Medicine (Baltimore)*. — 2020;99(34):e21506. doi: 10.1097/MD.00000000000021506.
34. Schietzel S., Fischer K., Brugger P., Orav E.J., Renerts K., Gagesch M., Freystaetter G., Stähelin H.B., Egli A., Bischoff-Ferrari H.A. Effect of 2000 IU compared with 800 IU vitamin D on cognitive performance among adults age 60 years and older: a randomized controlled trial // *Am J Clin Nutr*. — 2019;110(1):246-253. doi: 10.1093/ajcn/nqz081.
35. Guzek D., Kołota A., Lachowicz K., Skolmowska D., Stachoń M., Głabska D. Association between Vitamin D Supplementation and Mental Health in Healthy Adults: A Systematic Review // *J Clin Med*. — 2021;10(21):5156. doi: 10.3390/jcm10215156.
36. Motsinger S., Lazovich D., MacLehose R.F., Torkelson C.J., Robien K. Vitamin D intake and mental health-related quality of life in older women: the Iowa Women's Health Study // *Maturitas*. — 2012;71(3):267-273. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.12.005.
37. Пестрикова Т.Ю., Ячинская Т.В. Колекальциферол как необходимый компонент комплексного лечения климактерического синдрома на фоне дефицита витамина D // *PMЖ*. — 2017. — № 15. — С. 1112-1115.
38. Попов А.А., Изможерова Н.В., Фоминых М.И. Оценка влияния приверженности рекомендациям по профилактике остеопороза на минеральную плотность костей предплечья и частоту коморбидной патологии в лечении остеопороза // *Остеопороз и остеопатии*. — 2009. — Т.12. — № 1. — С.23-26.
39. Carter G.D., Jones J.C., Shannon J., Williams E.L., Jones G., Kaufmann M., Sempos C. 25-Hydroxyvitamin D assays: Potential interference from other circulating vitamin D metabolites // *J Steroid Biochem Mol Biol*. — 2016;164:134-138. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.12.018.
40. УГ-141, от 25 марта 2020 г. О внесении изменений в Указ Губернатора Свердловской области от 18.03.2020 № 100-УГ «О введении на территории Свердловской области режима повышенной готовности и принятии дополнительных мер по защите населения от новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV)».

Сведения об авторах:

Н.В. Изможерова — доктор медицинских наук, доцент
 А.А. Попов — доктор медицинских наук, доцент
 А.В. Рябинина — главный врач поликлиники
 А.А. Вихарева — ассистент кафедры
 Е.А. Сафьяник — старший преподаватель
 А.В. Спевак — аспирант

Information about the authors

Nadezhda V. Izmozherova — Doctor of Medicine, Associate Professor
 Artem A. Popov — Doctor of Medicine, Associate Professor
 Alla V. Ryabinina — Chief Physician
 Anna A. Vikhareva — Department assistant
 Elena A. Safianik — Senior Lecturer of the Department
 Alyona V. Spevak — Postgraduate Student

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
 The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 10.01.2022; одобрена после рецензирования 14.01.2022; принята к публикации 02.02.2022.
 The article was submitted 10.01.2022; approved after reviewing 14.01.2022; accepted for publication 02.02.2022.