

© А. В. Бойчук, Т. О. Буднік

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

ДЕФІЦИТ ВІТАМІНУ D І ВАГІТНІСТЬ

ДЕФІЦИТ ВІТАМІНУ D І ВАГІТНІСТЬ. У статті наведені дані щодо сучасних поглядів на роль вітаміну D у забезпеченні різноманітних функцій організму і, зокрема, ролі дефіциту вітаміну D у розвитку ускладнень вагітності. Показано багатогранність функцій вітаміну D та вплив його дефіциту на низку акушерських і перинатальних ускладнень. Вказано на необхідність скринінгового і цілеспрямованого обстеження вагітних на вміст вітаміну D у сироватці крові, що дозволить проводити вчасну корекцію та попередити ускладнення.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВИТАМИНА D И БЕРЕМЕННОСТЬ. В статье приведены данные о современных взглядах на роль витамина D в обеспечении разнообразных функций организма и, в частности, роли дефицита витамина D в развитии осложненной беременности. Показано многогранность функций витамина D и влияние его дефицита на ряд акушерских и перинатальных осложнений. Указано на необходимость скринингового и целенаправленного обследования беременных на содержание витамина D в сыворотке крови, что позволит проводить своевременную коррекцию и предупредить осложнения.

DEFICIENCY OF VITAMIN D AND PREGNANCY. This article contains facts about modern approaches to the importance of vitamin D in various functions of the organism and, particularly, role of its deficiency in the development of pregnancy complications. A diversity of vitamin D functions and influence of its deficiency of some obstetric and perinatal complications was shown. The need of screening and purposeful check of pregnant women on vitamin D contents in blood serum was indicated, that will allow well-timed correction and prevent complications.

Ключові слова: дефіцит вітаміну D, ускладнення вагітності.

Ключевые слова: дефицит витамина D, осложнение беременности.

Key words: vitamin D deficiency, pregnancy complication.

Дефіцит вітаміну D відіграє важливу роль не лише в патогенезі патології кісткової системи, а й розвитку ожиріння, цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, запалення, аутоімунної та онкологічної патології, порушень репродуктивного здоров'я [1–5]. Характеристика вітаміну D, як гормону, що регулює мінеральний обмін, поповнилась новими даними, які суттєво розширили уявлення про його фізіологічну роль. Активні метаболіти вітаміну D регулюють проліферацію та диференціацію клітин, синтез ліпідів, білків, ензимів, гормонів, роботу органів і систем, забезпечують захисну та репродуктивну функції [6, 7]. Хоча традиційно вітамін D належить до жиророзчинних вітамінів, але свою дію в організмі він виконує як гормон. Активний метаболіт вітаміну D – кальцитріол (D-гормон) функціонує двома шляхами: клітинним – через зв'язування з нуклеарними рецепторами вітаміну D (vitamin D receptors – VDR) та експресією 229 генів і мембранним – через зв'язування з мембранними рецепторами. Мембранний шлях є більш швидким, але маловивченим [8].

Відомо, що в організм людини вітамін D потрапляє у формі ергокальциферолу з рослинною їжею та холекальциферолу, що міститься в продуктах тваринного походження. Холекальциферол також синтезується під дією ультрафіолету в шкірі, є основним джерелом вітаміну D₃ – становить 80 % добової потреби людини. Всмоктуючись через кишечник та проникаючи зі шкіри в кров, ці форми потрапляють до печінки, де під дією ферментів відбувається їх перетворення у 25-гідроксикальциферол (кальцидіол). Гідроксилування вітаміну D в печінці здійснюється без будь-яких позапечінкових регуляторних

впливів. Рівень у крові 25-гідроксиколекальциферолу (25(OH)D) відображає як утворення вітаміну D у шкірі, так і його надходження з їжею, і є стійким попередником біологічно активних форм, у зв'язку з чим використовується як маркер вітаміну D у плазмі крові [9]. Частково транспортна форма 25(OH)D, яка надходить у жирову і м'язову тканини, може створювати тканинне депо з невідомим терміном існування. У подальшому ренальним шляхом відбувається гідроксилування в активний гормон – кальцитріол (1,25-дигідроксиколекальциферол (1,25(OH)₂D)), який функціонує ендокринним шляхом. Також існує екстраренальний шлях гідроксилування в багатьох органах (шкірі, ендотелії, яєчниках, підшлунковій залозі, головному мозку та ін.), продукт якого чинить свою дію автокринним шляхом [7].

