

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА Д ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Васильева Э.Н.¹, Денисова Т.Г.², Гунин А.Г.¹, Тришина Е.Н.³

¹ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия (428015, Чебоксары, Московский проспект, 15), e-mail: kafedra_pediatrii@mail.ru

²АУ Чувашии «Институт усовершенствования врачей» Минздравоуразвития Чувашии (428003, г. Чебоксары, Красная пл., 3), e-mail: ipiuv@medinform.su

³БУ «Городская Клиническая больница №1» Минздравоуразвития Чувашии (428028, г. Чебоксары, пр. Тракторостроителей, 46), e-mail: glvr@gkb1.org

Витамин Д – активный компонент, который участвует во многих метаболических процессах, в поддержании адекватного уровня врожденного иммунитета, что играет весомую роль в профилактике хронических аутоиммунных заболеваний, а также в поддержании адекватного иммунного ответа на чужеродные агенты, что способствует профилактике онкологических заболеваний. Выявлена связь дефицита витамина Д с длительным течением многих заболеваний. Доказано, что во многих странах у женщин репродуктивного возраста, беременных и кормящих матерей имеется высокая распространенность дефицита витамина Д, который часто сопровождается негативными последствиями для женщины, плода и новорожденных детей. Согласно одной из гипотез, в результате событий окружающей среды во время беременности, внутриутробно, происходит эпигенетическое программирование плода – индуцирование конкретных генов и геномных путей, которые контролируют развитие плода и обуславливают последующий риск заболеваний. Восполнение дефицита витамина Д может быть одной из важных профилактических программ здравоохранения.

Ключевые слова: дефицит витамина Д, беременность, иммунитет, костная система, эпигенетическое программирование плода.

VITAMIN D DEFICIENCY DURING PREGNANCY AND BREASTFEEDING

Gerasimova L.I.¹, Vasilyeva E.N.², Denisova T.G.¹

¹FSBEI HPE «The Chuvash State University named after I.N. Ulyanov», Cheboksary, Russia (428015, Cheboksary, Moskovskiy avenue, 15), e-mail: kafedra_pediatrii@mail.ru

²AI of Chuvashia «Postgraduate Doctors' Training Institute» Health Care and Social Development Ministry of Chuvashia (428003, Cheboksary, the Red Square., 3), e-mail: ipiuv@medinform.su

³BI "MCH No. 1" Health Care and Social Development Ministry of Chuvashia (428028, Cheboksary, Traktorostroiteley av., 46), e-mail: glvr@gkb1.org

Vitamin D is an active ingredient, which is involved in many metabolic processes. Vitamin D is involved in providing an adequate level of innate immunity, that is essential for the prevention of chronic autoimmune diseases, as well as developing an adequate immune response to a foreign agent, that is important for cancer prevention. It has been revealed the dependence of long-term run of many diseases on vitamin D deficiency. It is proved that in many countries here is a high prevalence of vitamin D deficiency in the women of fertile age, pregnant and nursing mothers, which is often accompanied by a negative impact on women, fetus and newborn. According to one hypothesis, the environment events during pregnancy, in uterine period there is fetal epigenetic programming that is induction of specific genes and genomic pathways that control the development of the fetus and cause subsequent risks of diseases. Supplementing of vitamin D deficiency can be one of the most important preventive health programs.

Keywords: vitamin D deficiency, pregnancy, immune system, skeletal system, epigenetic programming of the fetus.

Витамин Д – важный прегормон, участвующий во многих метаболических процессах. Активный компонент, который образуется из эпидермального 7-дегидрохолестерола под действием ультрафиолетовых волн длиной 290–310 нм, попадающих на кожные покровы. Впоследствии витамин Д передается через кровь в печень, трансформируясь в 25-гидроксивитамин Д (25 (ОН) D). Основным источником витамина Д для детей и взрослых является

воздействие естественного солнечного света. Основная причина дефицита витамина Д – недостаточное воздействие солнечного света. Очень немногие продукты содержат или обогащены витамином Д. Дефицит витамина Д может привести к неправильному метаболизму кальция, фосфора в костной ткани. Помимо этого, в последнее время повысился интерес к роли витамина Д в патогенезе других заболеваний. Выявлена связь дефицита витамина Д с длительным течением многих заболеваний. Витамин Д принимает участие в поддержании адекватного уровня врожденного иммунитета, что способствует профилактике хронических аутоиммунных заболеваний, а также в поддержании адекватного иммунного ответа на чужеродные агенты, что играет весомую роль в профилактике онкологических заболеваний [14, 27, 33].

