

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ Д ПАЦИЕНТОК С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Васильева Э.Н.¹, Денисова Т.Г.², Шамитова Е.Н.¹, Ассанский В.Г.³

¹ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», e-mail: office@chuvsu.ru

²АУ Чувашии «Институт усовершенствования врачей» Минздравсоцразвития Чувашии, e-mail: ipiuv@medinform.su

³БУ «Городская клиническая больница № 1» Минздравсоцразвития Чувашии, e-mail: glvr@gkb1.org

Преэклампсия до настоящего времени является одной из основных причин в структуре материнской смертности. Витамин Д – мощный эндокринный супрессор биосинтеза ренина, способен предотвращать гипертонию через подавление ренин-ангиотензиновой системы и пролиферации клеток гладких мышц сосудов, снижает уровень инсулина в крови, улучшает эндотелиально зависимую вазодилатацию и препятствует антикоагулянтной активности. Исследовано содержание витамина Д, витамин Д связывающего белка и эндотелина в периферической крови у беременных, поступавших в акушерское отделение с диагнозом «преэклампсия». Проанализировано течение беременности, родов, послеродового периода и состояние новорожденных у пациенток с преэклампсией. У пациенток с преэклампсией выявлены выраженный дефицит витамина Д, повышение уровня витамин Д связывающего белка и повышенное содержание эндотелина в сыворотке крови. Полученные результаты указывают на необходимость изучения роли дефицита витамина Д в формировании акушерских осложнений и разработки профилактических мероприятий.

Ключевые слова: преэклампсия, витамин Д, витамин Д связывающий белок, осложнения течения беременности, перинатальные исходы

PATIENTS WITH PREECLAMPSIA PROVIDING WITH VITAMIN D

Vasilyeva E.N.¹, Denisova T.G.², Shamitova E.N.¹, Assanskiy V.G.³

¹FSEI HPE "The Chuvash State University named after I.N. Ulyanov", e-mail: office@chuvsu.ru

²AI of Chuvashia "Postgraduate Doctors' Training Institute" HealthCare and Social Development Ministry of Chuvashia, e-mail: ipiuv@medinform.su

³BI "Municipal clinical hospital No.1" HCSD Ministry of Chuvashia, e-mail: glvr@gkb1.org

Nowadays preeclampsia is one of the major causes of maternal mortality. Vitamin D is a powerful endocrine suppressor of rennin biosynthesis, prevents hypertension through suppression rennin-angiotensin system and cell proliferation and vascular smooth muscle, reducing blood insulin levels, improves endothelial dependent vasodilation and prevents anticoagulant activity. The content of vitamin D has been studied, vitamin D of binding protein and endothelin in the peripheral blood of pregnant women admitted to obstetric department with a diagnosis of "preeclampsia." The following has been analyzed: the course of pregnancy, labors, postpartum and neonatal status in patients with preeclampsia. In the patients with preeclampsia it has been revealed vitamin D deficiency, increased vitamin D of binding protein and an increased content of endothelin in the blood serum. The results proves the necessity of studying of the vitamin D deficiency's role in the formation of obstetric complications and the development of preventive measures.

Keywords: preeclampsia, vitamin D, vitamin D of binding protein, complications of pregnancy, perinatal outcomes

В мировом акушерстве существует ряд нерешенных проблем, к важнейшим из которых относится преэклампсия (ПЭ) – причина смертности почти 100 тыс. женщин-матерей в мире ежегодно. В последние годы частота ПЭ в России возросла с 16 до 20,6%, что связано с увеличением числа беременных с тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями и осложнениями беременности. Несмотря на определенные успехи в изучении ПЭ, последняя до настоящего времени является одной из основных причин в структуре материнской смертности без четкой тенденции к улучшению ситуации. Перинатальная смертность

составляет 10-30 %, а заболеваемость плодов и новорожденных достигает 463-780 ‰ [1, 3, 7, 10, 12].

В этиологии и патогенезе этой «болезни загадок и предположений» остается еще много неясного, в результате чего, с одной стороны, к группе риска развития преэклампсии во время беременности безосновательно относят женщин с нормальным течением беременности, а с другой – не уделяют должного внимания пациенткам с атипично протекающими осложнениями. В настоящее время «стертое», или атипичное, течение гестоза наблюдается более чем у 50% женщин, при этом отмечен существенный рост тяжелых его форм [2, 4, 8].

