

GYNECOLOGY

Вплив дефіциту вітаміну D на розвиток порушень стану
плода у вагітних з багатоводдям

Н. А. Гайструк, Л. Г. Дубас, С. В. Топольницька

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна
Corresponding author. E-mail: sofi.topolnitska@gmail.com

Paper received 22.06.17; Revised 26.06.17; Accepted for publication 28.06.17.

Анотація. Враховуючи вплив гіповітамінозу D на розвиток ускладнень вагітності, що спричиняють материнську та малюкову смертність, дане дослідження є актуальною проблемою сучасного акушерства. Зазначимо, що в період вагітності та годування грудьми, навіть на тлі прийому мультівітамінних комплексів із вмістом вітаміну D (до 400 МО/добу), зберігається висока частота гіповітамінозу D. За даними, у зазначеній категорії жінок у 73% випадків рівень вітаміну D становить <20 нг/мл, а у новонароджених від цих жінок дефіцит вітаміну D відзначають у 83% випадках. Результати проведеного дослідження показали, що лише 4,6% вагітних мали 25(OH)D в сироватки крові у межах норми, у 13,6% відзначено недостатність, а в 81,8% — дефіциту вітаміну D, що відповідають середнім значенням по Україні. 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 та годування грудьми.

Ключові слова: вітамін D, вагітність, багатоводдя, ускладнення вагітності, дефіцит вітаміну D.

Вступ. Причинами зниженого рівня вітаміну D є надмірне використання кремів із високим захистом від ультрафіолету, урбанізація, пов'язана зі зменшенням часу перебування на відкритому повітрі, проблеми екології (смог у містах), короткий світовий час (у наших широтах — 5 міс адекватної світової хвилі), порушення раціону харчування, вік (старше 70 років), гострі та особливо — хронічні захворювання печінки і нирок, прийом препаратів (кортикостероїди, протисудомні препарати)[5]. Водночас, традиційний раціон містить дуже небагато цього вітаміну, тому єдиним адекватним способом його поповнення є додаткове приймання.

Рівень 25(OH)D у вагітної жінки практично не змінюється, натомість рівень його активного метаболіту 1,25(OH)D зростає удвічі вже у першому триместрі. Разом із пролактином і плацентарним лактогеном 1,25(OH)D відповідає за посилену абсорбцію кальцію у травному каналі й збільшення його реабсорбції нирками з перших тижнів вагітності.

25(OH)D проходить через плаценту, а його рівень у пуповинній крові дорівнює рівню цього метаболіту вітаміну D у матері або трохи нижчий. Натомість активний метаболіт вітаміну D 1,25(OH)D практично не проникає через плаценту і утворюється самою плацентою, а пізніше і печінкою плода з материнського 25(OH)D. Отже, якщо у матері є нестача вітаміну D, то у дитини виникає виражений гіповітаміноз.

Функція вітаміну D під час вагітності дуже різноманітна і не обмежується підтримкою стабільності кісткової системи матері і плода. Важливість цієї речовини для обміну кальцію загалом підтверджує той факт, що суттєва її нестача у матері під час вагітності призводить до вродженого рахіту, а у критичних випадках до глибокої гіпокальцемії у новонародженого та неонатальних судом. Однак функція цього вітаміну поширюється і на інші системи, зокрема, імунну, м'язово-скелетну, серцево-судинну, нервову системи. Зокрема, пренатальний дефіцит вітаміну D може пізніше проявлятися інфекційними захворюваннями шкіри, респіраторними вірусними захворюваннями та іншими проявами імунодефіциту, які складно пояснити.

Короткий огляд публікацій по темі. З'являється все більше даних про роль дефіциту вітаміну D в патогенезі не лише патології кісткової системи, а й ожиріння, цук-

рового діабету, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, запалення, аутоімунної та онкологічної патології, порушень репродуктивного здоров'я [2,3,5].

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» та № 9 «Протокол лікування та профілактики рахіту у дітей», у період вагітності та годування грудьми рекомендована потреба вітаміну D становить 10 мкг, або 400 МО/добу.

