

ВИТАМИН D И ПОКАЗАТЕЛИ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА ПОСЛЕ РОДОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ДОЗ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА

© Т.В. Новикова, И.Е. Зазерская, Л.В. Кузнецова, Е.С. Шелепова, Е.Л. Хазова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Т.В. Новикова, И.Е. Зазерская, Л.В. Кузнецова, и др. Витамин D и показатели минерального обмена после родов при применении профилактических доз холекальциферола // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 5. – С. 45–53. <https://doi.org/10.17816/JOWD68545-53>

Поступила: 04.09.2019

Одобрена: 01.10.2019

Принята: 07.10.2019

■ **Актуальность.** Распространенность дефицита и недостаточности витамина D у беременных, по данным литературы, достигает 60–80 %, что выступает значимым фактором снижения минеральной плотности кости, развития остеопении и риска переломов после родов. Гормонально опосредованные изменения в кальций-фосфорном обмене в период лактации представляют собой самостоятельный фактор снижения минеральной плотности кости, поэтому изучение взаимосвязи дефицита и недостаточности витамина D после родов и возможностей их коррекции являются актуальными.

Цель — оценить влияние профилактических доз холекальциферола и кальция карбоната в динамике на показатели кальций-фосфорного обмена после родов.

Материал и методы исследования. Проведено рандомизированное контролируемое исследование на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Обследовано 64 родильницы на 3–5-е сутки после родов, проживавших в Санкт-Петербурге с 2013 по 2014 г. Возраст женщин составил от 20 до 35 лет. Всем родильницам в сыворотке крови определяли уровни кальция, фосфора, магния, 25-гидроксикальциферола (25(OH)D), паратиреоидного гормона (ПТГ). Родильницы методом «слепых конвертов» рандомизированы в группы: пациентки I группы получали после родов 400 МЕ холекальциферола и 1000 мг кальция карбоната в течение 6 мес., пациентки II группы — 900 МЕ холекальциферола и 1000 мг кальция карбоната в течение 6 мес. Производили забор крови в динамике для оценки уровней 25(OH)D, ПТГ, кальция, фосфора и магния.

Результаты исследования. В I группе после родов исходный уровень 25(OH)D в сыворотке крови составил $22,46 \pm 4,35$ нг/мл, что соответствует недостаточности витамина D. Отмечено повышение уровня 25(OH)D на 3,56 нг/мл через 3 мес. от начала приема 400 МЕ холекальциферола. Через 6 мес. уровень 25(OH)D достиг нормальных значений у 20 % женщин ($p = 0,0001$). Во II группе после родов исходный уровень 25(OH)D в сыворотке крови составил $20,64 \pm 5,37$ нг/мл, что соответствует недостаточности витамина D, через 3 мес. от начала приема 900 МЕ холекальциферола зарегистрировано повышение уровня 25(OH)D на 7,6 нг/мл. Через 6 мес. уровень 25(OH)D достиг нормальных значений у 56 % женщин, при этом средний уровень 25(OH)D у этих женщин соответствовал нормально низким значениям 25(OH)D. Уровень ПТГ, кальция, фосфора и магния оставался в пределах референтных значений в обеих группах, однако наблюдалось повышение концентрации ПТГ через 6 мес. после родов, что может говорить о недостаточности дозы холекальциферола для стабилизации ПТГ.

Заключение. Дефицит и недостаточность витамина D встречались у 80–97 % обследованных после родов. Профилактические дозы холекальциферола положительно влияли на показатели кальций-фосфорного обмена, однако при их помощи не удалось стабилизировать уровень ПТГ. Доза холекальциферола 400 МЕ оказалась недостаточной для нормализации уровня 25(OH)D в течение 6 мес. приема. Доза холекальциферола 900 МЕ позволяет достигнуть нормально низких значений 25(OH)D у 56 % женщин через 6 мес. приема, однако это также не сопровождается стабилизацией уровня ПТГ.

■ **Ключевые слова:** дефицит витамина D; недостаточность витамина D; холекальциферол; кальция карбонат.

VITAMIN D AND MINERAL METABOLISM AFTER CHILDBIRTH WITH THE USE OF PREVENTIVE DOSES OF CHOLECALCIFEROL

© T.V. Novikova, I.E. Zazerskaya, L.V. Kuznetsova, E.S. Shelepova, E.L. Khazova

V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

For citation: Novikova TV, Zazerskaya IE, Kuznetsova LV, et al. Vitamin D and mineral metabolism after childbirth with the use of preventive doses of cholecalciferol. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(5):45-53. <https://doi.org/10.17816/JOWD68545-53>

Received: September 4, 2019

Revised: October 1, 2019

Accepted: October 7, 2019

■ **Hypothesis/aims of study.** According to the literature, the prevalence of vitamin D deficiency and its deficiency in pregnant women reaches 60–80%, which is a significant factor in reducing bone mineral density (BMD), osteopenia, and the risk of fractures after childbirth. Hormone-mediated changes in calcium-phosphorus metabolism during lactation are an independent factor in the reduction of BMD. Therefore, the study of the relationship between vitamin D deficiency and insufficiency after childbirth and the possibility of correction is relevant. The aim of this study was to evaluate the effect of prophylactic doses of cholecalciferol and calcium carbonate over time on calcium-phosphorus metabolism indicators after childbirth.

