



Анализ эффективности применения различных режимов дозирования и форм холекальциферола у пациентов с нарушением репродуктивной функции

Е.В. Ших¹, С.В. Тихомиров², Т.А. Зайцева³, Е.М. Сегедина⁴, Л.С. Тревиш⁵

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России

² ООО «Медицинский центр Экопарк», г. Новосибирск

³ Красноярский центр репродуктивной медицины группы компаний «Мать и дитя»

⁴ ООО «Управляющая медицинская компания «Сердолик», г. Новосибирск

⁵ АО «Медицинский центр «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя», г. Новосибирск

Цель исследования: изучить динамику уровня 25(OH)D при применении холекальциферола в различных суточных дозах в виде водного раствора или таблеток, диспергируемых в полости рта.

Материалы и методы. У 247 пациентов репродуктивного возраста проведено изучение динамики концентрации 25(OH)D в сыворотке крови при приеме холекальциферола в форме жевательных таблеток, диспергируемых в полости рта, 1000 МЕ/таб (БАД Ультра-Д Витамин Д3) и в виде капель для приема внутрь — водный раствор холекальциферола 500 МЕ/1 капле. Содержание 25(OH)D определяли методом хемилуминесцентного иммуноанализа на микрочастицах.

Результаты. При назначении жевательных таблеток (4000 МЕ) уровень витамина D выше 30 нг/мл достигнут у 100% пациентов; $M \pm s$, $45,75 \pm 7,84$ нг/мл; динамика — 123Δ%.

При назначении водного раствора в виде капель: в дозе 5000 МЕ адекватный уровень достигнут у 43,5%; $M \pm s$ — $28,39 \pm 7,1$ нг/мл; динамика — 49,97Δ%; в дозе 6000 МЕ адекватный уровень достигнут у 73,07%; $M \pm s$ — $32,07 \pm 1,02$ нг/мл; динамика — 67,55Δ%.

Длительность приема 8 недель.

Заключение. Прием холекальциферола в дозе 4000 МЕ в течение 8 недель в виде жевательных таблеток, диспергируемых в полости рта, является достаточным для достижения адекватного уровня витамина D.

Ключевые слова: витамин D, адекватный уровень, доза, жевательные таблетки, водный раствор.

Вклад авторов. Ших Е.В., Тихомиров С.В., Зайцева Т.А., Сегедина Е.М., Тревиш Л.С.: ведение пациентов, статистическая обработка полученных результатов лабораторных исследований, анализ литературы, написание текста рукописи.

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья опубликована при поддержке ООО "Орион Фарма".

Для цитирования: Ших Е.В., Тихомиров С.В., Зайцева Т.А., Сегедина Е.М., Тревиш Л.С. Анализ эффективности применения различных режимов дозирования и форм холекальциферола у пациентов с нарушением репродуктивной функции // Доктор.Ру. 2019. № 4 (159). С. 54–58. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-54-58



Colecalciferol Dosing Regimens and Formulations in Patients with Reproductive Disorders: Analysis of Efficacy

E.V. Shikh¹, S.V. Tikhomirov², T.A. Zaitseva³, E.M. Segedina⁴, L.S. Treivish⁵

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Ministry of Health; 8/2 Trubetskaya St., Moscow, Russian Federation 119991

² Ecopark Medical Center; 6 Gorsky Prospect, Novosibirsk, Russian Federation 630032

³ Krasnoyarsk Reproductive Medicine Center, Mother and Baby Group of Companies; 1 Vzlyotnaya St., Krasnoyarsk, Russian Federation 660135

⁴ Serdolik Medical Management Company; 1 Arбузов St., Novosibirsk, Russian Federation 630117

⁵ Avicenna Medical Center, Mother and Baby Group of Companies; 14/1 Krasny Prospect, Novosibirsk, Russian Federation 630091

Study Objective: To evaluate changes in 25(OH)D levels in patients receiving this medication at various daily doses as a water solution or chewable tablets.

Materials and Methods: Changes in 25(OH)D serum levels were studied in 247 patients of reproductive age who received colecalciferol as chewable tablets at a dose of 1,000 IU/tab (Ultra-D Vitamin D3 food supplement) or oral drops (a water solution of colecalciferol, 500 IU/drop). 25(OH)D levels were measured by chemiluminescent microparticle immunoassay.

