

УДК 13058

***ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА НЕВЫНАШИВАНИЕ
БЕРЕМЕННОСТИ***

Шаева Е.В.

Студентка VI курса

*Национальный исследовательский Мордовский государственный
университет имени Н. П. Огарёва,*

г. Саранск, Россия.

Загорац А.А.

Студентка VI курса

*Национальный исследовательский Мордовский государственный
университет имени Н. П. Огарёва,*

г. Саранск, Россия.

Тюрина Е.П.

К. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии

*Национальный исследовательский Мордовский государственный
университет имени Н. П. Огарёва,*

г. Саранск, Россия.

Аннотация. В данной статье освещены вопросы обеспеченности витамином D при угрозе прерывания и при физиологически протекающей беременности, для совершенствования прогнозирования и профилактики акушерских осложнений. Изучение данной темы имеет значение для предотвращения

связанных с ним осложнений беременности, таких как: преждевременные роды, низкий вес новорождённых, развитие плацентарной недостаточности, нарушение сократительной активности матки, преэклампсия, гипертоническая болезнь во время беременности, гестационный сахарный диабет, бактериальный вагиноз, синдром задержки роста плода, невынашивание беременности, остеопения после родов. Витамин D регулирует более 3000 генов, многие из которых играют значимую роль в развитии плода. Несмотря на актуальность данной темы, от 50-80% беременные имеют уровень витамина D ниже нормальных значений. Проведя данное клиническое исследование, мы выявили, что при угрозе прерывания беременности наблюдается глубокий дефицит и недостаточность витамина D. В то же время, при физиологически протекающей беременности показатели витамина D в норме или на верхней границе недостаточности. Изучив клиническую характеристику беременных, можно сделать вывод, что в группу риска по дефициту витамина D входят: повторнوبرеменные, беременные с экстрагенитальной патологией и при многоплодной беременности. На фоне дефицита витамина D беременность чаще протекает с осложнениями гестации и с преждевременными родами.

Ключевые слова. Беременность, дефицит витамина D, недостаточность витамина D.

THE EFFECT OF VITAMIN D ON MISCARRIAGE

Shaeva E. V.

Student VI course

National Research Mordovia State University named after NP Ogarev,

Saransk, Russia.

Zagorats A.A.

Student VI course

National Research Mordovia State University named after NP Ogarev,

Saransk, Russia.

Tyurina E. P.

Candidate of medical sciences professor (faculty of obstetrics and gynecology)

National Research Mordovia State University named after NP Ogarev,

Saransk, Russia.

Annotation. This article covers security issues. Vitamin D with the threat of termination and with physiological pregnancy, to improve the prediction and prevention of obstetric complications. The study of this topic is important for preventing pregnancy-related complications, such as: premature birth, low birth weight, development of placental insufficiency, impaired uterine contractile activity, preeclampsia, hypertension during pregnancy, gestational diabetes, bacterial vaginosis, growth retardation syndrome fetus miscarriage, osteopenia after childbirth. Vitamin D regulates more than 3,000 genes, many of which play a significant role in the development of the fetus. Despite the relevance of this topic, from 50-80% pregnant women have vitamin D levels below normal values. After conducting this clinical study, we found that with the threat of interruption of pregnancy, there is a deep deficiency and deficiency of vitamin D. At the same time, with physiological pregnancy, indicators of vitamin D are normal or at the upper limit of insufficiency. After studying the clinical characteristics of pregnant women, it can be concluded that the risk group for vitamin D deficiency includes: recurrent, pregnant with extragenital pathology and in multiple pregnancies.

Against the background of vitamin D deficiency, pregnancy often occurs with complications of gestation and with preterm labor.

Keywords. Pregnancy, vitamin D deficiency, vitamin D deficiency

Современные представления о строении, метаболизме и биологических эффектах витамина D.