Study design, materials and methods. A randomized controlled trial was conducted based on V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg. 64 puerperas, who lived in St. Petersburg from 2013 to 2014, were surveyed on the 3–5th day after childbirth. The age of women ranged from 20 to 35 years. Blood serum levels of calcium, phosphorus, magnesium, 25-hydroxycalciferol (25(OH)D), and parathyroid hormone (PTH) were determined for all the puerpera. Using the blind envelope method, the postpartum women were randomized into groups: group I received cholecalciferol 400 IU and calcium carbonate 1000 mg after delivery for 6 months; group II received cholecalciferol 900 IU and calcium carbonate 1000 mg after delivery for 6 months. Blood sampling was performed over time to assess the levels of 25(OH)D, PTH, calcium, phosphorus, and magnesium.

Results. In group I after childbirth, the initial level of 25(OH)D in the blood serum was 22.46 ± 4.35 ng/ml, which corresponds to vitamin D insufficiency. An increase in 25(OH)D level by 3.56 ng/ml was observed after 3 months from the start of taking cholecalciferol 400 IU. After 6 months, the level of 25(OH)D reached normal values in 20% of women ($p = 0.0001$). In group II after childbirth, the initial level of 25(OH)D in the blood serum was 20.64 ± 5.37 ng/ml, which corresponds to vitamin D insufficiency. An increase in 25(OH)D level by 7.60 ng/ml was observed after 3 months from the start of taking cholecalciferol 900 IU. After 6 months, the level of 25(OH)D reached normal values in 56% of women, while the average level of 25(OH)D in these women corresponded to its normally low values. The levels of PTH, calcium, phosphorus, and magnesium remained within the reference values in both groups; however, there was an increase in PTH concentration 6 months after delivery, which may indicate that the cholecalciferol dose is insufficient to stabilize PTH.

Conclusion. Vitamin D deficiency and insufficiency occurred in 80–97 % of those examined after delivery. The use of prophylactic doses of cholecalciferol has a positive effect on calcium-phosphorus metabolism; however, they are not sufficient to stabilize PTH level. The cholecalciferol dose of 400 IU is insufficient to normalize the level of 25(OH)D within 6 months of administration. The cholecalciferol dose of 900 IU leads to normally low values of 25(OH)D in 56 % of women after 6 months of administration, but this does not stabilize PTH level either.

■ **Keywords:** vitamin D deficiency; vitamin D insufficiency; cholecalciferol; calcium carbonate.

Введение

Распространенность дефицита и недостаточности витамина D у беременных, по данным литературы, достигает 60–80 %, что является значимым фактором риска снижения минеральной плотности кости, развития остеопении и риска переломов после родов. Дефицит и недостаточность витамина D — доказанные модифицируемые факторы риска переломов. Так, период лактации сопровождается изменениями в минеральном и костном обмене. Среднесуточная секреция молока составляет в среднем около 780 мл [1, 2] со средним содержанием кальция 260 мг/л в течение первых 6 мес. лактации и приводит к средней потере 200–210 мг/сут кальция [3]. Ежедневные потери кальция могут значительно варьировать. По мнению большинства авторов, основу поддержания гомеостаза кальция во время лактации составляет резорбция скелета, которая представляет собой временный адаптационный механизм, однако у некоторых женщин может приводить к снижению минеральной плотности кости и риску переломов. Ввиду высокой распространенности дефицита и недостаточ-

ности витамина D у беременных в период лактации могут происходить значительные изменения в минеральном обмене и ремоделировании костной ткани, что обосновывает необходимость изучения данного вопроса для расширения возможностей коррекции этого состояния.

Цель — оценить влияние применения профилактических доз колекальциферола и кальция карбоната в динамике на показатели кальций-фосфорного обмена после родов.

Материалы и методы

Проведено контролируемое исследование на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в период с октября 2013 по ноябрь 2014 г. Обследовано 64 родильниц на 3–5-е сутки после родов, проживающих в Санкт-Петербурге. Возраст женщин составил от 20 до 35 лет.

Все пациентки подписали информированное согласие. Для включения в исследование исходный уровень 25(OH)D должен был быть не более 40 нг/мл. Не включали родильниц с многоплодной беременностью, с заболеваниями желудочно-кишечного тракта; имеющие

в анамнезе операции на органах желудочно-кишечного тракта; принимавшие препараты глюкокортикостероидов и другие препараты, влияющие на костный обмен. Обязательным условием являлась лактация.

Исследование было одобрено этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (приказ № 194 от 12.06.13) в рамках выполнения диссертационной работы.

Всем родильницам в сыворотке крови определяли уровни кальция, фосфора, магния, 25-гидроксикальциферола (25(OH)D), паратиреоидного гормона (ПТГ). Уровни кальция, фосфора и магния оценивали калориметрическим методом. Методом ионоселективного анализа с использованием реагентов «Кальций», «Магний» и «Фосфор» для анализатора Architect 8000 и калибратора Calibrator for automated systems (C.F.A.S) вычисляли концентрацию общего кальция, магния, фосфора в сыворотке крови.

