

Дефицит витамина D: современный подход к патогенезу и терапии

Н.А.Ломова^{✉1}, Т.Э.Карапетыан¹, Е.Л.Долгополова¹, Е.Т.Мальбахова²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4;

²Клиника «Мать и дитя» Савеловская. 127015, Россия, Москва, ул. Бутырская, д. 46

✉n_lomova@oparina4.ru

Во время беременности и грудного вскармливания возрастают потребности организма женщины. Пищевые вещества, поступающие в организм, используются как для питания материнского организма, так и для построения органов (структур) плода и его жизнеобеспечения. Дефицитные состояния способствуют развитию различных акушерских осложнений, патологическому течению беременности и родов, неблагоприятно влияют на формирование плаценты, передачу через нее микронутриентов от матери к ребенку, повышают риск развития дефицитных состояний у ребенка, нарушений ранней неонатальной адаптации и формирования отклонений в состоянии здоровья детей на этапе постнатального онтогенеза. Ежедневная добавка витамина D на протяжении всей беременности несет профилактический эффект и может снижать риск развития преэклампсии, эндотелиальной дисфункции, гестационного сахарного диабета, преждевременных родов, неонатальной гипокальциемии.

Ключевые слова: витамин D, профилактика, акушерские и неонатальные осложнения, эндотелиальная дисфункция, дефицитные состояния.

Для цитирования: Ломова Н.А., Карапетыан Т.Э., Долгополова Е.Л., Мальбахова Е.Т. Дефицит витамина D: современный подход к патогенезу и терапии. Гинекология. 2018; 20 (5): 68–70. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.68-70

Review

Vitamin D deficiency: a modern approach to pathogenesis and therapy

N.A.Lomova^{✉1}, T.E.Karapetyan¹, E.L.Dolgopolova¹, E.T.Malbakhova²

¹V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4;

²Clinic "Mother and child" Savelovskaya. 127015, Russian Federation, Moscow, ul. Butyrskaya, d. 46

✉n_lomova@oparina4.ru

Abstract

During pregnancy and breastfeeding, the needs of the woman's body increase. Food substances entering the body are used both for feeding the mother's body and for building the organs (structures) of the fetus and its life support. Deficit states contribute to the development of various obstetric complications, pathological course of pregnancy and childbirth, adversely affect the formation of the placenta, the transmission through it of micronutrients from mother to child, increase the risk of deficiency in the child, violations of early neonatal adaptation and the formation of abnormalities in the health of children at the stage of postnatal ontogenesis. Daily vitamin D supplementation throughout pregnancy has a preventive effect and may reduce the risk of preeclampsia, endothelial dysfunction, gestational diabetes, preterm birth, neonatal hypocalcemia.

Key words: vitamin D, prevention, obstetric and neonatal complications, endothelial dysfunction, deficit states.

For citation: Lomova N.A., Karapetyan T.E., Dolgopolova E.L., Malbakhova E.T. Vitamin D deficiency: a modern approach to pathogenesis and therapy. Gynecology. 2018; 20 (5): 68–70. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.68-70

Хорошо сбалансированная диета играет важную роль на протяжении всего жизненного цикла и влияет на функционирование всех систем организма. Повышение потребности в питании и энергии во время беременности происходит в связи с физиологическими изменениями в организме матери и метаболическими нуждами плода. Все это удовлетворяется посредством многочисленных физиологических адаптаций, включая изменения в обмене питательных веществ, управляемом гормонами плаценты. Тем не менее данные свидетельствуют о том, что, если потребности в питании и энергии не удовлетворяются, могут возникнуть нежелательные изменения массы тела, размера, телосложения плода и метаболизма даже у практически здорового младенца, приводящие к заболеваниям в более позднем возрасте [1, 2].

Потребности организма женщины в период беременности и грудного вскармливания возрастают. Пищевые вещества, поступающие в организм, используются как для питания материнского организма, так и для построения органов и структур плода и его жизнеобеспечения.

В период гестации снижаются сократительная и секреторная функции желудка, имеет место снижение моторики кишечника, что приводит к существенному изменению всасывания различных компонентов пищи, в том числе витаминов и минералов. Индивидуальные различия в абсорбции у беременных также зависят от срока беременности. Во время беременности вследствие увеличения объема циркулирующей крови, повышения скорости клубочковой фильтрации, изменения активности печеночных ферментов могут измениться объем распределения, интенсивность метаболизма и элиминации витаминов и микроэле-

ментов. Увеличение объема внеклеточной жидкости, циркулирующей крови, почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, а также поступления витаминов и микроэлементов в организм плода и амниотическую жидкость приводят к снижению концентрации ряда витаминов и микроэлементов в организме матери.

Недостаточностью витамина D страдают почти 50% всей популяции людей земного шара. Один миллиард человек во всем мире, включая все этнические и возрастные группы, имеют дефицит витамина D. Дефицит витамина D является самостоятельным (независимым) фактором риска хронизации многих болезней человека и общей смертности. Метаанализ 2007 г. отчетливо показал связь дополнительного приема витамина D со снижением смертности в общей популяции [3].

Многочисленные исследования последних лет указывают на то, что необходимы более высокие дозы витамина D (до 1000 МЕ/сут), чем рекомендуются в настоящее время. Самые важные свойства витамина D – регуляция усвоения костной тканью кальция и фосфора, участие в минеральном обмене. Без этого витамина кальций не способен пройти сквозь клеточные мембраны. Исследования показали, что рецепторы к витамину D есть в большинстве тканей человеческого организма. Особенно их много у клеток мышц, в том числе сердечной, а также хрящей, клеток кожи – фибробластов и кератиноцитов. Витамин D успешно применяют для лечения кожных болезней и улучшения состояния возрастной кожи. Факторами риска развития дефицита витамина D и рахита у детей являются грудное вскармливание без добавления витамина D и материнский дефицит витамина D. Метаболит витамина D 25-гидроксиколекаль-

циферол – 25(OH)D проходит через плаценту в кровотоке плода. Так как период полужизни 25(OH)D около 2–3 нед, ребенок может оставаться обеспеченным витамином D в течение нескольких недель после рождения при условии, что мать обеспечена витамином D.

Женское грудное и необогащенное коровье молоко содержат очень мало витамина D (от 15 до 100 МЕ/л). Только после того как кормящая женщина получила 4000–6000 МЕ/сут витамина D, достаточное его количество поступает в грудное молоко для обеспечения потребностей ребенка [4].

Младенцы, получавшие 2000 МЕ в день витамина D в течение первого года жизни в Финляндии, снижали риск развития диабета 1-го типа в последующий 31 год на 88% [5]. У японских детей, получавших 1200 МЕ в день витамина D с декабря по март в сравнении с плацебо, снижался риск заболеваемости гриппом А до 42% [6]. Финское когортное исследование показало, что добавка витамина D в дозе 2000 МЕ в день у мальчиков в течение первого года жизни снижало риск развития шизофрении до 77% в сравнении с получавшими витамин D в дозе менее 2000 МЕ в день [7].

Содержание витамина D в грудном молоке составляет 25–78 МЕ/л. Грудное вскармливание не удовлетворяет потребности ребенка в витамине D. Содержание витамина D в грудном молоке напрямую связано с обеспеченностью этим витамином кормящей женщины. Дополнительный прием витамина D повышает его уровень в грудном молоке.

Источниками витамина D являются: рыбий жир (около 400–1000 МЕ в чайной ложке витамина D₃), лосось свежий дикий (около 600–1000 МЕ/100 г витамина D₃), лосось свежий аквакультура (около 100–250 МЕ/100 г витаминов D₃, D₂), лосось консервированный (около 300–600 МЕ/100 г витамина D₃), сардины консервированные (около 300 МЕ/100 г витамина D₃), макрель консервированная (около 250 МЕ/100 г витамина D₃), тунец консервированный (около 236 МЕ/100 г витамина D₃), грибы шиитаке свежие (около 100 МЕ/100 г витамина D₂), желток яичный (около 20 МЕ на желток витаминов D₃, D₂).

Содержание витамина D₃ в обогащенных продуктах:

- Обогащенное молоко – 100 МЕ/230 г витамина D₃.
- Обогащенный апельсиновый сок – 100 МЕ/230 г витамина D₃.
- Детская молочная смесь – 100 МЕ/230 г витамина D₃.
- Обогащенные йогурты – 100 МЕ/230 г витамина D₃.
- Обогащенное масло – 56 МЕ/100 г витамина D₃.
- Обогащенный маргарин – 429 МЕ/100 г витамина D₃.
- Обогащенный сыр – 100 МЕ/85 г (обычно) витамина D₃.
- Обогащенные злаки для завтрака – около 100 МЕ на порцию витамина D₃.

Витамин D и акушерские осложнения

Многочисленные исследования доказали ассоциацию между 25(OH)D-статусом при беременности и различными акушерскими осложнениями, включая гестационную артериальную гипертензию и преэклампсию (ПЭ), гестационный сахарный диабет (ГСД), а также срок и способ родоразрешения. Однако интерпретация и сравнение этих исследований ограничены различиями в дизайне исследований, сроках беременности, на которых были взяты пробы крови на определение 25(OH)D, начиная с I триместра до родов. Исследования показали, что уровень кальция в крови матери может быть важным в этиологии ПЭ, поскольку добавление в ежедневный рацион кальция может снизить риск развития ПЭ, особенно у женщин с низким потреблением данного вещества. Это привело к повышенному интересу ученых в изучении роли кальцитропных гормонов, включая витамин D, в развитии ПЭ [8]. Кроме того, исследования с участием людей продемонстрировали связь между витамином D и развитием эндотелиальной дисфункции. На сегодняшний день установлено, что витамин D играет определенную роль в регулировании проводимости и резистентности кровеносных сосудов [9]. Добавление профилактических доз витамина D во время беременности показало, что добавка влияла на транскрипцию гена уровня матричной РНК ангиогенных

факторов (таких как эндотелиальный фактор роста) в плаценте человека [10].

Как и в случае ПЭ, есть исследования о наличии противоречивых результатов в отношении уровня 25(OH)D и риска развития ГСД. Существуют данные, указывающие на влияние уровня витамина D в крови беременной на нарушение толерантности к глюкозе, β-клеточной функции и секреции инсулина [11]. Данные трех опубликованных метаанализов показали, что беременные с ГСД имели значительно более низкое среднее значение 25(OH)D, чем нормогликемические женщины, со средней разницей в 25(OH)D от 3,9 до 7,4 нмоль/л. Кроме того, эти метаанализы показали, что риск развития ГСД был увеличен на 40–60% у женщин с дефицитом витамина D [12–14].

Возрастает интерес к роли уровня витамина D в крови беременной на способ и сроки родоразрешения посредством влияния на силу тазовых мышц. В результатах нескольких исследований, которые оценивали уровень 25(OH)D на ранних сроках беременности (во время скрининга в 12 нед) или при родах, сообщалось о повышенном риске кесарева сечения у женщин с дефицитом 25(OH)D, тогда как другие исследования, измеряющие 25(OH)D в I триместре, продемонстрировали отсутствие повышенного риска [15, 16]. При сравнении акушерских исходов при исследованиях беременных, получающих ежедневно до 4000 и 400 МЕ, показано, что родоразрешение путем операции кесарева сечения было значительно ниже в группе с высокой дозой витамина D. Однако N.Harvey и соавт. (6 обсервационных исследований), L.De-Regil и соавт. (2 исследования) и D.Roth и соавт. (16 исследований) не нашли достоверных подтверждений связи использования добавок витамина D и снижения количества операций кесарева сечения [17–19].

Неонатальная гипокальциемия

Симптоматическая неонатальная гипокальциемия является одним из осложнений для плода, наиболее тесно связанным с уровнем материнского витамина D. Данная патология зачастую встречается среди этнических и культурных групп, подвергающихся наибольшему риску. Большинство исследований, в которых использовались еженедельные или ежемесячные пероральные добавки высокой дозы витамина D, сообщало о стабильно высоком уровне кальция в пуповинной крови, тогда как исследования с использованием ежедневного приема профилактической дозы витамина D в домашних условиях не принесли результатов [20].

Тем не менее в трех исследованиях профилактическая добавка витамина D беременным уменьшала заболеваемость симптоматической гипокальциемией у их новорожденных [21, 22].

Поскольку данные для измеримых биохимических изменений гомеостаза кальция с антенатальным добавлением витамина D являются спорными, клинический результат снижения симптоматической гипокальциемии, возможно, более важен, более последователен и оправдывает обычное использование антенатального дополнения витамина D.

Заключение

Дефицитные состояния способствуют патологическому течению беременности и родов, неблагоприятно влияют на формирование плаценты, передачу через нее микронутриентов от матери к ребенку, повышают риск развития дефицитных состояний у ребенка, нарушений ранней неонатальной адаптации и формирования отклонений в состоянии здоровья детей на этапе постнатального онтогенеза.

Наше понимание роли витамина D во время беременности и его влияния на здоровье матери и потомства значительно улучшилось за последние десятилетия, хотя предстоит еще много работы. Министерство здравоохранения Великобритании в настоящее время рекомендует регулярное антенатальное введение витамина D с 400 МЕ холекальциферола ежедневно на протяжении всей беременности для всех женщин, независимо от этнической принадлежности и других факторов риска. Имеются веские доказательства того, что добавка важна в снижении риска

неонатальной гипокальциемии и повышении уровня неонатального 25(OH)D. Имеются данные, свидетельствующие о том, что определенные материнские характеристики, включая генетические факторы, влияют на реакцию беременной на дополнительное введение витамина D.

Важное значение имеет также предотвращение токсичности витамина D путем его чрезмерного употребления, которая может нанести вред.

Токсические эффекты могут возникать выше порога 125 нмоль/л и следует рекомендовать избегать потребление витамина D более 4000 МЕ/сут.

Обнаружение рецепторов к витамину D в большинстве органов и тканей и наблюдение, что многие гены могут прямо или косвенно регулироваться 1,25-дигидроксигольциферолом – 1,25(OH)₂D обосновывает пользу витамина D для адекватного функционирования разных органов и систем.

Последние наблюдения показывают, что 1,25(OH)₂D может иметь эпигенетическое влияние. Дефицит витамина D у обоих родителей может неблагоприятно влиять на исход беременности и предрасположенность к развитию заболеваний во взрослой жизни и даже в следующем поколении.

Литература/References

1. Scientific Advisory Committee on Nutrition. *Influence of maternal, fetal and child nutrition on the development of chronic disease in later life*. London: The Stationery Office, 2011.
2. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. *Nutrition in pregnancy*. Scientific Advisory Committee Opinion Paper 18. September 2010. Available from: <http://www.rcog.org.uk/>
3. Scientific Advisory Committee on Nutrition: *Vitamin D and Health*. London: The Stationery Office, 2016.
4. Arundel P, Ahmed SF, Allgrove J et al. *British Paediatric and Adolescent Bone Group's position statement on vitamin D deficiency*. *Br Med J* 2012; 345: e8182.
5. Holick MF. *The D-lightful vitamin D for child health*. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36 (Suppl. 1): 9S–19S. DOI: 10.1177/0148607111430189
6. Urashima M, Segawa T, Okazaki M et al. *Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren*. *Am J Clin Nutr* 2010; 91 (5): 1255–60. DOI: 10.3945/ajcn.2009.29094
7. Pulver AE, McGrath JA, Liang KY et al. *An indirect test of the new mutation hypothesis associating advanced paternal age with the etiology of schizophrenia*. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 124B (1): 6–9.
8. Hofmeyr GJ, Laurie TA, Atallah AN et al. *Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems*. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 6: Cd001059.
9. Al Mbeid I, Patel R, Murrow J et al. *Vitamin D status is associated with arterial stiffness and vascular dysfunction in healthy humans*. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 18692.
10. Schulz EV, Cruze L, Wei W et al. *Maternal vitamin D sufficiency and reduced placental gene expression in angiogenic biomarkers related to comorbidities of pregnancy*. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 173: 273–9.
11. Bodnar LM, Catov JM, Simban HN et al. *Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia*. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3517–22.
12. Asemi Z, Hasbemi T, Karamali M et al. *Effects of vitamin D supplementation on glucose metabolism, lipid concentrations, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: a double-blind randomized controlled clinical trial*. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 1425–32.
13. Maghbooli Z, Hossein-Nezbad A, Karimi F et al. *Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy*. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24: 27–32.
14. Lacroix M, Battista MC, Doyon M et al. *Lower vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing gestational diabetes mellitus*. *Acta Diabetol* 2014.
15. Scholl TO, Chen X, Stein P. *Maternal vitamin D status and delivery by cesarean*. *Nutrients* 2012; 4: 319–30.
16. Zhou J, Su L, Liu M et al. *Associations between 25-hydroxyvitamin D levels and pregnancy outcomes: a prospective observational study in southern China*. *Eur J Clin Nutr* 2014.
17. Harvey N, Holroyd C, Ntani G et al. *Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review*. *Health Technol Assess* 2014; 18: 1–190.
18. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK et al. *Vitamin D supplementation for women during pregnancy*. *Cochrane Database Syst Rev* 2016.
19. Roth DE, Leung M, Mesfin E et al. *Vitamin D supplementation during pregnancy: state of the evidence from a systematic review of randomized trials*. *Br Med J* 2017; 359: j5237.
20. Grant CC, Stewart AW, Scragg R et al. *Vitamin D during pregnancy and infancy and infant serum 25-hydroxyvitamin D concentration*. *Pediatrics* 2013.
21. Marya RK, Rathee S, Lata V et al. *Effects of vitamin D supplementation in pregnancy*. *Gynecol Obstet Invest* 1981; 12: 155–61.
22. Hasbemi Z, Lalooba F, Zabir Mirdamadi S et al. *Effect of vitamin D administration in vitamin D-deficient pregnant women on maternal and neonatal serum calcium and vitamin D concentrations: a randomized clinical trial*. *Br J Nutr* 2013; 110: 1611–6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ломова Наталья Анатольевна – канд. мед. наук, науч. сотр. акушерского отделения ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: n_lomova@oparina4.ru
Карапетян Тамара Эдуардовна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. акушерского отделения ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: t_karapetyan@oparina4.ru
Долгополова Елена Леонидовна – клин. ординатор ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: dolgopolovae93@mail.ru
Мальбахова Екатерина Тимуровна – канд. мед. наук, акушер-гинеколог, репродуктолог Клиники «Мать и дитя» Савеловская. E-mail: malbachova78@mail.ru