Важную роль в организме человека играют: Витамин D₂-эргокальциферол – образуется в клетках растений из эргостерола и поступает в организм с пищей или витаминными добавками. Источники эргокальциферола — рыба ((лосось, тунец, треска, скумбрия)причем рыба, выращенная в неволе , содержит в 2 раза меньше витамина D , чем природная) , сливочное масло, молоко, сыры, петрушка, желтки яиц , некоторые грибы, печень говядины, злаковые и прочие продукты , а основные источники, промышленного получения эргостерола являются дрожжи.) [1] Витамин D₃ –холекальциферол образуется в мальпигиевом и базальном слоях эпидермиса кожи из 7-дегидрохолестерола под действием коротковолнового ультрафиолетового облучения спектра В длиной волны 290–315 нм. Также, может поступать в организм в незначительно количестве витамин D.[9]

Как холекальциферол, так и эргокальциферол связываются с витамин D связывающими белками и поступает в печень, где происходит первый этап гидроксидирования, под действием фермента 25–гидроксилазы (ферментом, экспрессирующимся преимущественно в печени) и завершается образованием промежуточной формы 25(ОН)D — кальцидиола.[10] Частично 25(ОН)D –кальцидиол депонируется в жировой и мышечной ткани, в основном же он транспортируется кровотоком в почки на второй этап гидроксидирования. На этом этапе метаболизма 25(ОН)D

гидроксилируется в почках под влиянием фермента 1α -гидроксилазы (CYP27B1) и завершается синтезом кальцитриола, который может высвобождаться в кровеносную систему аутокринным и паракринным путями и стимулирует клетки-мишени.[18] Показано, что большая часть $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ синтезируется в проксимальных канальцах почек, но имеются многочисленные доказательства того, что некоторая часть синтезируется более чем в 40 различных тканях и органах[17], в том числе в коже, молочных железах, околотитовидных железах, бета клетках островков поджелудочной железы, скелетных мышцах, моноцитах крови, активированных В- и Т- лимфоцитах, овариальной ткани, эндометрии, фаллопиевых трубах, в децидуальной оболочке и плаценте. [4,7,2,11,14], где экспрессируется CYP27B1(1α -гидроксилаза). Предполагается, что ренальная продукция $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ направлена на осуществление «классических» функций витамина D, а экстраренальная—на реализацию других биологических эффектов, на сегодняшний день являющихся предметом многочисленных исследований [15,16,6,12].

Регулирование уровень витамина D происходит тремя гормонами: паратиреоидный гормон стимулирует ее, фактор роста фибробластов 23 (FGF23), синтетические аналоги кальцитриола, лекарственные средства (глюкокортикоиды, противосудорожные средства и другие) и сам $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ингибируют .[10]

К основным «классическим» биологическим эффектам витамина D относится, участие в поддержании кальциево-фосфорного гомеостаза и ремоделировании костной ткани. Также, различают «неклассические» эффекты, основанные на его действии как стероидного гормона: иммуномодулирующий, противовоспалительный, антибактериальный (стимуляция продукции кателицидинов — противомикробных пептидов),

антипролиферативный апоптоз-регулирующий, регуляция ангионеогенеза, анаболический, липолитический, гипотензивный (ингибирование продукции ренина), антидепрессивный, анальгетический, нормогликемический (стимуляция продукции инсулина)

Роль витамина D в репродуктивной системе.

Так как VDR и 1 α -гидроксилаза обнаружены в тканях репродуктивных органов, включая яичники, фаллопиевых трубы, эндометрий, плаценту и гипофиз, очевидна роль витамина D с репродуктивным здоровьем. Витамин D регулирует более 3000 генов, многие из которых играют значимую роль в развитии плода. [5,16,12]. Во многих исследованиях, показано влияние витамина D на регуляцию менструального цикла, а именно его участие в созревании фолликулов, овуляции и формировании желтого тела [13].

При дефицитном состоянии организма, в плаценте снижается уровень D- рецепторов, что приводит к преждевременному неконтролируемому апоптозу клеток плаценты, развитию плацентарной недостаточности. Имеющаяся тесная взаимосвязь между матерью и плодом приводит к тому, что материнский дефицит витамина D во время беременности создает дефицитное состояние у ребенка, уже с периода внутриутробного развития.