Стандартна доза вітаміну D у США і Канаді для вагітних жінок і матерів, які годують грудьми, — 600 МО/добу, що базується, перш за все, на потребах здоров'я кісткової системи. Однак для досягнення оптимальних рівнів 25(OH)D 75–110 нмоль/л (понад 30 нг/мл) слід вживати 1500–4000 МО/добу (Ендокринологічне товариство, 2011 рік). Згідно теперішніх рекомендацій Польського гінекологічного товариства, вагітна жінка повинна отримувати додатково вітамін D у дозі 800 МО/добу.

З практичного погляду особливої уваги заслуговує дослідження Hollis et al., результати якого опубліковані у 2011 році[8]. Це перше сучасне рандомізоване дослідження, у якому вивчали можливість дозозалежного ефекту суплементатії вітаміну D у вагітних жінок. Метою праці було вивчення ефективності і безпеки суплементатії вітаміну D у дозах 400, 2000 і 4000 одиниць на день від 12–16 тижня вагітності і до пологів, при чому первинною метою було досягнення оптимального його рівня у крові. Достатньою вважали концентрацію 25(OH)D понад 32 нг/мл (80 нмоль/л), і її виявили: у 52,3% жінок, які отримували 400 МО вітаміну D на добу; у 79,5% жінок, які отримували 2000 МО вітаміну D на добу; у 83,9% жінок, які отримували 4000 МО вітаміну D на добу.

В аналізі даних цього дослідження виявили, що у групі вагітних жінок, які отримували вітамін D у дозі 4000 одиниць на добу порівняно з групою жінок, які отримували 400 одиниць на добу, значуще знижувався ризик:

кесаревого розтину на 43% (p=0,046);

інших ускладнень вагітності (багатоводдя, гестаційного діабету, гіпертензії, преєклампсії) на 30% (p=0,03).

Висновок авторів полягає у тому, що доза вітаміну D 4000 од/добу цілком безпечна та забезпечує достатній рівень 25(OH)D практично у всіх вагітних. Крім того, така доза значуще знижує ризик небезпечних ускладнень вагітності та необхідності кесаревого розтину.

Dawodu et al. (2013) підтвердили, що вітамін D у дозах 2000 і 4000 МО/день забезпечував вищий відсоток пацієнтів з рівнями 25(OH)D понад 32 нг/мл і був настільки ж безпечний, як і по 400 МО/день [6].

Також проводяться роботи з вивчення впливу вітаміну D на результати запліднення при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій, які досить широко застосовують в умовах сьогодення. Жінки з високим вихідним рівнем 25(OH)D мають у 4 рази вищі шанси успішного екстракорпорального запліднення порівняно з групою з низьким рівнем зазначеного метаболіту. Деякі автори пропонують використовувати рівень 25(OH)D у фолікулярній рідині як незалежний пре-диктор успіху циклу екстракорпорального запліднення [9].

Мета. Дослідити патогенетичну роль дефіциту вітаміну D у розвитку порушень стану плода при патології вагітності.

Матеріали и методи. Для вирішення поставлених завдань нами проведено аналіз 30 історій пологів практично здорових вагітних та 80 жінок з багатоводдям, що поступили в пологовий будинок протягом 2014-2016 років у терміні гестації від 30 до 40 тижнів відповідно історій розвитку новонароджених.

Для оцінки внутрішньоутробного стану плода застосовували методи ультразвукового сканування, кардіотокографії, а також проводили визначення біофізичного профілю плода. Ультразвукове дослідження виконували за допомогою апарату "Siemens" (Німеччина). Кардіотокографічну оцінку стану плода виконували у всіх жінок, починаючи з 30 тижня вагітності, за допомогою приладу «Sonicaid» з комп'ютерною обробкою отриманих даних (інтерпретацію параметрів проводили за шкалою Fisher W.M. et al). Для більш повного визначення внутрішньоутробного стану плода нами проводилось визначення фетального біофізичного профілю за комплексною методикою, запропонованою А.Vintzileos і співавторами (1983) в модифікації Л.Г. Сичинави і О.І. Шраер (1992). Моніторинг основних показників матково-плодово-плацентарного кровообігу здійснювали за допомогою ультразвукової системи «Радмир». При цьому проводили доплерівське картування та імпульсну доплерометрію маткових артерій на боці плацентації, а також артерії пуповини.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою стандартних методів із застосуванням пакету прикладних програм «MS Excel XP» та «Statistica SPSS 10.0 for Windows» (ліцензійний № 305147890).