Дефицит витамина Д был признан пандемией с множеством последствий для здоровья. Низкий уровень витамина Д связан с повышенным риском развития сахарного диабета 1 типа, сердечно-сосудистых заболеваний, некоторых видов рака, снижением когнитивных функций, депрессиями, осложнениями беременности, в том числе преэклампсии, аутоиммунные, аллергии и даже слабость [1, 4, 11].

Доказано, что во многих странах у женщин репродуктивного возраста, беременных и кормящих матерей имеется высокая распространенность дефицита витамина Д, который часто сопровождается негативными последствиями для женщины, плода и новорожденных детей. Уровень витамина Д у беременных имеет определённую связь с массой тела ребёнка при рождении и его окружностью головы [9, 10, 23].

Существует большое число докладов о высокой распространенности дефицита сывороточного 25 (ОН) Д, связанного с ограниченной инсоляцией женщин детородного возраста и детей во многих странах. У взрослых уровень 25 (ОН) D в концентрации < 50-80 нмоль/л считается недостаточным для оптимальной жизнедеятельности костной ткани. В США 45 % афроамериканских женщин имеют явный дефицит витамина Д (концентрация <37 нмоль/л (15 нг/мл)). В Турции женщины, носящие традиционные платья на открытом воздухе, имеют средний уровень 25 (ОН) Д в концентрации 32 нмоль / л по сравнению со средним значением 9 нмоль/л среди тех, кто полностью одет. Отчеты показывают, что 26–84 % женщин в Ливане, Саудовской Аравии, Объединенных Арабских Эмиратах (ОАЭ), Бангладеш, Японии и Финляндии имеют дефицит в сыворотке крови 25 (ОН) D (<25 нмоль/л (10 нг / мл)) [3, 19, 21, 30].

Материнский дефицит витамина Д во время беременности был зафиксирован в ряде исследований. К примеру, 18 % беременных женщин в Великобритании, 25 % в ОАЭ, 80 % в Иране, 42 % в северной Индии, 61% в Новой Зеландии имеют уровень концентрации 25 (ОН) D <25 нмоль/л. Данные исследования вызывают настороженность, ведь дети вступают в мир

уже с дефицитом витамина Д, который начинается в утробе матери. Эти опасения основаны на тесной взаимосвязи между матерью и плодом [7]. Уровень витамина Д во многих странах у пар мать-ребенок при рождении критически низок. Даже дети, рожденные у матерей с избытком витамина Д, после 8 недель начинают испытывать его дефицит, если питание не дополняется указанным витамином. Особое внимание дефициту витамина Д во время беременности уделено потому, что в этом случае плод развивается в состоянии гиповитаминоза Д, который, вероятно, оказывает значительное влияние на врожденный иммунитет и развитие костной ткани у плода. Дефицит витамина Д во время беременности, возможно, не только ухудшает состояние скелетной системы матери и формирование скелета плода, но и имеет определенное влияние на хроническую восприимчивость к болезням вскоре после рождения, а также в более позднем возрасте [24, 25].

Низкий уровень витамина Д в перинатальном и неонатальном периоде может также увеличить восприимчивость к шизофрении, сахарному диабету 1 типа и рассеянному склерозу в дальнейшей жизни. Дефицит витамина Д во время беременности может повлиять на плод через специфические эффекты органов-мишеней или посредством эпигенетической модификации, в том числе иммунной системы, что может обусловить повышенную восприимчивость к инфекционным болезням вскоре после рождения, а также в более позднем возрасте [13, 22, 29].

Если в первом триместре беременности у пациенток наблюдается дефицит витамина Д, то у них в два раза выше риск родить ребенка с дефицитом роста и массы тела. В этом исследовании ученые изучили 2146 женщин с измерением уровня витамина Д в первом или втором триместре. Масса тела детей была измерена сразу после рождения, а окружность головы ребенка и вес плаценты – в течение 24 часов после рождения [6, 13].