В настоящее время известно, что витамин D может выступать в качестве иммунного регулятора во время имплантации. В ранние сроки беременности трофобласт одновременно производит и отвечает на воздействие витамина D, который оказывает местную противовоспалительную реакцию и параллельно индуцирует рост децидуальной ткани для успешной беременности. Активированные T- и В-лимфоциты также имеют VDR, а потому 1,25(OH) $_2$ D является эффективным модулятором иммунной системы: он способен ингибировать пролиферацию T-хелперов 1-го типа и ограничивать продукцию провоспалительных цитокинов: интерферона гамма (IFN- γ), интерлейкина-2 (IL-2) и фактора Дневник науки | www.dnevniknauki.ru | СМН ЭЛ № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

некроза опухоли-альфа (TNF- α), а с другой стороны, витамин D индуцирует цитокины Т-хелперов 2-го типа, оказывающих протективное действие на беременность.

В последних исследованиях было доказано, что 1,25(OH) $_2$ D регулирует выделение и секрецию хорионического гонадотропина человека в синтиотиотрофобласте и увеличивает плацентарное производство половых стероидов. Оказалось, что кальцитриол способствует транспорту кальция в плаценту, стимулирует выделение плацентарного лактогена, а также регулирует экспрессию *HOXA10* в стромальных клетках эндометрия человека. А гены обширного семейства *HOX* кодируют факторы транскрипции, которые, помимо участия в регуляции имплантации в репродуктивном возрасте, на стадии эмбриогенеза необходимы для регуляции нормального роста, развития и дифференцировки органов и тканей репродуктивного тракта — матки (в том числе эндометрия) и фаллопиевых труб[3].

Также при исследовании было показано, что кальцитриол оказывает влияние на синтез, секрецию и действие инсулина[7] поэтому в последнее время дефицит витамина D все больше признается в качестве одного из потенциальных факторов ГСД [8]

За счет снижения экспрессии гена ренина и ангиотензиногена, витамин D снижает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Также витамин D, регулирует транскрипцию и функцию генов связанных с ангиогнезом.

Витамин D подавляет ренин-ангиотензиновую систему и пролиферацию клеток гладких мышц сосудов, снижает уровень инсулина в крови, улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию, препятствует антикоагулянтной активности, тем самым предотвращает развитие артериальной гипертензии.

Недостаточное потребление кальция и витамина D в пище, недостаточная инсоляция приводят к снижению абсорбции кальция в кишечнике, в результате снижается уровень кальция в сыворотке крови, что приводит к стимуляции секреции паратгормона. Концентрация внутриклеточного ионизированного кальция увеличивается и снижается концентрация магния, что в итоге приводит к увеличению тонуса гладкомышечных клеток сосудов и вазоконстрикции, увеличивается периферическое сосудистое сопротивление и повышается АД.

Методы. В исследование вошли 19 беременных. Все они были разделены на две группы: в первую (основную) группу вошли 14 беременных с угрозой прерывания беременности, во вторую (контрольную)- 5 беременных с физиологически протекающей беременностью. У всех определяли обеспеченность витамином D методом иммуноферментного анализ наборами фирмы Biomedicagruppe. Материалом для исследования служила периферическая кровь беременных. Показатели оценивали исходя из значений, принимаемых Российской ассоциацией эндокринологов[98]: дефицит- 0-10нг/мл, недостаток -10-30 нг/мл, норма -30-100нг/мл, высокая концентрация ->100 нг/мл.

Беременные как в первой, так и во второй группе от 20-35лет. (рисунок-1) Женщины были сопоставимы по срокам гестации.