Определение 25(OH)D проводили хемилюминесцентным методом на анализаторе Architect 2000, определение ПТГ в сыворотке крови — с использованием наборов и калибраторов фирмы Roche Diagnostics (Германия) методом иммуноферментного анализа на анализаторе Cobas E311, Roche (Швейцария) на базе ЦКДЛ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

Родильницы рандомизированы на группы методом «слепых конвертов»: пациентки I группы получали после родов 400 МЕ колекальциферола и 1000 мг кальция карбоната в течение 6 мес., пациентки II группы после родов — 900 МЕ колекальциферола и 1000 мг кальция карбоната в течение 6 мес.

Через 3 и 6 мес. приема колекальциферола и карбоната кальция произведен забор крови в 10 мл вакуумную пробирку из кубитальной вены и определены уровни кальция, фосфора, магния, 25(OH)D, ПТГ в динамике в обеих группах.

Через 12 мес. произведен забор биообразцов крови в 10 мл вакуумную пробирку из кубитальной вены и установлены уровни 25(OH)D и ПТГ в динамике в обеих группах

Для оценки уровня витамина D использовали классификацию, согласно которой пациентки были разделены на три нормативных класса градации по концентрации 25(OH)D в сыворотке: дефицит витамина D — уровень 25(OH)D ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л), недостаточность витамина D — уровень 25(OH)D от 20 до 30 нг/мл (51–74 нмоль/л), нормальная концентрация витамина D — уровень 25(OH)D превышает или равен 30 нг/мл [4].

Основные показатели представлены в виде среднее \pm стандартное отклонение. Распределение значений одного признака в динамике сравнивали при помощи рангового критерия Фридмана. Для проверки показателей на однородность использовали критерии Колмогорова – Смирнова и Лиллиефорса. Тест Манна – Уитни применяли для одномоментного сравнения значений показателей между группами. Статистический анализ был выполнен преимущественно в пакете Statistica 10 (StatSoft, Inc.). Динамика связей иллюстрирована методом корреляционных плеяд В.П. Тереньтева. Все приведенные корреляции значимы на уровне $p = 0,05$.

Результаты

Исходные характеристики групп практически идентичны по возрасту, весовым показателям, акушерско-гинекологическому анамнезу, течению беременности и уровню колекальциферола в сыворотке крови.

Средний возраст обследованных родильниц I группы составил $31,4 \pm 2,6$ года, II группы — $30,3 \pm 3,8$ года. Переломы в анамнезе встречались у одной женщины в подростковом возрасте в I группе и у двух родильниц во II группе. Курение отрицали все обследованные женщины. В соматическом анамнезе не отмечено хронических заболеваний почек, патологии щитовидной железы у родильниц в I группе, у трех пациенток II группы выявлен хронический пиелонефрит. Акушерско-гинекологический анамнез: средний возраст менархе составил $13,6 \pm 2,4$ года, нарушения менструального цикла встречались у двоих женщин в I группе и у четырех во II группе по типу олигоопсоменореи. Выкидыши зарегистрированы в анамнезе у четырех родильниц I группы и у трех родильниц II группы. Данная беременность наступила самопроизвольно у всех обследованных. В I группе первобеременные первородящие составили 56 %, во II группе — 42 %. Индекс массы тела более 25 кг/м^2 в I группе отмечен у 40 % пациенток, во II группе — у 35 %. Пониженное употребление кальция с питанием в I группе выявлено у 78 % пациенток, во II группе — у 82 %. Осложнения беременности, такие как гестационный сахарный диабет на диете, аутоиммунный тиреоидит, преэклампсия, во II группе встречались в 2 раза чаще. Беременность завершилась срочными родами через естественные родовые пути у 90 % женщин в I группе и у 82 % во II группе, кесаревым сечением в результате

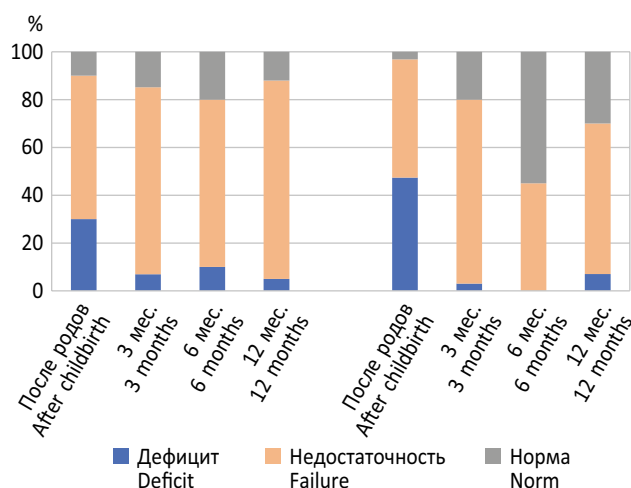


Рис. 1. Динамика состава исследуемых групп пациенток по трем градациям концентрации витамина D

Fig. 1. Study group composition dynamics in three gradations of vitamin D concentration

начавшейся гипоксии плода — у 10 % в I группе и у 18 % во II группе.

Обращает на себя внимание выявленный у 80–97 % родильниц дефицит и недостаточность витамина D (рис. 1).