Метаболизм витамина Д усиливается во время беременности и в период лактации. Плацента формируется на 4 неделе беременности. С этого времени до срока родов 25 (ОН) Д передается через плаценту, и концентрация пуповинной крови плода 25 (ОН) Д коррелирует с концентрацией матери. Материнский витамин Д 25, полагают, проходит через плаценту. Но уровень 1,25 дигидроксивитамина Д у плода, как правило, ниже, чем в сыворотке крови матери [19, 20].

Материнский (децидуальной) и плацентарный (трофобластические) компоненты плаценты имеют рецепторы к витамину Д. Сывороточные уровни витамин Д связывающего белка повышаются от 46 % до 103 % во время беременности. Предполагают, что рецепторы к витамину Д могут играть роль в управлении метаболизмом витамина Д во время беременности [28].

Изучена роль витамина Д в процессе имплантации и развитии плаценты. Витамин Д регулирует основные гены-мишени, связанные с имплантацией, например, гомеобоксных A10 (HOXA10), тогда как мощные иммуносупрессивные эффекты играют определенную роль в развитии плаценты. В первом триместре беременности наблюдается выраженное увеличение гена CYP27B1 и VDR в трофобластах и децидуальной ткани. Развитие и формирование плаценты играют важную роль в благополучном течении беременности, и материнский дефицит витамина Д может обусловить неблагоприятные исходы [27, 32].

Трансплацентарная передача кальция к плоду также способствует выражению всех ключевых медиаторов метаболизма витамина Д в плаценте. Гормоны, участвующие в развитии плода, влияют на активные белки, такие как инсулин-подобный фактор роста 1 и плацентарный лактоген человека, паратиреоидный гормон, связанный с белком паратгормон, эстрадиол и пролактин. Кальцитонин является важным компонентом кальциевого гомеостаза во время беременности, как известно, способствует транскрипции гена CYP27B1 и, следовательно, может быть ключевым фактором, определяющим плацентарный метаболизм витамина Д. Таким образом, паратгормон, связанный с белком, и кальцитонин, а также другие факторы вызывают повышение уровня витамина Д. Его уровень в 2 раза выше в сыворотке крови женщин в третьем триместре беременности, чем у небеременных, или женщин в послеродовом периоде. Как правило, витамин Д регулирует собственный метаболизм [6, 2].

Витамин Д легко проходит в грудное молоко. Уровень витамина Д быстро падает после беременности и в период лактации. Исключительно грудное вскармливание в течение 6 месяцев приводит в среднем к материнской потере кальция в 4 раза больше, чем во время беременности. Фосфор может подняться выше нормального диапазона, вероятно, из-за повышенного потребления кальция. Уровень паратиреоидных гормонов, связанных с белком, выше, чем концентрация паратиреоидного гормона у небеременных женщин, и выявлены некоторые пульсации уровня в ответ на кормление грудью. Связанный с белком паратгормон в сочетании с низкими концентрациями эстрадиола обуславливает основную физиологическую адаптацию лактации. Пролактин подавляет функцию яичников и стимулирует выработку паратиреоидного гормона, вместе с низкой концентрацией эстрадиола стимулируется рассасывание костного скелета. Почечная реабсорбция кальция увеличивается, по-видимому, из-за паратгормона, связанного с белком, который имитирует действия ПТГ на почечные каналцы [15, 16].

Эпидемиологические исследования обнаружили связь между внутриутробным состоянием плода и восприимчивостью к болезням во взрослой жизни. Эта парадигма, которую называют программированием плода, может иметь огромное влияние на стратегии

общественного здравоохранения для профилактики серьезных заболеваний. Эпигенетическая модификация относится к наследственным изменениям в экспрессии генов, непосредственным изменениям в последовательности ДНК. Согласно этой гипотезе, в результате событий окружающей среды во время беременности, внутриутробно, происходит эпигенетическое программирование плода – индуцирование конкретных генов и геномных путей, которые контролируют развитие плода и обуславливают последующий риск заболевания [8, 17, 34].