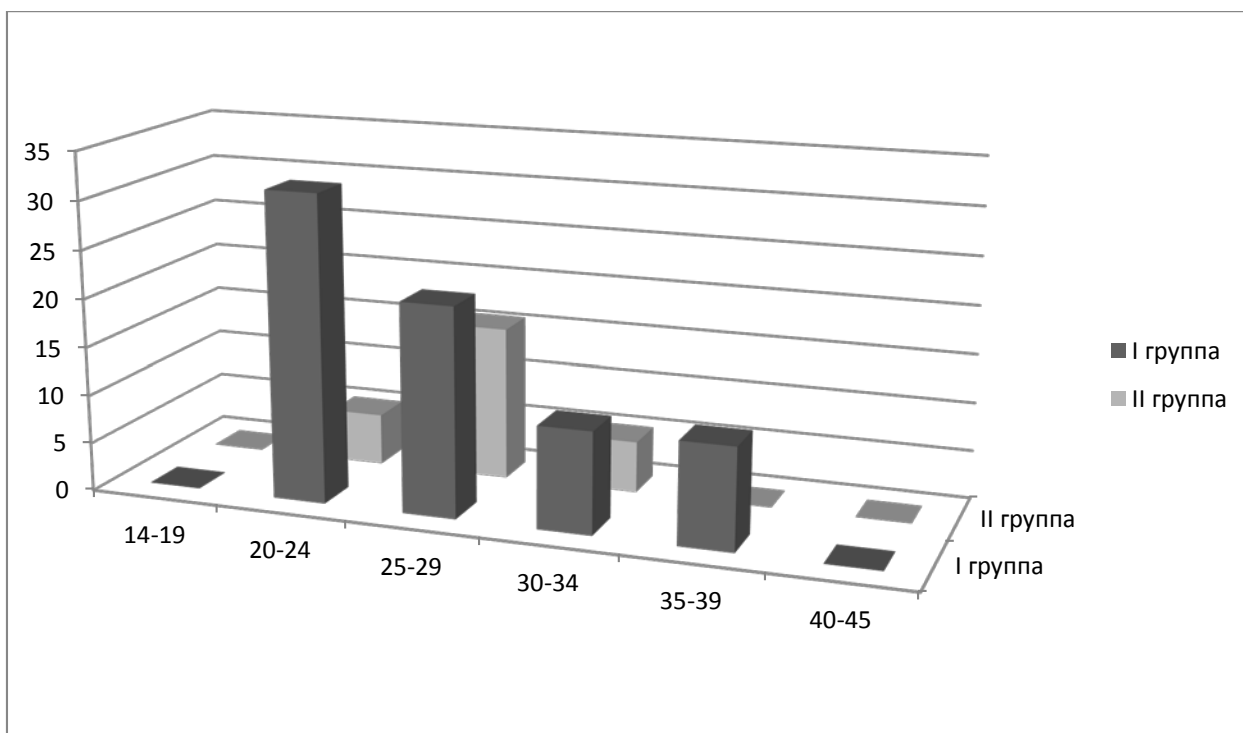


Рис.1- Распределение женщин по возрасту.

Группу риска по дефициту витамина D составили беременные с экстрагенитальной патологией. 11 женщин- с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, с заболеванием почек-12, с сахарным диабетом -4, с миопией -10, с заболеваниями желудочно-кишечного тракта-3, с заболеваниями щитовидной железы-4, с ожирение-6 женщин.

Наиболее часто встречались такие генитальные заболевания, как кольпит (52,6%) и эрозия шейки матки (42,1%).

Дефицит витамина D, женщин с угрозой прерывания беременности выявлен у 2 (42,9%), недостаточность – у 8(57,1%). Во второй группе выявлена недостаточность- у 2(40%), норма- у 3(60%).(рисунок -2)