В I группе после родов исходный уровень 25(OH)D в сыворотке крови составил $22,46 \pm 4,35$ нг/мл, что соответствовало недостаточности витамина D. Отмечалось повышение уровня 25(OH)D на 3,56 нг/мл через 3 мес. от начала приема 400 МЕ колекальциферола, средний уровень составил $26,0 \pm 5,2$ нг/мл, через 6 мес. — $27,03 \pm 2,99$ нг/мл ($p = 0,0001$). Через 3 и 6 мес. уровень 25(OH)D достиг нормальных значений у 17 и 21 % женщин соответственно, таким образом доза 400 МЕ недостаточна для достижения нормального уровня

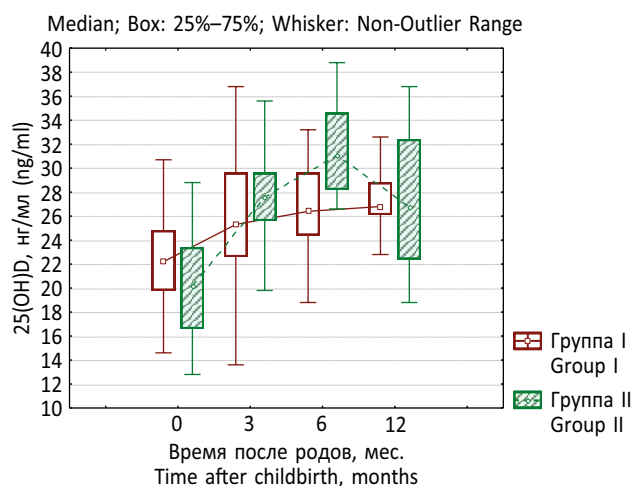


Рис. 2. Динамика уровня 25-гидроксикальциферола 25(OH)D в группах наблюдения

Fig. 2. 25-hydroxycalciferol dynamics in the study groups

25(OH)D у большинства пациенток (табл. 1, рис. 2). Уровень ПТГ оставался в пределах референтных значений, однако отмечалось повышение концентрации на 4,51 пг/мл через 6 мес. после родов (см. табл. 1, рис. 3), что, вероятно, свидетельствует о недостаточной дозе колекальциферола для стабилизации ПТГ. Наблюдалось достоверное снижение уровня ПТГ через 12 мес. после родов (см. табл. 1, рис. 3).

Во II группе после родов исходный уровень 25(OH)D в сыворотке крови составил $20,64 \pm 5,37$ нг/мл, что соответствовало недостаточности витамина D, через 3 мес. от начала приема 900 МЕ колекальциферола отмечалось увеличение уровня 25(OH)D на 7,6 нг/мл, через 6 мес. средний уровень 25(OH)D составил $31,99 \pm 4,83$ нг/мл ($p = 0,00001$). Через 3 мес.

Таблица 1 / Table 1

Динамика показателей колекальциферола и паратиреоидного гормона в группах наблюдения при применении профилактических доз колекальциферола и карбоната кальция

Cholecalciferol and parathyroid hormone dynamics in the study groups with the use of prophylactic doses of cholecalciferol and calcium carbonate

Сроки	25(OH)D, нг/мл			ПТГ, пг/мл		
	I группа	II группа	p^*	I группа	II группа	p^*
После родов	$22,46 \pm 4,35$	$20,64 \pm 5,37$	0,59	$28,98 \pm 12,63$	$26,19 \pm 6,71$	0,04
Через 3 мес.	$26,0 \pm 5,2$	$27,74 \pm 4,63$	0,48	$29,9 \pm 8,78$	$27,75 \pm 8,29$	0,01
Через 6 мес.	$26,3 \pm 3,88$	$31,99 \pm 4,83$	0,06	$33,96 \pm 8,84$	$32,22 \pm 7,92$	0,05
Через 12 мес.	$27,03 \pm 2,99$	$28,26 \pm 7,35$	0,02	$29,87 \pm 6,38$	$28,73 \pm 6,32$	0,11
p^{**}	0,0001	0,00001		0,025	0,0002	

Примечание. p^* , p^{**} — уровни значимости критериев Манна – Уитни и Фридмана соответственно. 25(OH)D — 25-гидроксикальциферол; ПТГ — паратиреоидный гормон.