Поскольку рецепторы к витамину Д и 1 α -гидроксилаза обнаружены в тканях репродуктивных органов, включая яичники, матку, плаценту, яички и гипофиз, очевидна ассоциация роли витамина Д с репродуктивным здоровьем. Механизмы, через которые дефицит витамина Д в сыворотке может увеличить риск преэклампсии : витамин Д – мощный эндокринный супрессор биосинтеза ренина, способен предотвращать гипертонию через подавление ренин-ангиотензиновой системы и пролиферации клеток гладких мышц сосудов, снижает уровень инсулина в крови, улучшает эндотелиально зависимую вазодилатацию и препятствует антикоагулянтной активности, активная форма витамина Д регулирует транскрипцию и функцию генов, связанных с инактивацией трофобласта, нормальной имплантацией и ангиогенезом [9, 10, 13].

Одной из основных особенностей патогенеза ПЭ – материнская эндотелиальная дисфункция, которая является результатом нарушения ангиогенеза и пониженной способностью к восстановлению эндотелия. Витамин Д улучшает ангиогенные свойства эндотелиальных клеток-предшественников. Этими данными можно объяснить положительное влияние витамина Д3 на снижение риска ПЭ [11, 14, 15].

Выявление групп риска, своевременная медикаментозная профилактика развития ПЭ – приоритетная задача перинатологии. Витамин Д имеет отношение к «истокам развития», влияет на программирование плода и новорожденного, развитие и последующий риск заболеваний в детстве и взрослой жизни. Активные формы витамина Д играют решающую роль в различных биологических процессах, включая регуляции клеточного роста, дифференцировки и метаболические модуляции. Принято считать, что дефицит витамина Д является всемирной проблемой здравоохранения, которая затрагивает широкий спектр острых и хронических заболеваний. Это может иметь огромное влияние на стратегию общественного здравоохранения в профилактике серьезных заболеваний. Исследования патогенетических вариантов развития гестоза, как и этиологических факторов, а именно

инициальных звеньев данного заболевания, в полном смысле слова единичны, не обобщены, остаются дискуссионными, требуют дальнейшего изучения [5, 6, 15].

Цель исследования: оценить обеспеченность витамином Д, уровень витамин Д связывающего белка и эндотелина-1-38 в периферической крови у женщин с ПЭ и изучить течение беременности на фоне приема витамина Д у женщин группы риска развития ПЭ.

Материалы и методы исследования. На первом этапе было выделено три группы исследования: 1 – группа женщин с тяжелой ПЭ (13 случаев); 2 – группа женщин с умеренной ПЭ (22); 3 – группа контрольная, женщины с физиологическим течением беременности (50 случаев).

В ходе исследования информацию собирали **выборочным методом** путем выкопировки данных из статистической медицинской документации лечебно-профилактических учреждений с последующим занесением информации в электронные таблицы Excel. Планирование работы, расчет репрезентативной выборки, сбор данных, кодирование карт обследования проводили по согласованию со специалистами кафедры акушерства и гинекологии АУ Чувашии «Институт усовершенствования врачей» Минздравсоцразвития Чувашии.

В этих целях использовались результаты анализа следующих медицинских документов:

- индивидуальной карты беременной и родильницы – форма 111/у;
- истории родов – форма № 096/у.

Критериями включения в исследования явились:

- срок беременности 37-41 неделя,
- беременные с ПЭ тяжелой и умеренной степени (35случаев) (диагноз формулировался в соответствии с «Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем» X пересмотра (МКБ-10)).

Контрольную группу составили беременные на сроке 37-41 неделя с физиологическим течением беременности.

Материалом исследования явилась периферическая кровь беременных. Было решено изучить содержание витамина Д, витамин Д связывающего белка и эндотелина-1-38 в сыворотке крови. Уровень витамина Д, витамин Д связывающего белка и эндотелина-1-38 исследовали методом иммуноферментного анализа наборами фирмы BIOMEDICAGRUPPE (Германия). Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакетов программы StatisticaforWindows (версия 6.1) методами параметрической и непараметрической статистики (критерии Стьюдента, Манна – Уитни).

Результаты исследования. Согласно полученным результатам, у беременных с ПЭ тяжелой степени выявлен выраженный дефицит витамина Д, содержание его в сыворотке

крови составило $10,7 \pm 0,6$ нг/мл ($p \geq 0,01$). У женщин контрольной группы – $17,6 \pm 0,3$ нг/мл ($p \geq 0,01$).

Нами также было изучено содержание в сыворотке крови уровня витамин Д связывающего белка в основной группе беременных, так как метаболизм витамина Д связан с витамин Д связывающим белком и, кроме того, витамин Д связывающий белок является маркером риска развития полиорганной недостаточности. Его уровень в сыворотке крови составил $480,5 \pm 1,4$ мкг/мл ($p \geq 0,01$). У женщин контрольной группы – $401 \pm 1,2$ мкг/мл ($p \geq 0,01$).

В патогенезе ПЭ особое значение уделяется вазоконстрикции, поэтому нами было принято решение исследовать содержание эндотелина, который вызывает длительное сокращение артерий и некоторых вен, стимулирует превращение ангиотензина-I в ангиотензин-II, а также образование ряда простагландинов, усиливает высвобождение некоторых факторов роста. Содержание эндотелина – 1-38 у женщин с преэклампсией составило $1,01 \pm 0,7$ пмоль/л. У женщин контрольной группы – $0,05 \pm 0,02$ пмоль/л (таблица).

Обеспеченность витамином Д и уровень Д связывающего белка при ПЭ

Группа	Вит Д (нг\мл)	Д связ белок (мкг\мл)	Эндотелин 1-38	p
ПЭ тяжелая	$10,67 \pm 1,2$	$480,5 \pm 1,4$	$1,01 \pm 0,2$	$p \geq 0,01$
ПЭ умеренная	$10,79 \pm 1,7$	$473,4 \pm 1,3$	$0,12 \pm 0,1$	$p \geq 0,01$
Контрольная	$19,82 \pm 1,5$	$401 \pm 1,2$	$0,05 \pm 0,02$	$p \geq 0,01$

Проанализировано течение беременности у пациенток с ПЭ. По данным наших исследований, ранний токсикоз наблюдался у 8 (23,6%); признаки ретрохориальной гематомы по результатам УЗИ – у 11 (31,9%); угроза прерывания беременности – у 16 (46,4%); плацентарная недостаточность на сроке 22-24 недели была – у 14 (40,6%), на сроке 32 недели – у 26 (75,4%); у 23,6% женщин были обнаружены явления плацентита, у 7 (20,3%) – многоводие, у 13 (37,7%) – гипо- и гиперплазия плаценты; преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты была диагностирована у 7 пациенток (20,3%).

У пациенток с ПЭ была выявлена различная степень тяжести – у 22 (63,8%) была ПЭ умеренная, у 13 (36,2%) – тяжелая.

При изучении внутриутробного состояния плодов было выявлено, что при доплерометрии у 21 (60,9%) в конце беременности обнаружено снижение маточно-плацентарного и плодно-плацентарного кровотока. При кардиотокографии наблюдались изменения сердечной деятельности плода у 63,8% пациенток.

Нами проанализированы особенности течения родов у женщин с преэклампсией – только у 11 пациенток (31,9%) ($p < 0,05$) наблюдалось физиологическое течение родов. У 7

(20,3%) было выявлено затяжное течение родов вследствие слабости родовых сил, у 1 (2,9%) – дискоординация родовой деятельности.

В родах возникли следующие осложнения: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – у 2(5,8%), упорная слабость родовых сил – у 2 (5,8%), угрожающая асфиксия плода – у 2 (5,8%).

В послеродовом периоде наблюдались такие осложнения, как гипотоническое кровотечение – у 9 (26,1%), эндометрит – у 11 (31,9%) ($p<0,05$).

Оперативно в плановом порядке роды были приняты у 17 пациенток (49,3%), в экстренном порядке – у 7 (20,3%) по показаниям: дискоординация родовой деятельности наблюдалась у 1 (2,9%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – у 2 (5,8%), упорная слабость родовых сил – у 2 (5,8%), угрожающая асфиксия плода – у 2 (5,8%).