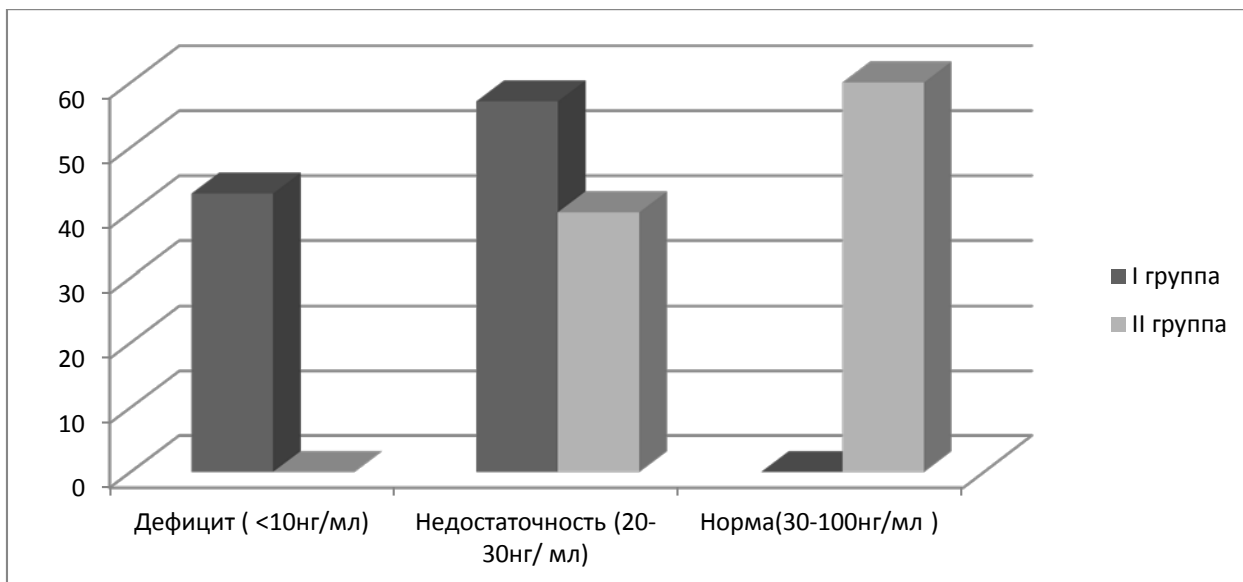


Рис.2- Выявления недостаточности и дефицита витамина D в обследованных группах.

Из 19 обследуемых женщин: 8– повторнوبرеменные, 11 – первобеременные. У повторнوبرеменных в большинстве случаев отмечался отягощённый акушерско-гинекологический анамнез.(рисунок-3)