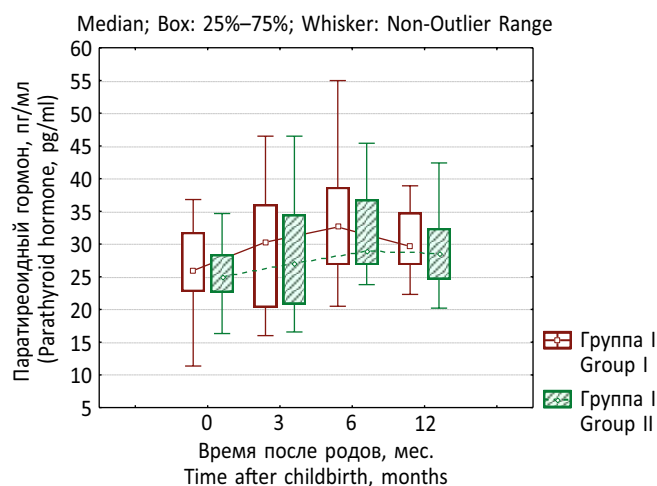


Рис. 3. Динамика уровня паратиреоидного гормона в группах наблюдения

Fig. 3. Parathyroid hormone dynamics in the study groups

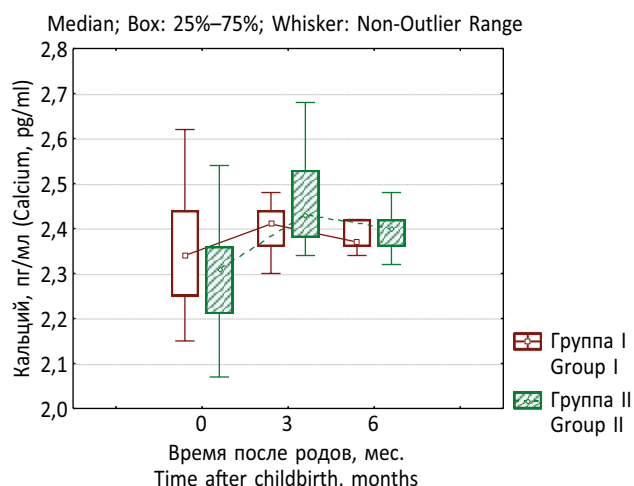


Рис. 4. Динамика уровня кальция в группах наблюдения

Fig. 4. Calcium dynamics in the study groups

уровень 25(ОН)D достиг нормальных значений у 20 % пациенток, при этом средний уровень 25(ОН)D оказался равен $33,9 \pm 2,8$ нг/мл, через 6 мес. уровень 25(ОН)D достиг нормальных значений у 56 % женщин, при этом средний уровень 25(ОН)D был равен $35,4 \pm 3,4$ нг/мл. Уровень ПТГ находился в пределах референтных значений. При применении 900 МЕ колекальциферола сохранялась тенденция к увеличению ПТГ. Таким образом, доза колекальциферола 900 МЕ также не приводит к стабилизации ПТГ после родов (см. табл. 1, рис. 3)

В обеих группах родильниц уровень кальция оставался в пределах референтных значений, отмечалось незначительное повышение уровня кальция в сыворотке крови через 3 и 6 мес. от начала приема колекальциферола и кальция карбоната (табл. 2). При сравнении между груп-

пами статистической значимости обнаружено не было (рис. 4).

Наблюдалось также достоверное снижение уровня фосфора в динамике в обеих группах (см. табл. 2). При сравнении между группами статистически значимые различия отсутствовали. Уровень магния не выходил за пределы референтных значений и отклонения были статистически незначимы как в динамике, так и при сравнении между группами (см. табл. 2).

С учетом принципа Бонферрони межгрупповое различие не являлось статистически значимым в динамике ни по одному из показателей, что иллюстрируют диаграммы (см. рис. 2–4).

Таким образом, выявленные изменения свидетельствуют об усилении интенсивности кальций-фосфорного обмена после родов.

Таблица 2 / Table 2

Динамика показателей кальций-фосфорного обмена в группах наблюдения при применении профилактических доз колекальциферола и карбоната кальция

Calcium-phosphorus metabolism indicator dynamics in the study groups with the use of prophylactic doses of cholecalciferol and calcium carbonate

Сроки	Кальций, ммоль/л			Фосфор, ммоль/л			Магний, ммоль/л		
	I группа	II группа	p^*	I группа	II группа	p^*	I группа	II группа	p^*
После родов	$2,37 \pm 0,15$	$2,28 \pm 0,12$	0,03	$0,86 \pm 0,05$	$0,84 \pm 0,09$	0,13	$1,34 \pm 0,14$	$1,33 \pm 0,11$	0,94
Через 3 мес.	$2,39 \pm 0,08$	$2,47 \pm 0,13$	0,31	$0,86 \pm 0,04$	$0,88 \pm 0,10$	0,50	$1,33 \pm 0,12$	$1,27 \pm 0,15$	0,54
Через 6 мес.	$2,4 \pm 0,07$	$2,41 \pm 0,08$	0,06	$0,88 \pm 0,03$	$0,85 \pm 0,05$	0,23	$1,26 \pm 0,00$	$1,26 \pm 0,17$	0,59
p^{**}	0,004	0,00001		0,40	0,24		0,009	0,025	

Примечание. p^* , p^{**} — уровни значимости критериев Манна – Уитни и Фридмана соответственно.

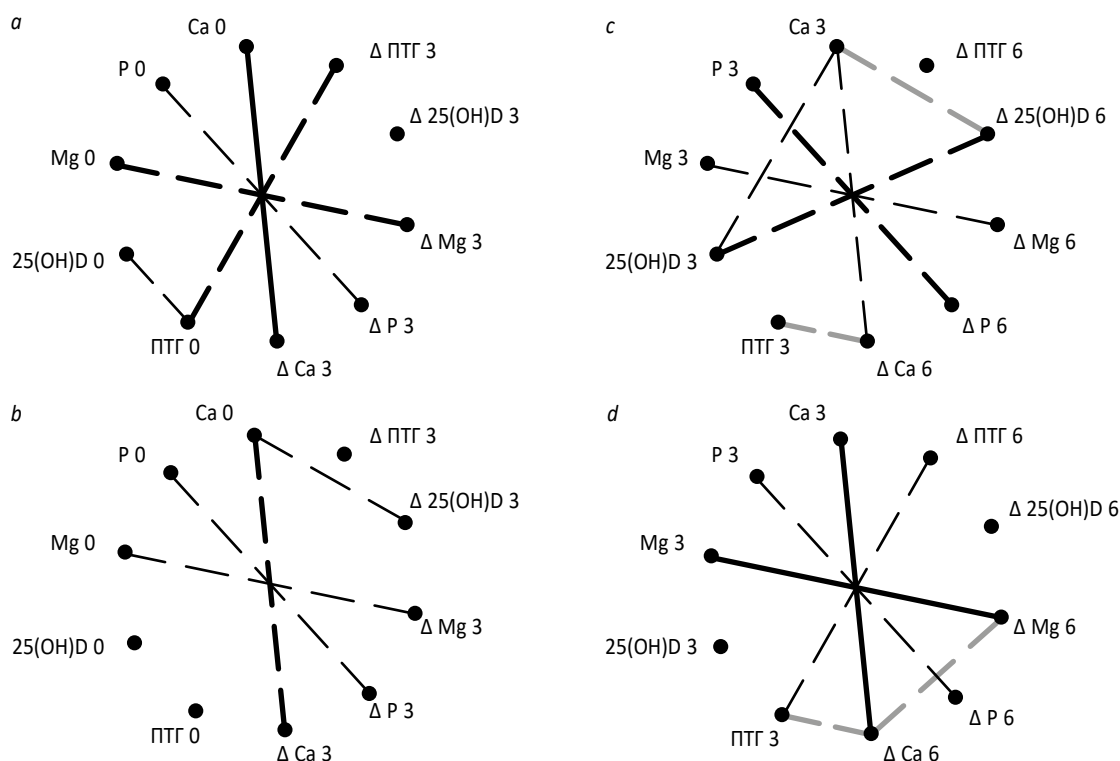


Рис. 5. Корреляция признаков и прироста их значений в исследуемых группах пациенток: *a* — I группа после родов; *b* — II группа после родов; *c* — I группа через 3 и 6 мес.; *d* — II группа через 3 и 6 мес.; толщина линии пропорциональна коэффициенту корреляции Пирсона r ; сплошная линия — $|r| > 0,8$, штрих — $0,8 > |r| > 0,5$. Черные линии соответствуют отрицательным связям ($r < 0$), серые — положительным ($r > 0$). 25(OH)D — 25-гидроксикальциферол; ПТГ — паратиреоидный гормон; 0 — значение после родов; 3 — значение через 3 мес.; $\Delta 3$ — динамика за 3 мес.; $\Delta 6$ — динамика за 6 мес.

Fig. 5. Correlations between signs and value gains in the study groups: *a* — I group after childbirth; *b* — II group after childbirth; *c* — I group after 3 and 6 months; *d* — II group after 3 and 6 months; the line thickness is proportional to the Pearson correlation coefficient r ; solid line — $|r| > 0,8$, stroke — $0,8 > |r| > 0,5$. Black lines correspond negative bonds ($r < 0$), grey — positive ($r > 0$). 25(OH)D — 25-hydroxycalciferol; PTH — parathyroid hormone; 0 — value after childbirth; 3 — value in 3 months; $\Delta 3$ — dynamics in 3 months; $\Delta 6$ — dynamics in 6 months

Так, через 3 мес. от приема 400 МЕ колекальциферола прослеживалась зависимость уровня кальция от прироста уровня 25(OH)D и прирост кальция напрямую коррелировал с уровнем ПТГ (рис. 5).

Через 3 мес. от начала приема 900 МЕ колекальциферола сохранялась такая же прямая взаимосвязь ПТГ и прироста кальция, хотя при этом уровень кальция стабилизировался и дальнейшего прироста кальция не наблюдалось. Таким образом, доза 900 МЕ оказалась оптимальной для кальциевого обмена (см. рис. 5).

Нежелательные явления отсутствовали.

Обсуждение

Ведущую роль в регуляции кальций-фосфорного обмена и ремоделирования костной ткани играют метаболиты витамина D и паратиреоидный гормон. Источником витами-

на D служат определенные продукты питания, он синтезируется в коже под воздействием УФ-лучей. В печени и почках образуются активные метаболиты витамина D. Под влиянием 25-карбоксилазы печени образуется кальцифедиол (25(OH)D₃), далее 1-альфа-гидроксилаза почек превращает его в кальцитриол (1,25(OH)₂D₃). Рецепторы к кальцитриолу находятся в большинстве органов, в значительном количестве представлены на клеточном уровне — в остеобластах. Кальцитриол обеспечивает активное всасывание кальция в кишечнике за счет белка кальбиндина, усиливает минерализацию костной ткани, образование остеокальцина и уменьшает синтез коллагена [5].

По данным настоящего исследования, дефицит и недостаточность витамина D после родов зарегистрированы у 80–97 % родильниц. Дефицит витамина D является модифициру-

емым фактором риска остеопороза, в связи с чем представляет интерес для изучения и коррекции.

Так, на фоне приема 400 МЕ через 6 мес. только у 21 % женщин уровень 25-гидрокальциферола достиг нормальных значений, средний уровень при этом составил $31,8 \pm 1,6$ нг/мл, что незначительно выходит за границу недостаточности витамина D, у остальных обследованных обнаружены недостаточность и дефицит витамина D, свидетельствующие о малой дозе колекальциферола 400 МЕ для нормализации уровня 25(OH)D.

На фоне приема 900 МЕ через 3 мес. у 20 % женщин уровень 25-гидроксиколекальциферола достиг нормальных значений, средний уровень при этом составил $33,9 \pm 2,8$ нг/мл, что тоже соответствует нижней границе нормы, у остальных обследованных выявлены недостаточность и дефицит витамина D. Через 6 мес. уровень 25-гидроксиколекальциферола нормализовался у 56 % пациенток, средний уровень при этом составил $35,4 \pm 3,4$ нг/мл, что, вероятно, свидетельствует о «накопительном эффекте» колекальциферола при непрерывном приеме 900 МЕ в течение 6 мес. Это позволяет достичь минимального низкого нормального уровня 25-гидроксиколекальциферола у пациенток с изначальным гиповитаминозом витамина D.

У остальных 44 % обследованных сохранялась недостаточность витамина D.

Синтез ПТГ увеличивается компенсаторно в ответ на уменьшение концентрации кальцитриола [2]. При повышении концентрации ПТГ усиливается резорбция костной ткани, обеспечивающая в течение длительного времени стабильный уровень кальция в крови [5]. Если процессы остеосинтеза и остеорезорбции уравновешены, уровень ПТГ остается на нижней границе нормы или отмечается уменьшение его концентрации. Первоначально считали, что лактация представляет собой состояние вторичного гиперпаратиреоза [6, 7], хотя некоторые результаты анализа ПТГ подтвердили эту гипотезу [8], в большинстве случаев уровень ПТГ был нормальным [9]. В настоящем исследовании, уровень ПТГ оставался в пределах референтных значений, однако отмечается повышение уровня ПТГ, в наибольшей степени через 3 и 6 мес. после родов, что косвенно свидетельствует об усилении костного метаболизма и может быть связано с преобладанием недостаточности витамина D у большинства женщин на фоне приема профилактических доз колекальциферола, что

свидетельствует о недостаточности применяемых дозировок для нормализации уровня ПТГ.

В период лактации потери кальция с молоком достигают 200 мг/сут, что превышает потребности в кальции в III триместре беременности. Содержание кальция в молоке через 3 мес. лактации выше, чем через 6 мес. после родов [5], но объем молока выше через 6 мес. лактации [6]. Следовательно, ежедневная материнская потеря кальция может быть больше через 6 мес. по сравнению с первыми 3 мес. лактации [6].

В настоящем исследовании при оценке показателей кальций-фосфорного обмена отмечено повышение уровня кальция в сыворотке крови на фоне приема 1000 мг кальция карбоната и колекальциферола через 3 и 6 мес. приема, что свидетельствует о положительном влиянии кальция карбоната и витамина D на показатели кальциевого обмена в целом. Поскольку статистически значимая разница между группами отсутствовала, доза карбоната кальция 1000 мг была достаточной и не было необходимости увеличивать ее после родов. По данным зарубежных исследований, уровень сывороточного кальция остается в пределах нормальных значений или отмечается его некоторое повышение у кормящих женщин [10–12], что не противоречит данным нашего исследования. Уровень фосфора незначительно понижался через 6 мес. после родов, что отражает взаимосвязь кальций-фосфорного обмена и закономерное изменение фосфорного обмена при повышении уровня кальция. Уровень магния практически не изменялся, что согласуется с данными других исследований [2, 13, 14].

В нашем исследовании не учитывали сезонные колебания уровня 25(OH)D вследствие отсутствия значимой разницы между концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови у родильниц, полученных в осенне-зимний и весенне-летний периоды. Через 6 мес. из исследования выбыли 15 % женщин, через 12 мес. — 34 % обследуемых.

Заключение

Дефицит и недостаточность витамина D встречались у 80–97 % обследованных после родов.

Изменения в кальций-фосфорном обмене свидетельствуют об усилении минерального обмена после родов.

Профилактические дозы колекальциферола положительно влияли на показатели кальций-фосфорного обмена, однако оказались недостаточными для стабилизации уровня ПТГ.

Доза колекальциферола 400 МЕ является недостаточной для нормализации уровня 25(ОН)D в течение 6 мес. приема.

Доза колекальциферола 900 МЕ позволяет достичь нормально низких значений 25(ОН)D у 56 % женщин через 6 мес. приема, однако не сопровождается стабилизацией уровня ПТГ.

Дополнительная информация

Работа проведена в рамках гранта «Дефицит витамина D в генезе развития гестационного диабета, преэклампсии и перинатальных потерь».

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Благодарности. Врачу ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» М.А. Убелс и канд. мед. наук ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» В.А. Барту.

Литература

- Heinig MJ, Nommsen LA, Pearson JM, et al. Energy and protein intakes of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life and their association with growth velocity: the darling study. *Am J Clin Nutr.* 1993;58(2):152-161. <https://doi.org/10.1093/ajcn/58.2.152>.
- Kovacs CS. Maternal mineral and bone metabolism during pregnancy, lactation, and post-weaning recovery. *Physiol Rev.* 2016;96(2):449-547. <https://doi.org/10.1152/physrev.00027.2015>.
- Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, et al. IOM committee members respond to endocrine society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1146-1152. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2218>.
- Cushard WG Jr, Creditor MA, Canterbury JM, Reiss E. Physiologic hyperparathyroidism in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1972;34(5):767-771. <https://doi.org/10.1210/jcem-34-5-767>.
- Kovacs CS. Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40(4):795-826. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2011.08.002>.
- Кеттайл В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы: патофизиология и клиническая медицина. Обсуждение историй болезней / пер. с англ. под ред. Н.А. Смирнова; под общ. ред. Ю.В. Наточина. — М.: BINOM Publishers; СПб.: Нев. диалект, 2001. — 335 с. [Kettail VM, Arki RA. Patofiziologija jendokrinnoi sistemy: patofiziologija i klin. medicina. Obsuzhdenie istorii boleznei. Translated from English N.A. Smirnov; ed. by Ju.V. Natochin. Moscow: BINOM Publishers; Saint Petersburg: Nev. Dialect; 2001. 335 p. (In Russ.)]
- Karra MV, Udipi SA, Kirksey A, Roepke JL. Changes in specific nutrients in breast milk during extended lactation. *Am J Clin Nutr.* 1986;43(4):495-503. <https://doi.org/10.1093/ajcn/43.4.495>.
- Retallack RW, Jeffries M, Kent GN, et al. Physiological hyperparathyroidism in human lactation. *Calcif Tissue Res.* 1977;22(Suppl):142-146. <https://doi.org/10.1007/bf02064055>.
- Maladkar M, Sankar S, Kamat K. Vitamin D efficiency in pregnancy: an updated viewpoint in indian scenario. *Int J Clin Med.* 2015;6(3):204-216. <https://doi.org/10.4236/ijcm.2015.63026>.
- Sowers M. Pregnancy and lactation as risk factors for subsequent bone loss and osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1996;11(8):1052-1060. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650110803>.
- Абрамченко В.В. Профилактика и лечение нарушений обмена кальция в акушерстве, гинекологии и перинатологии. — СПб.: ЭЛБИ, 2006. — 240 с. [Abramchenko VV. Profilaktika i lecheniye narusheniy obmena kal'tsiya v akusherstve, ginekologii i perinatologii. Saint Petersburg: ELBI; 2006. 240 p. (In Russ.)]
- Ardawi MS, Nasrat HA, BA'Aqueel HS. Calcium-regulating hormones and parathyroid hormone-related peptide in normal human pregnancy and postpartum: a longitudinal study. *Eur J Endocrinol.* 1997;137(4):402-409. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1370402>.
- Carneiro RM, Prebehalla L, Tedesco MB, et al. Evaluation of markers of bone turnover during lactation in African-Americans: a comparison with Caucasian lactation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):523-532. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2118>.
- Дорофейков В.В., Зазерская И.В., Хазова Е.Л. Витамин D и репродуктивное здоровье женщины. — СПб.: Эко-Вектор, 2017. — 151 с. [Dorofeykov VV, Zazerskaia IV, Hazova EL. Vitamin D i reproduktivnoe zdorov'e zhenshiny. Saint Petersburg: Eko-Vektor; 2017. 151 p. (In Russ.)]

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Татьяна Васильевна Новикова — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-8758-6857>. SPIN-код: 7143-2088.

E-mail: tanyanovikova.85@mail.ru.

Ирина Евгеньевна Зазерская — д-р мед. наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Института медицинского образования. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>. SPIN-код: 5873-2280. E-mail: zazera@almazovcentre.com.

Tatyana V. Novikova — Researcher. The Research Laboratory for Reproduction and Women's Health. The Institute of Perinatology and Pediatrics, V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-8758-6857>. SPIN-code: 7143-2088. E-mail: tanyanovikova.85@mail.ru.

Irina E. Zazerskaya — MD, PhD, DSci (Medicine), the Head of the Department of Obstetrics and Gynecology. The Faculty of Medicine, the Institute of Medical Education, V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>. SPIN-code: 5873-2280. E-mail: zazera@almazovcentre.com.

Любовь Владимировна Кузнецова — канд. мед. наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>. SPIN-код: 5873-2280.

Екатерина Сергеевна Шелепова — канд. мед. наук, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-6272-3963>. SPIN-код: 9474-1351.

Елена Леонидовна Хазова — канд. мед. наук, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-6654-4209>. SPIN-код: 2295-3524.

Lyubov V. Kuznetsova — MD, PhD, the Head of the Research Laboratory for Reproduction and Women's Health. The Institute of Perinatology and Pediatrics, V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>. SPIN-code: 5873-2280.

Ekaterina S. Shelepova — MD, PhD, Researcher. The Research Laboratory for Reproduction and Women's Health. The Institute of Perinatology and Pediatrics, V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-6272-3963>. SPIN-code: 9474-1351.

Elena L. Khazova — MD, PhD, Researcher. The Research Laboratory for Reproduction and Women's Health. The Institute of Perinatology and Pediatrics, V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-6654-4209>. SPIN-code: 2295-3524.