Study Results: In patients given chewable tablets (4,000 IU), vitamin D levels higher than 30 ng/ml were achieved in 100% of cases; $M \pm s$, 45.75 ± 7.84 ng/ml, difference 123Δ%.

In patients given a water solution (oral drops), adequate levels were achieved in 43.5% of those receiving 5,000 IU ($M \pm s$, 28.39 ± 7.1 ng/ml; 49.97% higher than at baseline) and in 73.07% of those receiving 6,000 IU ($M \pm s$, 32.07 ± 1.02 ng/ml; 67.55% higher than at baseline).

Зайцева Татьяна Александровна — врач эндокринолог-сексолог высшей категории Красноярского центра репродуктивной медицины группы компаний «Мать и дитя». 660135, г. Красноярск, ул. Взлетная, д. 1. E-mail: t.zaytseva@mcclinic.s.ru

Сегедина Евгения Михайловна — врач гинеколог-эндокринолог первой категории ООО «Управляющая медицинская компания «Сердолик». 630117, г. Новосибирск, ул. Арбузова, д. 1. E-mail: evgmix@rambler.ru

(Окончание на с. 55.)

All patients received treatment for 8 weeks.

Conclusion: Eight-week intake of colecalciferol 4,000 IU as chewable tablets is sufficient to achieve adequate levels of vitamin D.

Keywords: vitamin D, adequate levels, dose, chewable tablets, water solution.

Authors' contribution: E.V. Shikh, S.V. Tikhomirov, T.A. Zaitseva, E.M. Segedina, L.S. Treivish: Patient management, statistical analysis of laboratory data, analysis of literature, and writing.

The study was conducted without sponsor support.

Publication of this article was supported by Orion Pharma.

For reference: Shikh E.V., Tikhomirov S.V., Zaitseva T.A., Segedina E.M., Treivish L.S. Colecalciferol Dosing Regimens and Formulations in Patients with Reproductive Disorders: Analysis of Efficacy. *Doctor.Ru.* 2019; 4(159): 54–58. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-54-58

Роль дефицита витамина D как фактора, негативно влияющего на репродуктивное здоровье женщин и формирование гинекологических заболеваний, широко обсуждается в литературе [1].

Согласно данным исследований, дефицит витамина D встречается у 59% женщин с субфертильностью и бесплодием, в то время как среди беременных группы контроля дефицит витамина D составил — 40,4%. Важность устранения дефицита витамина D в предгравидарный период признается большинством исследователей [2]. При использовании вспомогательных репродуктивных технологий беременность в 1,5 раза чаще наступает у женщин с достаточным уровнем витамина D: 52,5% по сравнению с 34,7% в группе женщин с его недостаточным содержанием [3].

Опубликованные метаанализы показали, что низкие уровни 25(OH)D (менее 20 нг/мл) коррелировали с низкой частотой родов после ЭКО (OR = 0,76; 95% ДИ: 0,61–0,93) [4, 5].

Витамин D изменяет экспрессию генов, участвующих в стероидогенезе в клетках гранулы и в развитии фолликулов. В ряде исследований продемонстрировано, что более высокие уровни 25(OH)D в фолликулярной жидкости коррелируют с эффективностью ЭКО [6]. Для успешного проведения процедуры ЭКО рекомендуется в процессе подготовки достигать уровня витамина D в сыворотке крови не менее 30 нг/мл [7].

Вопросы выбора дозы, лекарственной формы и длительности применения препаратов холекальциферола у пациентов с нарушенной репродуктивной функцией остаются неизученными и не регламентируются клиническими протоколами. Нами проведен анализ изменения уровня витамина D в сыворотке крови пациентов на фоне использования различных схем дозирования холекальциферола при подготовке к реализации репродуктивной функции, в том числе с помощью ЭКО.