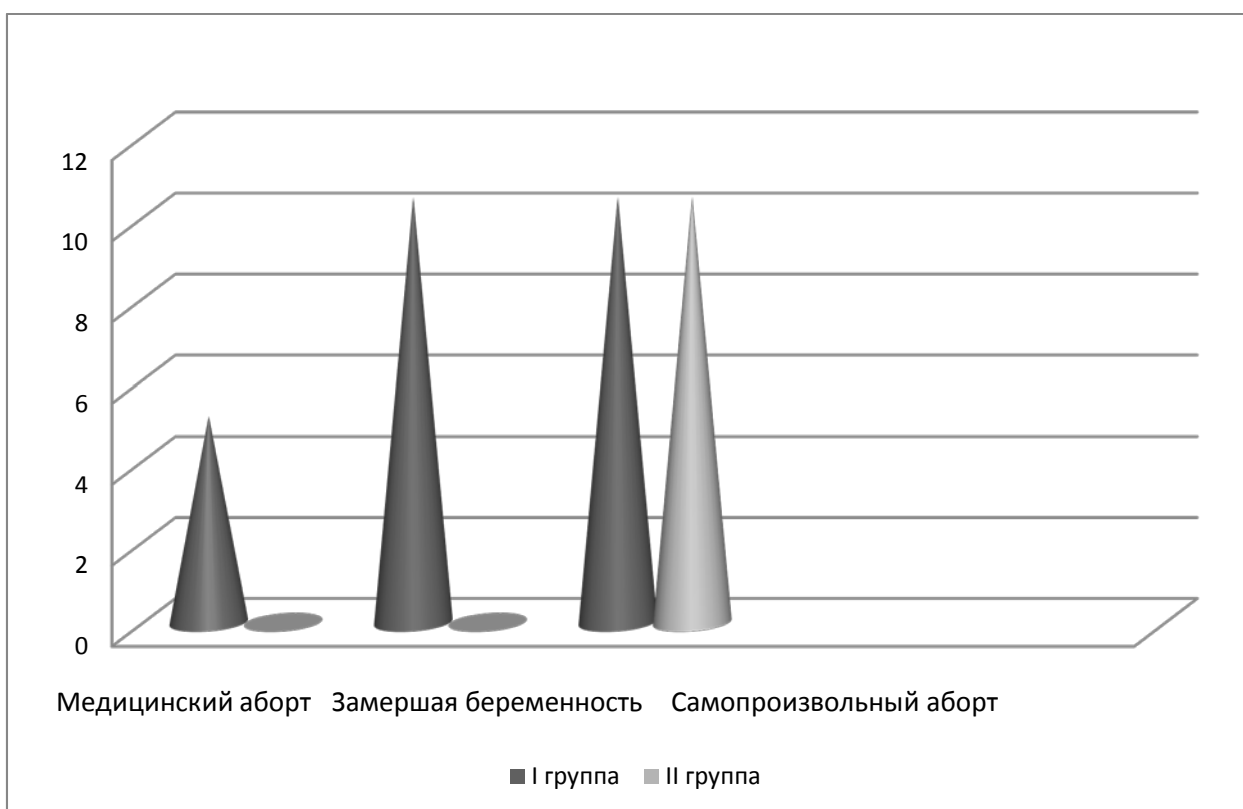


Рис.-3 Исходы предыдущих беременностей.

Во всех группах оценку внутриутробного состояния плода проводили согласно стандартам. При доплеровском исследовании у 3(15,8%) из диагностировали нарушение МППК I A ст., у 4(21,1%) нарушение МППК IБ ст. По этим данным, можно сделать вывод, что при дефиците и недостаточности в I группе встречается нарушение МППК с угрозой для плода. Во II группе не наблюдалось нарушение МППК.

По результатам КТГ гипоксия плода наблюдалась в I группе беременных, с угрозой прерывания беременности (снижение базального ритма, снижение variability ритма, уменьшение количества акцелераций), что явилось в двух случаях случаев показанием к досрочному родоразрешению.

При угрозе прерывания беременности выявлялись такие осложнения гестации как: ГСД(31,6%), Железодефицитная анемия(26,3%), ИЦН –корригированная акушерским пессарием (21,1%), ОАГА (21,1%)и в 10,5%случая наблюдались отёки, вызванные беременностью.

Беременным, поступившим с угрозой прерывания беременности, в отделение патологии беременности на основании: жалоб, объективного и акушерского статусов, инструментальных и лабораторных методов исследования проводилась токолитическая терапия, направленная на пролонгирование беременности. В 12 случаях беременность пролонгировали и лишь в 2 случаях эффект не наблюдался. Также проводили профилактику РДС плода Дексаметазоном, 2 беременным профилактика не проводилась, т.к был маленький срок гестации.

Анализ собственных исследований показал, что уровень витамина D влияет на течение и исходы беременности. В первой группе, в двух случаях отсутствовал эффект от токолитической терапии и наблюдалось снижение

индекса амниотической жидкости. На основании данных факторов было проведено кесарево сечение по экстренным показаниям (рисунок 4).