Таким образом, витамин Д имеет очень широкие перспективы для оптимизации состояния здоровья. Профилактика дефицита витамина Д у беременных и достижение адекватного уровня кальция в детстве позволят не только предотвратить рахит, но и уменьшить риск остеопороза, а также риск других длительно текущих латентных болезненных процессов, которые были связаны с дефицитом витамина Д во время беременности. Это может быть одной из наиболее важных профилактических программ здравоохранения.

Список литературы

1. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia / A.M. Baker, S. Haeri, Jr. C.A. Camargo [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2010. – Vol. 95, №11. – P. 5105-5109. DOI: 10.1210/jc.2010-0996.
2. Alpert P.T. The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine systems / P.T. Alpert, U. Shaikh // *Biological Research for Nursing*. – 2007. – Vol. 9, № 2. – P. 117-129. DOI: 10.1177/1099800407308057.
3. Analysis of Two Randomized Vitamin D3 Supplementation Trials during Pregnancy: Health Characteristics and Outcomes / C. Wagner, R. McNeil, M. Ebeling [et al.] // Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA. – 2012. – Unpublished work.
4. Bodnar L.M. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia / L.M. Bodnar, J.M. Catov, H.N. Simhan // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2007. – Vol. 92, № 9. – P. 3517-3522. DOI: 10.1210/jc.2007-0718.
5. Bodnar L.M. The prevalence of preterm birth and season of conception / L.M. Bodnar, H.N. Simhan // *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. – 2008. – Vol. 22, № 6. – P. 538-545. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2008.00971.x.
6. First trimester vitamin D, vitamin D binding protein, and subsequent preeclampsia / C.E. Powe, E.W. Seely, S. Rana [et al.] // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 56, № 4. – P. 758-763. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.158238.

7. First-trimester maternal vitamin D status and risk of gestational diabetes (GDM): A nested case-control study / A.M. Baker, S. Haeri, C.A. Camargo [et al.] // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. – 2012. – Vol. 28, № 2. – P. 164-168. DOI:10.1002/dmrr.1282.
8. Future health implications of prenatal and early-life vitamin D status / R.M. Lucas, A.-L. Ponsonby, J.A. Pasco, R. Morley // *Nutrition Reviews*. – 2008. – Vol.66, № 12. – P. 710-720. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2008.00126.x.
9. Grundmann M. Vitamin D – roles in women's reproductive health? / M. Grundmann, F. vonVersen-Höynck // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2011. – Vol. 9, no. 2. – art. № 146. DOI: 10.1186/1477—7827-9-146.
10. Halloran B.P. Influence of vitamin D deficiency on fertility and reproductive ability in the female rat / B.P. Halloran, H.F. Deluca // *Journal of Nutrition*. – 1980. – vol. 110, № 8. – P. 1573-1580.
11. Heaney R.P. Vitamin D in health and disease / R.P. Heaney // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2008. – Vol. 3, № 5. – P. 1535-1541. DOI: 10.2215/CJN.01160308.
12. Hewison M. Vitamin D and the immune system: New perspectives on an old theme / M. Hewison // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. – 2010. – Vol. 39, № 2. – P. 365-379. DOI: 10.1016/j.ecl.2010.02.010.
13. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates / L.M. Bodnar, H.N. Simhan, R.W. Powers [et al.] // *Journal of Nutrition*. – 2007. –Vol. 137, № 2. –P. 447-452.
14. Holick M.F. Medical progress: vitamin D deficiency/ M.F. Holick // *New England Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 357, № 3. – P. 266-281. DOI: 10.1056/NEJMra070553.
15. Hollis B.W. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation / B.W. Hollis, C.L. Wagner // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2004. – Vol. 79, № 5. – P. 717-726.
16. Hollis B.W., Wagner C.L. Randomized controlled trials to determine the safety of vitamin D supplementation during pregnancy and lactation. Fourteenth workshop on vitamin D / B.W. Hollis, C.L. Wagner // Brugge, Belgium, 2009. – P. 134.
17. Hossein-Nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for health: A global perspective / A. Hossein-Nezhad, M.F. Holick // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2013. – Vol. 88, № 7. – P. 720-755. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011.
18. Johnson D.D. Vitamin D deficiency and insufficiency is common during pregnancy / D.D. Johnson, C.L. Wagner, T.C. Hulsey // *American Journal of Perinatology*. – 2011. – Vol. 28, №1. – P. 7-12. DOI: 10.1055/s-0030-1262505.