На сьогодні недостатність вітаміну D вважають однією з важливих проблем охорони здоров'я у всьому світі, яка, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, має характер пандемії [2]. М. F. Holick та співавт. було підраховано, що більше ніж 1 млрд осіб мають дефіцит або недостатність вітаміну D [10]. У країнах Європи частка таких осіб сягає 57,7 % [4]. Проблема гіповітамінозу D актуальна і для України. Нормальний рівень вітаміну D у плазмі крові зареєстровано тільки у 4,6 %, недостатність – у 13,6 %, дефіцит – у 81,8 % мешканців [9, 11].

Особливо тривожить ситуація щодо статусу вітаміну D у вагітних та немовлят. Виходячи з досліджень, стає зрозуміло, що саме ця частка населення становить групу підвищеного ризику D-гіповітамінозних станів [2, 11].

Вказується, що причинами зниженого рівня вітаміну D є використання сонцезахисних кремів із високим

захистом від ультрафіолету, урбанізація пов'язана зі зменшенням перебування на відкритому повітрі, проблеми сучасної екології, короткий світовий час, порушення раціону харчування, вік (старше 70 років), гострі та хронічні захворювання печінки і нирок, прийом різних препаратів (антибіотики, кортикостероїди, протисудомні препарати) [1, 3].

У період вагітності регуляція кальцієвого гомеостазу та метаболізм вітаміну D підлягають змінам із метою постачання кальцієм ембріону. Протягом усього періоду вагітності потреба в кальції становить 30 г, це пояснює причину підвищення активності 1-альфа-гідроксилази нирками вагітної та плацентою, що веде до збільшення продукції кальцитріолу [9]. Тому у вагітних з нормальним рівнем вітаміну D до вагітності рівень кальцитріолу підвищується. Підвищення рівня кальцитріолу веде до підвищеного рівня всмоктування кальцію у кишково-шлунковому тракті, водночас рівень паратгормону знижується. Отриманий кальцій потрапляє з організму матері до дитини через плаценту [12]. Відзначимо, що у разі недостатньої кількості вітаміну D, прекурсора кальцитріолу, або зменшеного потрапляння кальцію з їжею, вищенаведений механізм безрезультатний. У цьому випадку єдиним джерелом кальцію є кісткова тканина матері, що може призвести до демінералізації та розвитку остеопорозу вагітної та інших ускладнень, пов'язаних із гіпокальціємією [13].

Можливими ускладненнями вагітності при дефіциті вітаміну D є преєклампсія, гестаційний діабет, передчасні пологи тощо [14–18]. Хоча ці стани достатньо добре відомі, зв'язок із вітаміном D є новим напрямком вивчення їх патогенетичних ланцюгів. Доведено, що суплементція вітаміну D у період вагітності знижує вірогідність цих ускладнень, що, у свою чергу, знижує частку розродження шляхом кесарського розтину [19]. Виходячи зі структури патологічних станів, що спричиняють материнську та малякову смертність, важливим і актуальним є визначення ролі вітаміну D у формуванні преєклампсії, гестаційного діабету (ГД) та передчасних пологів для розуміння та запобігання виникненню цих станів.

Преєклампсія – системна патологія, що має поширеність 3–8 % серед усіх вагітностей; 10–15 % материнської смертності спричинене преєклампсією та еклампсією [16]. Преєклампсія – загрозливий стан не лише для матері, але й для плода, що може призвести до передчасних пологів як спонтанних, так і за ургентними показаннями. До того ж у матерів із преєклампсією підвищується ризик народження дитини з гіпотрофією, що має наслідки в різному віці. Преєклампсію частіше виявляють у вагітних із недостатністю вітаміну D. Зазначена роль вітаміну D як універсального модулятора імунної системи обґрунтовує зниження його рівня в контексті імунної відповіді вагітних. N. Q. Liu та співавтори [12] продемонстрували на тваринах, що рівень вітаміну D у вагітної та плода відіграє важливу роль у виникненні запалення плаценти. Розвиток преєклампсії пов'язаний зі зниженням рівня фактора росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor – VEGF) на тлі підвищення вивільнення прозапальних цитокінів. Те, що експресія генів для VEGF та цитокінів знаходиться під потужним модулюючим впливом вітаміну D, може пояснювати зв'язок його дефіциту з розвитком преєклампсії [17, 20].