Результати та їх обговорення. Дослідження вказують на зв'язок між дефіцитом вітаміну D у матері та ускладненнями вагітності:

1.) Прееклампсією. Зниження рівня 25(OH)D₃ нижче 50 нмоль/л (20 нг/мл) асоціювалося із зростанням шансів тяжкої прееклампсії у 4 рази, а при його зниженні нижче 37,5 нмоль/л, тяжка прееклампсія траплялася у 5 разів частіше.

2.) Гестаційним діабетом. У жінок із рівнем 25(OH)D₃ у 16 тижнів вагітності нижче 50 нмоль/л ризик гестаційного діабету був у 2,7 рази вищий порівняно з жінками із вищим названим показником. Вартий уваги той факт,

що після додаткового приймання вагітними жінками вітаміну D спостерігали зниження рівнів глюкози та інсуліну, який залежить, зокрема, від дози цього вітаміну. Дані літератури свідчать, що дефіцит вітаміну D у щурів у пубертатний період може порушувати гіпоталамо-гіпофізарну регуляцію, а також безпосередньо брати участь у порушенні фолікулогенезу, формуванні полікістозного морфотипу яєчників і розвитку фолікулярних кіст [4].

3.) Багатоводдям. Дефіцит вітаміну D сприяє порушенню обміну рідини, обміну речовин та електролітного обміну в організмі. Також нестача вітаміну D може сприяти захворюванням серця і судин, які можуть викликати порушення діяльності кровоносної системи, що в свою чергу можуть призвести до розвитку багатоводдя та негативно діяти на плід та спричинити дистрес плода. Серед ускладнень у плода часто (до 42%) зустрічаються хронічна гіпоксія та синдром затримки внутрішньоутробного розвитку. Багатоводдя являється одним із маркерів вад розвитку плода. Найчастіше виявляються вади розвитку центральної нервової системи: аненцефалія (21%), спино-мозкова грижа, гідроцефалія [7].

4.) Передчасними пологами. Вітамін D, який має імуномодельючий та протизапальний ефекти, відіграє важливу роль у запобіганні мікробній інвазії, а отже створює протекторний ефект щодо передчасних пологів, пов'язаний з інфекційним механізмом. З іншого боку, такий протекторний ефект може здійснюватися і через механізм підтримки міометрію у розслабленому стані. Клінічні дані засвідчують, що частота передчасних пологів найнижча у жінок, у яких зачаття припадає на літо або осінь, і найвища при зачатті взимку та навесні. Треба зауважити, що ефект вітаміну D у цій ситуації дозозалежний.

5.) Необхідністю кесаревого розтину;

6.) Бактеріальним вагінозом;

7.) Малою для гестаційного віку вагою дитини;

8.) Низькою вагою дитини при народженні.

Проведені дослідження встановили, що лише 4,6 % обстежених вагітних мають рівень 25(OH)D у межах норми, у 13,6 % відзначено недостатність, а в 81,8 % — дефіцит вітаміну D, що відповідають середньостатистичним по Україні [1,2].

Встановлено негативний вірогідний зв'язок між рівнем 25(OH)D та паратгормону ($r = -0,16$; $p < 0,00001$), тобто зі зростанням дефіциту вітаміну D зростає рівень паратгормону.

В 11,9 % обстежених рівень паратгормону був вищий за норму, причому в 92,5 % випадків діагностовано вторинний гіперпаратиреоз.

Вірогідно вищі показники 25(OH)D реєструвалися у вагітних віком 20–29 років порівняно з обстеженими інших вікових груп ($p < 0,01–0,001$). Рівень паратгормону зростав із віком ($r = 0,17$; $p < 0,0001$) та вірогідно відрізнявся у людей старших за 60 років ($p < 0,05$).

Проведені дослідження виявили, що вірогідно вищі показники 25(OH)D у вагітних, які влітку піддавалися сонячному опроміненню та не застосовували кремів з ультрафіолетовими фільтрами ($p < 0,0001$). Відзначено, що влітку, особливо в серпні, середні показники 25(OH)D є найвищими ($p < 0,00001$).

Враховуючи участь гіповітамінозу D у формуванні патології вагітності та важкі наслідки для майбутнього покоління, особливої уваги щодо вчасного виявлення недостатності вітаміну D потребують вагітні. Виходячи

зі структури патологічних станів, що спричиняють материнську та малюкову смертність, важливим є своєчасне виявлення та усунення причин, що можуть призвести до розвитку преєклампсії, ГД, передчасних пологів, виникнення яких може бути спричинене зокрема дефіцитом вітаміну D. 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, у зазначеної категорії жінок у 73% випадків рівень вітаміну D становить <20 нг/мл, а у 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 та годування грудьми.

Висновки. Дефіцит вітаміну D дуже розповсюджений, тому неминуче трапляється у вагітних жінок.

Надходження вітаміну D у організм людини з природних джерел (сонячне опромінення, харчування) є

недостатнім, тому для підтримки його бажаної концентрації (20–50 нг/мл) потрібне додаткове приймання цієї речовини.

Доказові дані обґрунтовують доцільність суплементції вітаміну D у вагітних жінок у дозах до 4000 МО на добу, що суттєво знижує ризик ускладнень (гестаційного діабету, гіпертензії, преєклампсії) та необхідності розродження шляхом кесаревого розтину.

Дослідження, які засвідчують такий позитивний ефект вітаміну D для перебігу вагітності, базуються на додатковому призначенні вітаміну D вагітним жінкам, починаючи з другого триместру вагітності і до пологів.

Для додаткового приймання рекомендують застосовувати препарати вітаміну D₃ (холекальциферолу) із відомим його вмістом (таблетки, краплі), натомість застосування з цією метою риб'ячого жиру тощо не рекомендується через відсутність стабільного вмісту вітаміну D у таких продуктах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Комісаренко Ю.І. (2013) Вітамін D та його роль у регуляції метаболічних розладів при цукровому діабеті. Лекції, огляди. новини, 4: 51–54.
2. Поворознюк В.В., Балацька Н.І. (2013) Дефіцит вітаміну D у населення України та чинники ризику його розвитку. Репродукт. ендокринолог., 5(13): 7–13.
3. Семин С.Г., Волкова Л.В., Моисеев А.Б., Никитина Н.В. (2012) Перспективы изучения биологической роли витамина D. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 91(2): 122–131.
4. Татарчук Т.Ф., Задорожная Т.Д., Капшук И.Н., Опуховская Л.И., Борисова Т.А., Трикаш И.О., Тарнопольская В.О. (2015) Морфологические особенности яичников крыс при экспериментальном D₃ гиповитаминозе. Здоровье женщины, 1(97):195–198.
5. Шварц Г.Я. (2009) Витамин D, D-гормон и альфакальцитриол: медицинские, молекулярно-биологические и фармакологические аспекты. Укр. ревматол. журн., 3: 63–69.
6. Dawodu A., Tsang R.C. Maternal vitamin D status: effect on milk vitamin D content and vitamin D status of breast feeding infants// Adv. Nutr.–2012 May 1.–3(3).–353-61. doi: 10.3945/an.111.000950.
7. Gaistruk N. A., Dubas L. G., Gaistruk A. N., Topolnitska S. V. Polyhydramnios of pregnant women and its relation with obstetric complications and perinatal disorders. Journal of Education, Health and Sport. 2017;7(2):319-327.
8. Hollis B.W., Johnson D., Hulsey T.C. et al. (2011) Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. J. Bone Miner. Res., 26(10): 2341–2357.
9. Ozkan S., Jindal S., Greenseed K. et al. (2009) Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. Fertil. Steril., 94(4): 1314–1319.