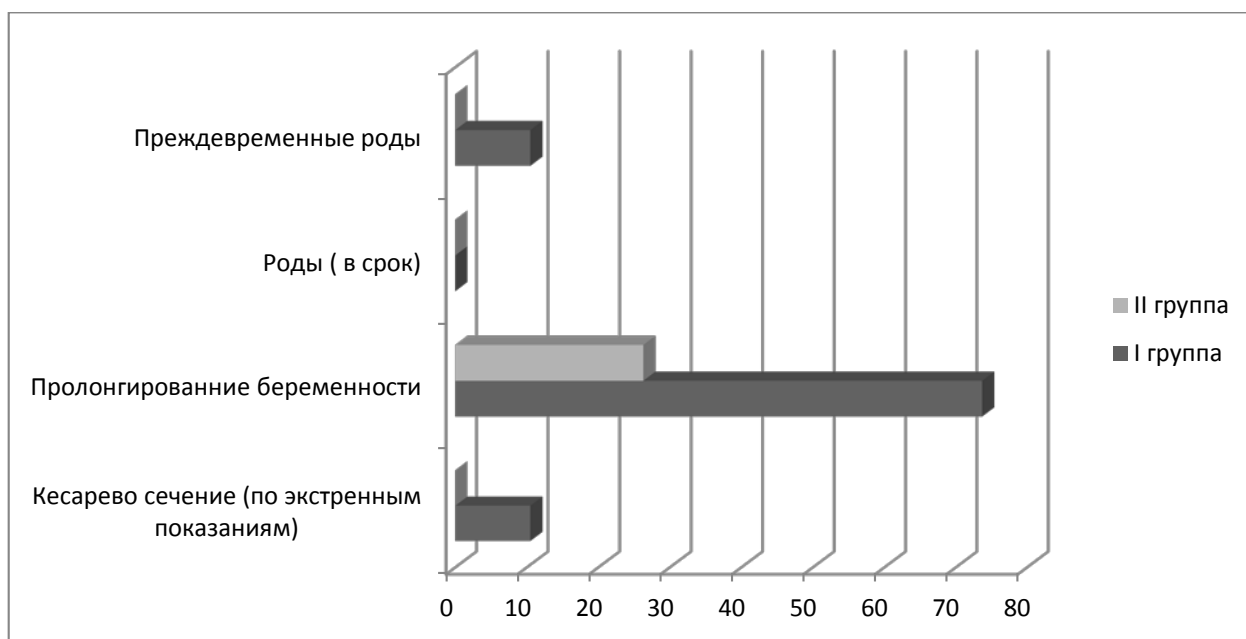


Рис.4- Исходы настоящей беременности.

Выводы:

1. Выявлено, что при угрозе прерывания беременности наблюдается глубокий дефицит и недостаточность витамина D. В то же время, при физиологически протекающей беременности показатели витамина D в норме или на верхней границе недостаточности.

2. Изучив клиническую характеристику беременных, можно сделать вывод, что в группу риска по дефициту витамина D входят: повторнородящие, беременные с экстрагенитальной патологией и при многоплодной беременности.

3. На фоне дефицита витамина D беременность чаще протекает с осложнениями гестации и с преждевременными родами.

Практические рекомендации:

Главным звеном профилактики дефицита во время беременности, является прегравидарная подготовка организма. Выявление дефицита до зачатия и его коррекция витаминными добавками и образом питания.

Библиографический список

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В. Особенности фармакологии водорастворимой формы витамина D на основе мицелл // Фарматека. –2015. –№ 1 (294). –С.28–35.
2. Зазерская И. Е., Дорофейков В.В., Кузнецова Л. В. Витамин D и репродуктивное здоровье женщины // Эко- Вектор, 2017.-151с.
3. Ковалева И.В., Беспалова О.Н. ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ ЧЕЛОВЕКА. - Санкт-Петербург: ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», 2017 г.
4. Лесняк О. М Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом. Рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу // ГЭОТАР – Медиа, 2016.-96 с.
5. Bodnar L.M. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates // J Nutr. — 2007. — Vol. 137, № 2. — P. 447-452.
6. Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L., et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice// Endocrine Reviews. 2008; 29(6): 726-776.
7. Cade C., Norman A.W. Vitamin D3 improves impaired glucose tolerance and insulin secretion in the vitamin D- deficient rat in vivo. //Endocrinology. 1986; 119:84-90.
8. Dror D. K. Vitamin D status during pregnancy: maternal, fetal, and postnatal outcomes.// Curr Opin Obstet. 2011;23:422-426.
9. Holick M.F. Vitamin D deficiency // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357, № 3. — P. 266–281
10. Holick MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. *Curr Drug Targets*. 2011;12(1):4-18. doi: 10.2174/138945011793591635.

11. Holmes V.A Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study. // Br J Nutr. — 2009. — Vol. 102, № 6. — P. 876-881.
12. Hosseini –Nezhad A., Spira A., Holick M.F. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. // Plo S ONE. 2013; 8(3)
13. Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: A systematic review. *Fertil. Steril.*, 2014, 102(2): 460-468.
14. Johnson D.D., Wagner C.L., Hulsey T.C. D vitamin deficiency and insufficiency is common during pregnancy / D.D. Johnson [et al.] // Am J Perinatol. — 2011. — Vol. 28, № 1. — P. 7-12.
15. Mizwicki M. T., Norman A. W. The vitamin D sterol- vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid – response signaling. // Sci Signal. 2009;2: re4.
16. Norman A.W. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. // Endocrinology. 2006; 147: 5542-8
17. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Vitamin D in pregnancy. // Scientific Impact Paper. 2014 June; 43.
18. Taylor SN, Wagner CL, Hollis BW. Vitamin D supplementation during lactation to support infant and mother. *J Am Coll Nutr.* 2008;27(6):690-701. doi: 10.1080/07315724.2008.10719746.

Оригинальность 70%