У проспективному дослідженні L. M. Vodnar та співавторів [16] за участю 274 вагітних, яких спостерігали з 16-го тижня вагітності, зазначено, що у 55 жінок із преєклампсією на початку вагітності не відкориговано рівень 25(OH)D. Його зниження до вагітності до <20 нг/мл пов'язане з двократним ризиком розвитку преєклампсії, а в період вагітності – із 4-кратним підвищенням її тяжкості. У новонароджених від матерів із преєклампсією рівень 25(OH)D становив 15 нг/мл. Автори підкреслюють, що дефіцит вітаміну D може бути належним чинником старту преєклампсії та рекомендують застосування вітаміну D на ранніх термінах вагітності, що може мати істотний вплив на зниження ризику розвитку преєклампсії. M. Naugem та співавтори [14] зазначили, що вагітні, які отримували вітамін D в дозі 600–800 МО, мали нижчий показник розвитку преєклампсії порівняно з жінками, які отримували його в дозі 200 МО. Тож результати досліджень доводять, що вітамін D оберігає організм жінки від розвитку преєклампсії [14, 19].

Існують підтвердження впливу кальцитріолу на карбогідратний обмін, але на сьогодні не достатньо відомостей про регуляцію вітаміном D рівня глюкози та механізми його участі в розвитку ГД. S. L. Lau та співавторами [18] встановлено, що у вагітних із гестаційним діабетом рівень 25(OH)D зворотно пропорційний до глікемії натще та після навантаження глюкозою. І глікемія, і дефіцит вітаміну D визначені двома незалежними чинниками, які пов'язані з глікозильованим гемоглобіном. Зроблено висновок, що зниження рівня 25(OH)D пов'язане з гіршим контролем глікемії. Також підкреслено, що у 41 % обстежених низький рівень вітаміну D [15, 18, 21].

Застосування вітаміну D може істотно впливати на обмін глюкози в період вагітності, у зв'язку з чим рекомендоване рутинне дослідження рівня вітаміну D у вагітних та його суплементція з метою профілактики ГД. Також встановлено залежність між рівнем вітаміну D та інсулінорезистентністю. Зауважимо, що не в усіх дослідженнях виявлено зв'язок між рівнем вітаміну D та розвитком ГД, що може бути пов'язане з тим, що не завжди в дослідженнях враховують етнічні, вікові особливості, термін перебування на сонці, надмірну масу тіла [7, 22–24].

Теж особливої уваги заслуговує дефіцит вітаміну D та схильність до інфекційної патології, зокрема бактеріального вагінозу. Порушення балансу мікрофлори піхви з підвищенням кількості анаеробних бактерій призводить до збільшення продукції прозапальних цитокінів, простагландинів, фосфоліпази A2. Зв'язок між статусом вітаміну D і розвитком бактеріального вагінозу вивчено у проспективному когортному дослідженні L. M. Vodnar та співавторів [25], у якому зниження рівня 25(OH)D <30 нг/мл визначено як незалежний фактор ризику бактеріального вагінозу у вагітних. Середній рівень 25(OH)D у плазмі крові за наявності бактеріального вагінозу становив <11,8 нг/мл, а при нормальній вагінальній мікрофлорі – >16 нг/мл. Приблизно у 57 % жінок із низьким рівнем 25(OH)D відзначено симптоми хронічного бактеріального вагінозу порівняно із 23 % жінок, у яких цей показник був нормальним. Це чітко вказує на зв'язок між дефіцитом вітаміну D і бактеріальним вагінозом у вагітних, який підвищує ризик невиношування вагітності у 7 разів. Підкреслимо, що бактеріальний вагіноз тісно пов'язаний із ризиком викиднів та передчасних пологів [25, 26].

Кальцитриол істотно впливає на внутрішньоутробний розвиток імунної, серцево-судинної системи, формування нейронів, м'язового апарату, функцію підшлункової залози, вуглеводневий обмін. Дефіцит вітаміну D у період вагітності має вагомий вплив на здоров'я дитини і проявляється формуванням патології скелета та ряду інших патологій. Так, встановлено, що діти, які народились від матерів з низьким рівнем 25(OH)D, частіше хворіють на хронічні хвороби дихальної системи, розсіяний склероз, цукровий діабет 1-го типу, шизофренію [15, 18].