При оценке состояния новорожденных детей у пациенток с ПЭ было установлено: в удовлетворительном состоянии родилось 34,0% детей ($p<0,01$). Церебральная ишемия 1 степени наблюдалась у 38,0% ($p<0,01$); 2 степени – у 5 (14,5%); 3 степени – у 2 (5,8%). Синдром задержки роста плода 1 степени наблюдался у 17 новорожденных (49,3%); 2 степени – у 5 (14,5%). Синдром гипервозбудимости выявлен у 8 (23,2%), ВЖК – у 7 (20,3%), кефалогематома – у 5 (14,5%), гипербилирубинемия – у 12 (34,8%), внутриутробная инфекция – у 9 (26,1%).

Сравнительный анализ состояния новорожденных выявил, что у новорожденных у пациенток с ПЭ гипоксия плода наблюдалась в 2,75 раза чаще, чем в контрольной группе.

У женщин с ПЭ наблюдался высокий процент неблагоприятных перинатальных исходов, поэтому необходимо проводить профилактические мероприятия, направленные на снижение уровня перинатальных осложнений у новорожденных, патологических проявлений в раннем и позднем неонатальном периоде, что, конечно же, повлияет на уровень заболеваемости и смертности новорожденных в период младенчества.

Таким образом, можно утверждать что дефицит витамина Д является фактором риска развития ПЭ, повышение уровня витамина Д, связывающего белка подтверждает наличие полиорганной недостаточности, что является также фактором риска акушерских осложнений. Повышенное содержание эндотелина в сыворотке крови обуславливает повышение артериального давления. Материнский статус витамина Д очень важен в профилактике осложнений течения беременности.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Чувашской Республики (15-44-02021 p_поволжье_a).

Список литературы

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, Э.К. Айламазян, В.Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1200 с.
2. Дистлер В. Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии / В. Дистлер, А. Рин, пер. с нем. под ред. В.Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 416 с.
3. Радзинский В.Е. Акушерский риск/ В.Е. Радзинский. – М.: ЭКСМО, 2009. – 288 с.
4. Современный взгляд на патогенез и прогнозирование гестоза и плацентарной недостаточности/ В.Е. Радзинский [и др.] // Вестник РУДН. Сер. «Медицина. Акушерство и гинекология». – 2009. - №5. – С.162-168.
5. Мальцева Л.И. Новые подходы к оценке роли витамина D в репродуктивном здоровье женщины /Л.И. Мальцева, Э.Н. Васильева // Практическая медицина - Казань, 2014. - № 2. – С. 53-58.
6. Галина Т.В. Преэклампсия: резервы улучшения исходов для матери и плода: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.В. Галина. – М., 2011. – С. 24.
7. D supplements of vitamins and reduce the risk of preeclampsia in nulliparous women / M. Haugen [et al.] // Epidemiology. – 2009. - № 20 (5). – P. 720-726.
8. D vitamin deficiency and insufficiency is common during pregnancy / D.D. Johnson [et al.] // Am J Perinatol. – 2011. - № 28 (1). – P. 7-12.
9. First trimester maternal vitamin D status and risk of gestational diabetes: nested case-control study / A.M. Baker [et al.] // Diabetes Metab Res Rev. – 2012. - № 28(2) – P. 164-168.
10. Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe pre-eclampsia / Robinson CJ [et al.] //Am J Obstet Gynecol. – 2011. - № 204 (6). – P. 556, 551-554.
11. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes / C.R. Gale [et al.] // Eur J Clin Nutr. – 2008. - № 62 (1). – P. 68-77.
12. Maternal vitamin D status during pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for preeclampsia / A.W. Shand [et al.] // BJOG. – 2010. – № 117 (13). – P.1593-1598.
13. Vitamin D and regulation of placental inflammation / N.Q. Liu [et al.] // J Immunol. – 2011. - № 186 (10). – P. 5968-5974.
14. Vitamin D deficiency and pregnancy: From conception to birth / S. Lewis [et al.] // Mol Nutr Food Res. – 2010. - № 54. – P. 1092-1102.
15. Wehr E. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in PCOS women pilot study / E. Wehr, T.R. Pieber, B. Obermayer-Pietsch // J Endocrinol Invest. – 2011. - №. 34(10). – P. 757-763.

Рецензенты:

Гунин А.Г., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары;

Герасимова Л.И., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения АУ Чувашии «Институт усовершенствования врачей» Минздравсоцразвития Чувашии, г. Чебоксары.