REFERENCES

1. Komisarenko Y.I. (2013) Vitamin D and its Role in the Regulation of Metabolic Disorders in Diabetes Mellitus. Lectures, reviews, news, 4: 51-54(In Ukrainian).
2. Povoroznyuk V. V., Balatska N. I. "Vitamin D deficiency in the population of Ukraine and factors of its development." Reproductive Endocrinology 5.13 (2013): 7–13(In Ukrainian).
3. Semin, S.G., Volkova, L.V., Moiseyev, A.B., Nikitina, N.V. "Prospects for studying the biological role of vitamin D." Pediatrics Journal of them. G.N. Speransky, 91.2 (2012): 122–31(In Russian).
4. Tatarchuk T.F., Zadorozhna T.D., Kapshuk I.N., Opuhovskaya L.I., Borisova T.A., Triakash I.O., Tarnapolska V.O. (2015) Morphological features of ovaries of rats with experimental hypovitaminosis D₃. Women's Health, 1 (97): 195-198(In Russian).
5. Swarz G.Ya. (2009) Vitamin D, D-gormone and alfacalcidol: medical, molecar-biologic and pharmacological aspects. Ukrainian journal of rheumatology., 3: 63–69(In Russian).

Impact of vitamin D deficiency on development of fetal abnormalities in pregnant women diagnosed with polyhydramnios

N. A. Gaistruk, L. G. Dubas, S. V. Topolnitska

Abstract. Given the impact of hypovitaminosis D on the development of complications of pregnancy that cause maternal and infant mortality, this study is an actual problem of modern obstetrics. Note that during pregnancy and lactation, even when taking multivitamin complexes with a vitamin D content (up to 400 IU / day), a high frequency of hypovitaminosis D remains. According to the data, in this category of women in 73% of cases the level of vitamin D is < 20 ng / ml, and in newborns, vitamin D deficiency is noted in 83% of cases. The results of the study showed that only 4.6% of pregnant women had 25 (OH) D in blood serum within the normal range, insufficiency was noted in 13.6%, and vitamin D deficiency in 81.8%, which corresponds to the average value for Ukraine. Understanding of this problem calls for the use of therapeutic and prophylactic measures to eliminate the vitamin D deficiency both at the stage of pregravid preparation, and during pregnancy and lactation.

Keywords: vitamin D, pregnancy, polyhydramnios, complications of pregnancy, vitamin D deficiency.

Влияние дефицита витамина D на развитие нарушений состояния плода у беременных с многоводием

Н. А. Гайструк, Л. Г. Дубас, С. В. Топольницкая

Аннотация. Учитывая влияние гиповитаминоза D на развитие осложненной беременности, которые вызывают материнскую и младенческую смертность, данное исследование является актуальной проблемой современного акушерства. Отметим, что в период беременности и кормления грудью, даже на фоне приема мультивитаминных комплексов с содержанием витамина D (до 400 МЕ / сут), сохраняется высокая частота гиповитаминоза D. По данным, в указанной категории женщин в 73% случаев уровень витамина D составляет < 20 нг / мл, а у новорожденных от этих женщин дефицит витамина D отмечают в 83% случаев. Результаты проведенного исследования показали, что только 4,6% беременных имели 25 (ОН) D в сыворотке крови в пределах нормы, в 13,6% отмечено недостаточность, а в 81,8% - дефицита витамина D, что соответствует средним значениям по Украине. Понимание этой проблемы вызывает необходимость применения лечебно-профилактических мероприятий с целью устранения дефицита витамина D как на этапе прегравидарной подготовки, так и в период беременности и кормления грудью.

Ключевые слова: витамин D, беременность, многоводие, осложнения беременности, дефицит витамина D.