Виходячи зі структури патологічних станів, що спричиняють материнську та малюкову смертність, важливим є своєчасне виявлення та усунення причин, що можуть призвести до розвитку прееклампсії, гестаційного діабету, передчасних пологів, виникнення яких може бути спричинене дефіцитом вітаміну D [7, 13, 27]. Зазначимо, що в період вагітності та годування грудьми, навіть на тлі прийому мультивітамінних комплексів із вмістом вітаміну D (до 400 МО/добу), зберігається висока частота гіповітамінозу D. За даними М. F. Holick [28], у зазначеній категорії жінок у 73 % випадків рівень вітаміну D становить <20 нг/мл, а в новонароджених від цих жінок дефіцит вітаміну D відзначають у 83 % випадків. Розуміння цієї проблеми зумовлює необхідність вживання лікувально-профілактичних заходів з метою усунення дефіциту вітаміну D як на етапі прегравідарної підготовки, так і в період вагітності і годування грудьми [29].

Згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» у додатках № 20 «Рекомендації щодо поведінки під час вагітності» у період вагітності та годування грудьми рекомендована потреба вітаміну становить 10 мкг, або 400 МО/добу. При вживанні недостатньої кількості вітаміну D та неможливості перебування під сонячним випромінюванням з 28-го по 32-й тиждень вагітності рекомендовано призначати препарати вітаміну D у дозі, що відповідають добовій потребі, протягом 6–8 тижнів. Добова доза вітаміну D для вагітних груп ризику (гестоз, ГД, ревматизм, артеріальна гіпертензія, хронічні захворювання печінки, нирок, клінічні ознаки гіпокальціємії та порушень мінералізації кісткової тканини) становить 1000–2000 МО, починаючи з 28-го тижня вагітності. Для корекції гіповітамінозу D застосовують препарати вітаміну D, які на сьогодні представлені у формі спиртового, масляного та водного розчинів [30].

ВИСНОВОК. Таким чином, множинність патології вагітності, що формується при недостатньому забезпеченні організму вітаміном D, підтверджує актуальність проблеми гіповітамінозу D вагітних в умовах сьогодення. Враховуючи участь гіповітамінозу D у формуванні патології вагітності та важкі наслідки для майбутнього покоління, особливої уваги щодо вчасного виявлення недостатності вітаміну D потребують вагітні. Скринінгове і цілеспрямоване обстеження вагітних на вміст вітаміну D у сироватці крові дозволить проводити вчасну корекцію та попередити ускладнення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Поворознюк В. В. Состояние проблемы остеопороза и других метаболических заболеваний скелета в Украине / В. В. Поворознюк // *Новости медицины и фармации.* – 2014. – № 3 (487). – С. 10–13.
2. Перспективы изучения биологической роли витамина D / С. Г. Семин, Л. В. Волкова, А. Б. Моисеев, Н. В. Никитина // *Педиатрия.* – 2012. – № 91 (2). – С. 122–131.
3. Шварц Г. Я. Витамин D, D-гормон и альфакальцитриол: медицинские, молекулярно-биологические и фармакологические аспекты / Г. Я. Шварц // *Укр. ревматол. журн.* – 2009. – № 3. – С. 63–69.
4. Heaney R. P. Vitamin D in health and disease / R. P. Heaney // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – N 3 (5). – P. 1541–2535.
5. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice / J. C. Souberbielle, J. S. Body, J. M. Lappe [et al.] // *Autoimmune Rev.* – 2010. – N 9 (11). – P. 709–715.
6. Шилін Д. Е. Вітамін-гормон D в клініці 21-го століття: плейотропні аспекти і лабораторна оцінка (лекція) / Д. Е. Шилін // *Клінічна лабораторна діагностика.* – 2010. – № 12. – С. 17–23.
7. Grundman M. Vitamin D role's in women's reproductive health? / M. Grundman, H. Versen // *Reproductive Biology and Endocrinology.* – 2010. – N 9 (1). – P. 146.
8. Morris H. A. Autocrine and paracrine actions of vitamin D / H. A. Morris, P. H. Anderson // *Clin. Biochem. Rev.* – 2010. – No. 31(4). – P. 129–138.
9. Комісаренко Ю. І. Вітамін D та його роль у регуляції метаболічних розладів / Ю. І. Комісаренко // *Лекції, огляди, новини.* – 2013. – № 4. – С. 51–54.
10. Treatment and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / M. F. Holick, N. C. Binkley, A. Heyke [et al.] // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 97 (7). – P. 1911–1930.
11. Поворознюк В. В. Дефіцит вітаміну D у населення України та чинники його розвитку / В. В. Поворознюк, Н. І. Балацька // *Репродуктивна ендокринологія.* – 2013. – № 5 (13). – С. 7–13.
12. Vitamin D and the regulation of placental inflammation / N. Q. Liu, A. T. Kaplan, V. Lagishetty [et al.] // *J. Immunol.* – 2011. – No. 186 (10). – P. 5968–5974.
13. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity / J. Wortsman, L. Y. Matsuoka, T. C. Chen [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – No. 72 (3). – P. 690–693.
14. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women / M. Haugen, A. L. Brantsaeter, L. Trogstad [et al.] // *Epidemiology.* – 2009. – No. 20 (5). – P. 720–726.

15. First-trimester maternal vitamin D status and risk for gestational diabetes (GDM) a nested case-control study / A. M. Baker, S. Haeri, C. A. Camargo [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2011. – No. 28 (2). – P. 164–168.
16. Bodnar L. M. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia / L. M. Bodnar, J. M. Catov, H. N. Simhan // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – No. 92 (9). – P. 3517–3522.
17. Grant W. B. Role of vitamin D in upregulating VEGF and reducing the risk of pre-eclampsia / W. B. Grant // *Clin. Sci. (Lond.)*. – 2009. – No. 116 (12). – P. 871.
18. Serum 25-hydroxyvitamin D and glycated haemoglobin levels in women with gestational diabetes mellitus / S. L. Lau, J. E. Gunton, N. P. Athayde [et al.] // *Med. J. Aust.* – 2011. – No. 194 (7). – P. 334–337.
19. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness / B. W. Hollis, D. Johnson, T. C. Hulsey [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2011. – 26 (10). – P. 2341–2357.
20. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ regulates VEGF production through a vitamin D response element in the VEGF promoter / A. Cardus, S. Panizo, M. Encinas [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2009. – No. 204 (1). – P. 85–89.
21. Does vitamin D play a significant role in type 2 diabetes? / J. J. Sheth, A. Shah, F. J. Sheth [et al.] // *BMC Endocr. Disord.* – 2015. – No. 15. – P. 5.
22. Vitamin D: Oxidative Stress, Immunity, and Aging / N. Q. Liu, T. S. Lisse, R. F. Chun [et al.] // *Endocrinology*. – 2010. – No. 151 (6). – P. 2423–2432.
23. Calcium and vitamin D supplements and health outcomes: a reanalysis of the Women's Health Initiative (WHI) limited-access data set. / M. J. Bolland, A. Grey, G. D. Gamble, I. R. Reid // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2011. – No. 8. – P. 1144.
24. Relationship between pregnancy outcomes and maternal vitamin D and calcium intake: A cross-sectional study / H. Sabour, A. Hossein-Nezhad, Z. Maghbooli [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2008. – No. 22 (10). – P. 585–589.
25. Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis / K. J. Hensel, T. M. Randis, S. E. Gelber, A. J. Ratner // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – No. 204 (1). – P. 41–49.
26. Bodnar L. M. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first-trimester of pregnancy / L. M. Bodnar, M. A. Krohn, H. N. Simhan // *J. Nutr.* – 2009. – N 139 (6). – P. 1157–1161.
27. Global summary of maternal and newborn vitamin D status — a systematic review / R. Saraf, S. M. Morton, C. A. Jr. Camargo, C. C. Grant // *Matern. Child Nutr.* – 2015. – Sept. 15 [Epub ahead of print].
28. Holick M. F. Vitamin D deficiency / M. F. Holick // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – No. 357 (3). – P. 266–281.
29. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health / A. Cranney, T. Horsley, S. O'Donnell // *Evid. Rep. Technol. Assess (Full Rep.)*. – 2007. – No. 8 (158). – 235 p.
30. Наказ Міністерства охорони здоров'я МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні», додаток № 20 «Рекомендації щодо поведінки під час вагітності».

Отримано 15.03.16