Цель исследования: изучить динамику уровня 25(OH)D при применении холекальциферола в различных суточных дозах в виде водного раствора или таблеток, диспергируемых в полости рта, для определения оптимального режима дозирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование первоначально вошли 264 пациента в возрасте от 18 до 46 лет (средний возраст составил $35,7 \pm 10,5$ года), которые наблюдались в трех клиниках

Новосибирска: «Экопарк» (n = 118, 44,7%), «Авиценна» (n = 38, 14,4%), «Сердолик» (n = 30, 11,4%), а также в Красноярском центре репродуктивной медицины (n = 78, 29,5%). Определение уровня 25(OH)D не проводилось у 14 пациентов, которые принимали препарат 6 недель: 2 пациента — жевательные таблетки в дозе 4000 МЕ, 7 пациентов — жевательные таблетки в дозе 6000 МЕ, 5 пациентов — водный раствор в дозе 6000 МЕ. Пациенты (n = 3), принимавшие холекальциферол в виде водного раствора в суточной дозе 8000 МЕ на протяжении 8 недель, также не были включены в общий анализ в связи с малым количеством наблюдений.

Проведен анализ динамики уровня витамина D в плазме крови 247 пациентов с нарушением репродуктивной функции. Из них 116 (47%) наблюдались в клинике «Экопарк», 38 (15,4%) — «Авиценна», 30 (12,1%) — «Сердолик» и 63 (25,5%) — в Красноярском центре репродуктивной медицины. Пациентам назначалась различная доза витамина D в форме жевательных таблеток, диспергируемых в полости рта (БАД Ультра-Д Витамин Д3, производитель — «Орион Фарма», Финляндия), и в виде капель (водный раствор) для приема внутрь.

Содержание витамина D в сыворотке крови определяли методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (аппарат Architect 2000, Abbott, США) в лабораториях г. Новосибирска. Результаты интерпретировались следующим образом: < 10 нг/мл — выраженный дефицит; < 20 нг/мл — дефицит; 20–30 нг/мл — недостаточность; 30–100 нг/мл — адекватный уровень. Целевые значения при коррекции дефицита витамина D — 30–60 нг/мл [8, 9].

Одна жевательная таблетка БАД Ультра-Д Витамин Д3 содержит 25 мкг (1000 МЕ) холекальциферола. В 1 мл водного раствора (30 капель) содержится 15 000 МЕ холекальциферола.

Пациенты были разделены на 6 групп. Участники 1-й, 2-й и 3-й групп принимали холекальциферол в течение 8 недель в форме таблеток: 1-я группа (n = 61) — в суточной дозе 4000 МЕ, 2-я группа (n = 33) — в суточной дозе 5000 МЕ, 3-я группа (n = 31) — в суточной дозе 6000 МЕ.

Пациенты 4-й, 5-й и 6-й групп получали водный раствор холекальциферола: 4-я (n = 62) и 5-я (n = 34) группы — в суточной дозе 5000 МЕ в течение 8 и 12 недель соответственно, 6-я группа (n = 26) — в суточной дозе 6000 МЕ в течение 8 недель (табл. 1, 2).

Тихомиров Сергей Владимирович — врач-уролог высшей категории, главный врач ООО «МЦ Экопарк». 630032, г. Новосибирск, Горский пр-т, д. 6. E-mail: tscorpark@ya.ru

Трейвиш Любовь Степановна — к. м. н., врач акушер-гинеколог высшей категории, заведующая поликлиническим акушерско-гинекологическим отделением АО «МЦ «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя». 630091, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 14/1. E-mail: ms.lubov_tr@mail.ru

Ших Евгения Валерьевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 2397-8414. E-mail: chih@mail.ru

(Окончание. Начало см. на с. 54.)

Все пациенты, включенные в исследование, не имели заболеваний и состояний, сопровождающихся нарушением всасывания.

Анализ исходного содержания витамина D в сыворотке крови продемонстрировал сопоставимость групп по количеству

участников с различной степенью обеспеченности витамином D (см. табл. 2). Контроль содержания витамина D в форме 25(OH)D в сыворотке обследуемых осуществляли до начала приема и по окончании курса приема холекальциферола. До назначения холекальциферола выраженный дефи-

Таблица 1

Формы выпуска, дозы и длительность приема витамина D у участников исследования (n = 264)

Клиника Город	Препарат	Ко-во пациентов (n), N (общее)=250	Доза суточная		Длительность приема		Лаборатория
			Доза	(n)	Недели	(n)	
Экопарк г. Новосибирск	Водный раствор	58 (23,5%)	5000	58 (23,5%)	12	58 (23,5%)	Сеть INVITRO Новосибирск ул. Советская, 35
	Жевательные таблетки	58 (23,5%)	4000	58 (23,5%)	8	58 (23,5%)	
КЦРМ г. Красноярск	Водный раствор	33 (13,3%)	5000	1 (0,04%)	8	1 (0,04%)	Клиника ДНК диагностика, Новосибирск, Красный проспект 77\1
			6000	31 (12,6%)	8	26 (10,5%)	
			8000	1 (0,04%)	8	1 (0,04%)	
	Жевательные таблетки	30 (12,1%)	4000	5 (2,02%)	8	3 (1,2%)	
			6000	23 (9,3%)	6	7 (2,8%)	
			8000	2 (0,08%)	8	16 (6,4%)	
			8000	2 (0,08%)	8	2 (0,08%)	
Авиценна г. Новосибирск	Водный раствор	16 (6,4%)	5000	16 (6,4%)	8	16 (6,4%)	Группы компаний «Мать и дитя» г. Новосибирск ул. Коммунистическая 57
	Жевательные таблетки	22 (8,9%)	5000	22 (8,9%)	8	22 (8,9%)	
Сердолик г. Новосибирск	Водный раствор	19 (7,6%)	5000	19 (7,6%)	8	19 (7,6%)	Сеть INVITRO Новосибирск ул. Советская, 35
	Жевательные таблетки	11 (4,4%)	5 000	11 (4,4%)	8	11 (4,4%)	

Таблица 2

Динамика содержания витамина D на фоне применения различных схем приема холекальциферола

Группы	Выраженный дефицит, n (%)		Дефицит, n (%)		Недостаточность, n (%)		Адекватный уровень, n (%)		Концентрация витамина D в сыворотке, нг/мл (M ± s)		Дельта %
	исходно	после приема	исходно	после приема	исходно	после приема	исходно	после приема	исходно	после приема	
1-я (n = 61)	2 (3,28)	0	26 (42,62)	0	33 (54,10)	0	0	61 (100,00)	20,56 ± 5,35	45,75 ± 7,84	123,00
2-я (n = 33)	1 (3,03)	0	13 (39,39)	0	19 (57,58)	2 (6,06)	0	31 (93,94)	18,16 ± 4,73	36,86 ± 6,03	103,00
3-я (n = 31)	2 (6,46)	0	12 (38,70)	0	17 (54,84)	1 (3,20)	0	30 (96,80)	18,77 ± 3,91	40,64 ± 4,95	116,50
4-я (n = 62)	4 (6,45)	0	28 (45,16)	6 (9,70)	30 (48,39)	29 (46,80)	0	27 (43,50)	18,93 ± 5,57	28,39 ± 7,10*	49,97
5-я (n = 34)	2 (5,88)	0	14 (41,18)	2 (5,88)	18 (52,94)	9 (26,47)	0	23 (67,65)	20,75 ± 6,13	32,66 ± 7,53	57,39
6-я (n = 26)	2 (7,69)	0	10 (38,46)	2 (7,69)	14 (53,85)	5 (19,23)	0	19 (73,08)	19,14 ± 3,07	32,07 ± 1,02**	67,55

* Отличие от 1-й группы статистически значимо (p = 0,03).

** Отличие от 3-й группы статистически значимо (p = 0,04).

цит витамина D (< 10 нг/мл) был диагностирован у 13 (5,3%) пациентов, дефицит (< 20 нг/мл) — у 103 (41,7%) пациентов, недостаточность (20–30 нг/мл) — у 131 (53,0%) пациента.

Полученные результаты проанализированы при помощи пакета статистических программ SPSS 23.0 (IBM SPSS Statistics, США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы среднего значения (M), стандартного отклонения (s) и относительного прироста (Δ). Для внутригруппового сравнения динамики количественных показателей использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 1-й группе выраженный дефицит витамина D при обследовании выявлен у 2 (3,27%) пациентов, дефицит — у 26 пациентов (42,6%), недостаточность — у 33 пациентов (54,09%). В среднем по группе уровень витамина D в сыворотке крови составил $20,56 \pm 5,35$ нг/мл. При назначении пациентам Ультра-Д в дозе 4000 МЕ в течение 8 недель адекватный уровень витамина D был достигнут у 59 пациентов (96,72%), у 2 (3,27%) пациентов концентрация его в сыворотке крови превысила 60 нг/мл (соответственно 64,5 и 60,4 нг/мл) (рис. 1). В среднем по группе после приема Ультра-Д уровень витамина D в сыворотке составил $45,75 \pm 7,84$ нг/мл. В этой группе выявлено максимальное увеличение уровня витамина D в сыворотке — на 123Δ% (рис. 2).

Во 2-й группе выраженный дефицит витамина D обнаружен у 1 (3,03%) пациента, дефицит у 13 пациентов (39,4%); недостаточность у 19 пациентов (57,6%). В среднем по группе уровень витамина D в сыворотке крови составил $18,16 \pm 4,73$ нг/мл. При назначении пациентам Ультра-Д в дозе 5000 МЕ в течение 8 недель адекватный уровень витамина D достигнут у 31 пациента (93,9%), у 2 пациентов (6,06%) сохранилась недостаточность витамина D. В среднем по группе после приема препарата уровень витамина D в сыворотке составил $36,85 \pm 6,03$ нг/мл. Прирост его содержания в сыворотке крови в данной группе составил 103Δ%.

В 3-й группе выраженный дефицит витамина D при обследовании выявлен у 2 (6,4%) пациентов; дефицит у 12 пациентов (38,7%); недостаточность у 17 пациентов (54,8%). В среднем по группе уровень витамина D в сыворотке крови составил $18,77 \pm 3,91$ нг/мл. При назначении пациентам Ультра-Д в дозе 6 000 МЕ в течение 8 недель адекватный уровень витамина D достигнут у 30 пациентов (96,9%), у 1 пациента (3,02%) сохранилась недостаточность витамина D. В среднем по группе после приема Ультра-Д уровень витамина D в сыворотке составил $40,64 \pm 4,95$ нг/мл. В 3-й группе пациентов увеличение уровня витамина D в сыворотке крови составило 116,5Δ%.

В 4-й группе выраженный дефицит витамина D имел место у 4 (6,5%) пациентов, дефицит у 28 (45,16%) пациентов; недостаточность у 30 (48,4%) пациентов. В среднем по группе уровень витамина D в сыворотке крови составил $18,93 \pm 5,57$ нг/мл. При назначении пациентам водного раствора в дозе 5000 МЕ в течение 8 недель дефицит витамина D сохранился у 6 (9,7%) пациентов, недостаточность — у 29 (46,8%) пациентов, адекватный уровень витамина D достигнут у 27 (43,5%) пациентов. В среднем по группе после приема препарата уровень витамина D в сыворотке составил $28,39 \pm 7,1$ нг/мл. В данной группе увеличение уровня витамина D в сыворотке крови было минимальным — на 49,97Δ%.

В 5-й группе выраженный дефицит витамина D при обследовании отмечен у 2 (5,8%) пациентов; дефицит у 14 (41,2%) пациентов; недостаточность у 18 (52,9%) пациентов. В сред-

Рис. 1. Изменение статуса по витамину D на фоне применения различных схем дозирования холекальциферола

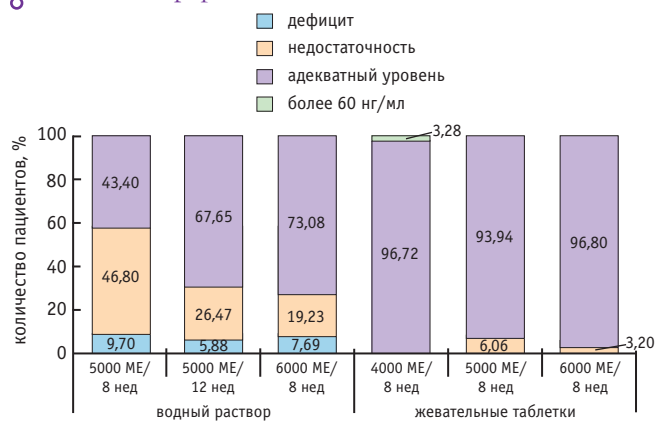
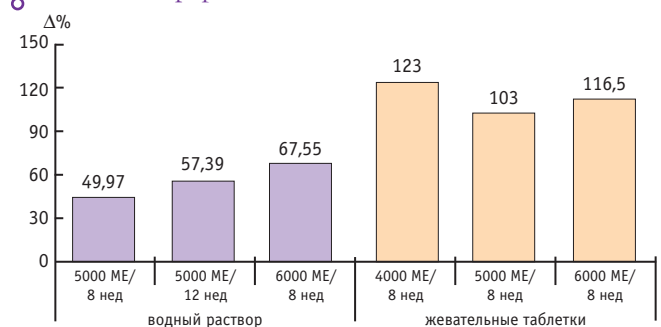


Рис. 2. Увеличение содержания витамина D на фоне применения различных схем дозирования холекальциферола



нем по группе уровень витамина D в сыворотке крови составил $20,75 \pm 6,13$ нг/мл. После приема витамина D в виде водного раствора (в каплях) в дозе 5000 МЕ в течение 12 недель дефицит его сохранился у 2 (5,8%) пациентов, недостаточность — у 9 (26,5%) пациентов, адекватный уровень витамина D достигнут у 23 (67,6%) пациентов. В среднем по группе после приема препарата уровень витамина D в сыворотке составил $32,66 \pm 7,53$ нг/мл. В 5-й группе прирост концентрации витамина D в сыворотке крови составил 57,39Δ%.

В 6-й группе выраженный дефицит витамина D при обследовании выявлен у 2 (7,7%) пациентов; дефицит у 10 (38,46%) пациентов; недостаточность у 14 (53,8%) пациентов. В среднем по группе уровень витамина D в сыворотке крови составил $19,14 \pm 3,07$ нг/мл. При назначении пациентам водного раствора витамина D в дозе 6000 МЕ в течение 8 недель дефицит витамина D сохранился у 2 (7,7%) пациентов, недостаточность — у 5 (19,2%) пациентов, адекватный уровень витамина D достигнут у 19 (73,07%) пациентов. В среднем по группе после приема препарата уровень витамина D в сыворотке составил $32,07 \pm 1,02$ нг/мл. В этой группе содержание витамина D увеличилось на 67,55Δ%.

Анализ динамики уровня витамина D в сыворотке крови обследуемых продемонстрировал, что во всех группах дозирования концентрации витамина D были выше при назначении холекальциферола в виде жевательных таблеток, диспергируемых в полости рта. Уровень витамина D у принимавших его в дозе 4000 МЕ в течение 8 недель статистически значимо ($45,75 \pm 7,84$ vs. $28,39 \pm 7,1$, $p_{1VS} = 0,03$) превысил таковой у пациентов, принимавших 8 недель витамин D в виде капель (водный раствор для приема внутрь) в дозе 5000 МЕ (гр.4).

Концентрации, полученные в сыворотке пациентов, принимавших 4000 МЕ и 5 000 МЕ витамина D в течение 8 недель в виде жевательной таблетки, диспергируемой в полости рта (гр. 1 и гр. 2) превысили концентрации, полученные в группе пациентов, принимавших витамин D в виде капель (водный раствор для приема внутрь) в дозировке 5 000 МЕ в течение 12 недель (гр. 5), однако, это превышение не явилось статистически значимым ($p_{1VS5} = 0,05$; $p_{2VS5} = 0,05$). Концентрации, полученные в сыворотке пациентов, принимавших 6000 МЕ витамина D в течение 8 недель в виде жевательных таблеток, диспергируемых в полости рта (гр.3), статистически значимо превысили концентрации, полученные в группе пациентов, принимавших витамин D в виде капель (водный раствор для приема внутрь) в дозировке 6 000 МЕ в течение 8 недель (гр. 6) ($40,64 \pm 4,95$ vs. $32,07 \pm 1,02$; $p_{3VS6} = 0,04$). Максимальный прирост уровня витамина D в $\Delta\%$ за период приема холекальциферола выявлен в группе пациентов, принимавших витамин D в дозе 4 000 МЕ в течение 8 недель в виде жевательных таблеток, диспергируемых в полости рта, и составил 123 $\Delta\%$, что практически в 2 раза превысило прирост в дельта процентах при приеме 6 000 МЕ витамина D в виде капель (водный раствор для приема внутрь) в течение 8 недель (67,55 $\Delta\%$). Минимальный прирост уровня витамина D в $\Delta\%$ за период приема холекальциферола выявлен в группе пациентов, принимавших препарат в дозе 5 000 МЕ в течение 8 или 12 недель в виде капель (водный раствор для приема внутрь) и составил соответственно 49,97 $\Delta\%$ и 36,46 $\Delta\%$ (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение одинаковых режимов дозирования холекальциферола при использовании различных форм выпуска продемонстрировало преимущество витамина D, произведенного в виде жевательных таблеток, диспергируемых в полости рта. Скорость всасывания и величина абсорбции определя-

ются не только свойствами действующего вещества, например растворимостью, но и особенностями формы выпуска и интенсивностью кровотока в месте всасывания. Слизистая оболочка полости рта отличается обильным кровоснабжением, непосредственно связанным с системным кровотоком. В связи с этим данный путь всасывания позволяет избежать эффекта первого прохождения через печень, что повышает биодоступность холекальциферола и чаще способствует достижению его адекватного уровня в сыворотке крови, даже при использовании более низких доз.

Назначение жевательных таблеток, диспергируемых в полости рта, в суточной дозе 4000 МЕ в течение 8 недель обеспечило достижение адекватного уровня витамина D в сыворотке крови всем наблюдаемым пациентам. Назначение водного раствора витамина D в виде капель в дозе 5000 МЕ в течение 8 недель обеспечило достижение адекватного уровня в сыворотке крови у 43,5% пациентов, увеличение продолжительности приема до 12 недель позволило повысить процент достигших адекватного уровня до 67,65%. При применении режима дозирования 6000 МЕ в течение 8 недель адекватный уровень витамина D был достигнут у 73,08%. Полученные в данном случае более низкие значения концентрации витамина D в сыворотке могут быть объяснены наличием эффекта первого прохождения при всасывании в ЖКТ. Кроме того, самостоятельное отсчитывание пациентом рекомендуемого количества капель вносит субъективный компонент в режим дозирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов проведенного исследования продемонстрировал, что назначение холекальциферола в дозе 4000 МЕ в виде жевательных таблеток, диспергируемых в полости рта, в течение 8 недель пациентам с нарушенной репродуктивной функцией является достаточным для достижения в сыворотке крови адекватного уровня витамина D.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

- Colonnese F., Laguna` A.S., Colonnese E., Solo V., Salmeri F.M., Granese R. et al. The pleiotropic effects of vitamin D in gynaecological and obstetric diseases: an overview on a hot topic. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 986281. DOI: 10.1155/2015/986281
- Al-Jaroudi D., Al-Banyan N., Aljohani N.J., Kaddour O., Al-Tannir M. Vitamin D deficiency among subfertile women: case-control study. *Gynecol. Endocrinol.* 2016; 32(4): 272–5. DOI: 10.3109/09513590.2015.1112784
- Garabedian K., Boggild M., Moody J., Liu K.E. Effect of vitamin D status on clinical pregnancy rates following in vitro fertilization. *CMAJ Open.* 2013; 1(2): e E77–82. DOI: 10.9778/ctajo.20120032
- Зазерская И.Е., Дорофейков В.В., Хазова Е.Л., Беляева Е.Н., Новикова Т.В., Попова П.В. и др. СПб.: Эко-Вектор; 2017. 151 с. [Zazerskaya I.E., Dorofeykov V.V., Khazova E.L., Belyaeva E.N., Novikova T.V., Popova P.V. et al. Vitamin D and female reproductive health. SPb.: Eco-Vector; 2017. 151 p. (in Russian)]
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Джиджихия Л.К., Гоголева И.В. Роли витамина D в профилактике и лечении женского бесплодия. *Гинекология.* 2016; 18(3): 34–9. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Djidjiha L.K., Gogoleva I.V. The role of vitamin D in the prevention and treatment of female infertility. *Gynecology.* 2016; 18(3): 34–9. (in Russian)]
- Irani M., Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review. *Fertil. Steril.* 2014; 102(2): 460–8.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.046
- Abdullah U.H., Lalani S., Syed F., Arif S., Rehman R. Association of Vitamin D with outcome after intra cytoplasmic sperm injection. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2017; 30(1): 117–20. DOI: 10.3109/14767058.2016.1163680
- Carter G.D., Phinney K.W. Assessing vitamin D status: time for a rethink? *Clin. Chem.* 2014; 60(6): 809–11. DOI: 10.1373/clinchem.2013.219386
- Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Пробл. эндокринологии.* 2016; 4(62): 60–84. [Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Z.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Ilyin A.V. et al. Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists on the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Endocrinology problems.* 2016; 62(4): 60–84. (in Russian)]. DOI: 10.14341/probl201662460-84