19. Kovacs C.S. Vitamin D in during pregnancy and lactation: Maternal, fetal and neonatal outcomes from human and animal studies / C.S. Kovacs // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2008. – Vol. 88, № 2. – P. 520S-528S.
20. Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes / A. Lapillonne // *Medical Hypotheses*. – 2010. – Vol. 74, № 1. – P. 71-75. DOI: 10.1016/j.mehy.2009.07.054.
21. Leffelaar E.R. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: Results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort / E.R. Leffelaar, T.G.M. Vrijkotte, M. Van Eijsden // *British Journal of Nutrition*. – 2010. – Vol. 104, №1. – P. 108-117. DOI: 10.1017/S000711451000022X.
22. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus / C. Zhang, C. Qiu, F.B. Hu [et al.] // *PLoS ONE*. – 2008. – Vol. 3, № 11. – art. no. e3753. DOI: 10.1371/journal.pone.0003753.
23. Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia / C.J. Robinson, C.L. Wagner, B.W. Hollis [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2011. – Vol. 204, № 6. – P. 556 e1-556 e4. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.03.022
24. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes / C.R. Gale, S.M. Robinson, N.C. Harvey [et al.] // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2008. – Vol. 62, № 1. – P. 68-77. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602680.
25. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for pre-eclampsia / A.W. Shand, N. Nassar, P. Von Dadelszen [et al.] // *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2010. – Vol. 117, № 13. – P. 1593-1598. DOI: 10.1111/j.1471—0528.2010.02742.x.
26. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia / C.J. Robinson, M.C. Alanis, C.L. Wagner [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2010. – Vol. 203, no. 4. – P. 366 e1-366 e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.06.036.
27. Proceedings of the rank forum on vitamin D / S.A. Lanham-New, J.L. Buttriss, L.M. Miles [et al.] // *British Journal of Nutrition*. – 2011. – Vol. 105, № 1. – P. 144-156. DOI: 10.1017/S0007114510002576.
28. Vitamin D and the regulation of placental inflammation / N.Q. Liu, A.T. Kaplan, V. Lagishetty [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2011. – Vol. 186, №10. – P. 5968-5974. DOI: 10.4049/jimmunol.1003332.
29. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: A longitudinal study / V.A. Holmes, M.S. Barnes, H.D. Alexander [et al.] // *British Journal of Nutrition*. – 2009. – Vol. 102, № 6. – P. 876-881. DOI: 10.1017/S0007114509297236.

30. Vitamin D deficiency and pregnancy: From preconception to birth / S. Lewis, R.M. Lucas, J. Halliday, A.-L. Ponsonby // *Molecular Nutrition and Food Research*. – 2010. – Vol. 54, № 8. – P. 1092-1102. DOI: 10.1002/mnfr.201000044.
31. Vitamin D deficiency in pregnant women from a non-European ethnic minority population – An interventional study / S. Datta, M. Alfaham, D.P. Davies [et al.] // *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2002. – Vol. 109, № 8. – P. 905-908. DOI: 10.1016/S1470-0328 (02) 01171-0.
32. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women / M. Haugen, A.L. Brantsaeter, L. Trogstad [et al.] // *Epidemiology*. – 2009. – Vol. 20, № 5. – P. 720-726.
33. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness / B.W. Hollis, D. Johnson, T.C. Hulsey [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2011. – Vol. 26, №10. – P. 2341-2357. DOI: 10.1002/jbmr.463.
34. Wehr E. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in polycystic ovary syndrome women: A pilot study / E. Wehr, T.R. Pieber, B. Obermayer-Pietsch // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2011. – Vol. 34, № 10. – P. 757-763. DOI: 10.3275/7748.

Рецензенты:

Герасимова Л.И., д.м.н., профессор, ректор АУ Чувашии «Институт усовершенствование врачей» Минздравсоцразвития Чувашии, г. Чебоксары;

Сергеева В.Е., д.м.н., профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары.