

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ И ПАЦИЕНТОК ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ ПРИ ДЕФИЦИТЕ ВИТАМИНА D

Васильева Э.Н.¹, Мальцева Л.И.², Денисова Т.Г.^{3,1}, Тутубалина Л.А.⁴

¹ФБГОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, e-mail: glvr@gkb1.org;

²ФБГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Казань;

³ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, Чебоксары;

⁴БУ «Городская клиническая больница № 1» Минздрава Чувашии, Чебоксары

Исследования, касающиеся количества витамина D, показали обратную корреляцию между уровнями витамина D и метаболическими факторами риска, резистентность к инсулину, ИМТ, количеством триглицеридов и положительной корреляции с чувствительностью к инсулину. Проведен анализ метаболических сдвигов у пациенток с преэклампсией и пациенток группы высокого риска развития преэклампсии и с низким уровнем витамина D. У пациенток с преэклампсией тяжелой степени выявлены повышение уровня холестерина, липопротеидов низкой плотности, снижение уровня липопротеидов высокой плотности и общего белка, отмечено повышение уровня мочевой кислоты и трансаминаз в крови на фоне дефицита витамина D. Биохимические параметры характеризующие метаболические процессы пациенток группы риска развития преэклампсии, получавших витамин D, выгодно отличались от параметров пациенток, не получавших витамин D.

Ключевые слова: преэклампсия, дефицит витамина D, метаболические сдвиги, биохимические параметры.

METABOLIC CHANGES IN PATIENTS WITH PRE-ECLAMPSIA AND PATIENTS WITH HIGH RISK OF PRE-ECLAMPSIA AND VITAMIN D DEFICIENCY

Vasilyeva E.N.¹, Malytseva L.I.², Denisova T.G.^{3,1}, Tutubalina L.A.⁴

¹FSEBI HE «The Ulianov Chuvash State University», Cheboksary, e-mail: glvr@gkb1.org;

²FBSEI SPE "Kazan State Medical Academy" HealthCare Ministry of the Russian Federation, Kazan;

³SAE SPE "Postgraduate Doctors Training Institute" HealthCare Ministry of the Chuvash Republic, Cheboksary;

⁴BI "City Clinical Hospital №1" the Ministry of Health of the Chuvash Republic, Cheboksary

The researches regarding vitamin D quantity have proved an inverse correlation between vitamin D levels and metabolic risk factors, resistance to insulin, BMI, triglyceride quantity, and a positive correlation with insulin sensitivity. The following has been analyzed metabolic changes in patients with pre-eclampsia and patients with high risk of preeclampsia and low levels of vitamin D. In patients with severe preeclampsia it has been detected increase of cholesterol levels, low density lipoprotein, decreased levels of high density lipoprotein cholesterol and total protein it was noticed an increase in uric acid levels and transaminase in the blood with vitamin D deficiency. Biochemical parameters characterizing the metabolic processes of the patients of pre-eclampsia risk group, received vitamin D differed from the patients' ones who did not receive vitamin D.

Keywords: pre-eclampsia, a deficiency of vitamin D, metabolic changes, biochemical parameters.

В последние годы частота преэклампсии (ПЭ) в России возросла с 16 до 20,6 %, что связано с увеличением числа беременных с тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями и осложнениями беременности. ПЭ является причиной смерти почти 100 тыс. женщин-матерей в мире ежегодно. Несмотря на определенные успехи в изучении ПЭ, последняя до настоящего времени является одной из основных причин материнской смертности без четкой тенденции к улучшению ситуации [1, 2, 5].

Исследования, проведенные в последнее время в различных странах, заставляют обратить внимание на возможности применения витамина D для снижения риска ПЭ. Существует мнение, что активная форма витамина D-1,25 (ОН) 2D регулирует транскрипцию

и функцию генов, связанных с инвазией трофобласта, нормальной имплантацией и ангиогенезом. Витамин D (1 α ,25- дигидроксивитамин D3) оказывает свое действие на клетки, как генетически опосредовано, так и негенетическими путями. Они включают как долгосрочные модуляции экспрессии генов (генетический механизм), так и кратковременную активацию внутриклеточных связей (негенетический механизм). Кроме того, витамин D является мощным эндокринным супрессором биосинтеза ренина и способен предотвращать гипертонию через подавление ренин- ангиотензиновой системы. Он снижает уровень инсулина в крови, улучшает эндотелиально зависимую вазодилатацию, а также снижает антикоагулянтную активность крови. С дефицитом витамина D связывают повышение риска развития сахарного диабета, ожирения, аутоиммунных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца). Витамин D пересек границы метаболизма Ca и фосфатов и стал важным фактором обеспечения важнейших физиологических функций. Это стероидный гормон с эндокринными, паракринными и аутокринными эффектами. Восполнение дефицита витамина D может быть одной из важных профилактических программ здравоохранения. Дефицит витамина D, по мнению экспертов Международного эндокринологического общества, определяется как уровень 25(OH)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл, показатели между 20 и 30 нг/мл должны расцениваться как недостаточность, оптимальные значения – более 30 нг/мл [3, 4, 6].

Исследования, касающиеся количества витамина D, показали обратную корреляцию между уровнями витамина D и метаболическими факторами риска, резистентностью к инсулину, ИМТ, количеством триглицеридов, общего тестостерона и ДЭА и положительной корреляцией с чувствительностью к инсулину [7-10].

Цель исследования: оценить метаболические сдвиги у пациенток с ПЭ и пациенток группы высокого риска развития ПЭ и уровень витамина D.

Материалы и методы исследования. Были обследованы 262 пациентки в возрасте от 19 до 41 года. I группу составили 35 пациенток на сроках 34–37 недели беременности с ПЭ; II группа – 102 пациентки группы высокого риска развития ПЭ, получавшие препараты витамина D и кальция с 14–16 недель, в нее вошли 32 пациентки с ожирением, 46 – с заболеваниями почек, 24 – с гипертензивными расстройствами; III группу составили 95 пациенток, не принимавших препараты витамина D (принимавшие только препараты кальция), из них 35 женщин с ожирением, 38 – с заболеваниями почек, 22 – с гипертензивными расстройствами. Нозологический диагноз формулировали в соответствии с «Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем» X пересмотра (МКБ-10) [МКБ-10, 1995].

Доза витамина D составили 2000 МЕ для женщин с АФС и ожирением, 1500 МЕ для остальных беременных. Группу сравнения составили 30 пациенток с физиологическим течением беременности.

У всех пациенток группы исследования состояние углеводного обмена оценивалось по содержанию глюкозы и гликированного гемоглобина крови натощак в плазме венозной крови и уровню иммунореактивного инсулина. Исследование проводилось на Анализаторе глюкозы и лактата "Super GL Ambulance" (Германия). Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) исследовался на анализаторе иммунохимическом Access-2 (Россия). Уровень гликированного гемоглобина определяли на анализаторе полуавтоматическом биохимическом Clima MC-15 (Испания). Состояние жирового обмена оценивалось по показателям липидного спектра – определяли уровни триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) с последующим расчетом коэффициента атерогенности. Среди показателей белкового обмена были проанализированы содержание мочевой кислоты, креатинин, мочевины, общий белок и фибриноген. Показатели белкового и жирового обмена определялись на анализаторе биохимический полуавтоматический Clima MC-15 ООО «Медика».

В сыворотке крови определяли содержание витамина D, для определения 25-ОН витамин D использовался иммуноферментный набор для количественного определения 25-гидроксивитамина D и других гидроксированных метаболитов в сыворотке крови (Набор IDS OSTEIA 25-Hydroxy Vitamin D). Принцип метода IDS OSTEIA 25-Hydroxy Vitamin D тест основан на методе иммуноферментного анализа, в котором количественно определяются 25-ОН Vit D и другие гидроксированные метаболиты в сыворотке и плазме. Калибраторы, контроли и образцы разводят биотинилированным 25-ОН Vit D. В ходе реакции 25-ОН Vit D калибраторов, контролей и образцов конкурирует с биотинилированным 25-ОН Vit D за места связывания на высоко специфичных овечьих анти- 25-ОН Vit D антителах, сорбированных в лунках планшета в течение 2-х часов при комнатной температуре. После аспирации реагента и промывки в планшет добавляется пероксидаза хрена, конъюгированная с авидином, формируется комплекс, количественно определяемый далее в ходе инкубации с субстратом ТМБ. Интенсивность развившейся окраски обратно пропорциональна содержанию 25-ОН Vit D в стандарте/образце/контроле. По результатам измерения контролей строится калибровочная кривая, концентрация 25-ОН Vit D в образцах определяется с использованием данной кривой. Использовали метод иммуноферментного анализа – наборы фирмы BIOMEDICAGRUPPE (Германия), уровень ионизированного кальция в крови определялся на автоматическом анализаторе ABL 80.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакетов программы Statistica for Windows (версия 6.1) методами параметрической и непараметрической статистики (критерии Стьюдента, Манна – Уитни).

Результаты исследования. С целью изучения особенностей метаболических процессов у пациенток с осложненным течением беременности нами проведена клиническая оценка результатов исследования биохимических показателей крови, липидограммы, уровня витамина D у пациенток с ПЭ, в группе риска по развитию ПЭ и пациенток с физиологическим течением беременности (табл. 1).

Таблица 1

Показатели белкового обмена и витамина D в группе пациенток с преэклампсией

| Группы | Вит. D (нг\мл) | Мочевая кислота (мкмоль\л) | Креатинин (мкмоль\л) | Мочевина ммоль\л | Общий белок (г\л) | Фибриноген (г\л) | p |
|---|-------------------|----------------------------------|-------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|--------|
| Преэклампсия тяжелая | 10,67±1,2 | 352±8,5 | 132±6,5 | 8,1±1,2 | 53,1±2,3 | 6±0,5 | p≥0,01 |
| Преэклампсия умеренная | 10,79±1,7 | 321±7,1 | 120±7,2 | 6,2±0,9 | 58,2±1,8 | 5,2±0,7 | p≥0,01 |
| Группа сравнения (физиологическое течение беременности) | 19,82±1,5 | 267±8,3 | 64±2,8 | 2,3±0,6 | 64,6±2,7 | 3±0,9 | p≥0,01 |

При изучении результатов показателей белкового обмена пациенток с преэклампсией было обнаружено, что по сравнению с показателями белкового обмена пациенток с физиологическим течением беременности повышен уровень мочевой кислоты, мочевины, креатинина и фибриногена при снижении уровня общего белка на фоне дефицита витамина D. Необходимо отметить, что изменения белкового обмена более выражены у пациенток с тяжелой преэклампсией.

При анализе результатов показателей углеводного обмена пациенток с преэклампсией было обнаружено, что по сравнению с показателями углеводного обмена пациенток с физиологическим течением беременности повышен уровень инсулина и снижен уровень глюкозы. Уровень витамина D при этом у пациенток с преэклампсией был значительно снижен (табл. 2).

Таблица 2

Показатели углеводного обмена и витамина D в группе пациенток с преэклампсией

| Группы | Вит Д (нг\мл) | Глюкоза (ммоль\л) 3,5-5,5 | Гликолизированный гемоглобин (молярных %) 4,5-6,1 | Инсулин пмоль\л (0,1-210) | р |
|---|---------------|---------------------------|---|---------------------------|--------|
| Преэклампсия тяжелая | 10,67±1,2 | 3,2±0,2 | 3,84±0,3 | 73±1,3 | p≥0,01 |
| Преэклампсия умеренная | 10,79±1,7 | 3,51±0,1 | 4,2±0,4 | 62±2,6 | p≥0,01 |
| Группа сравнения (физиологическое течение беременности) | 19,82±1,5 | 4,6±0,3 | 5,52±0,9 | 37±1,9 | p≥0,01 |

Оценка результатов показателей липидного обмена пациенток с преэклампсией выявила, что по сравнению с показателями липидного обмена пациенток с физиологическим течением беременности повышен уровень холестерина и ЛПНП, снижен уровень ЛПВП, коэффициент атерогенности у пациенток с тяжелой преэклампсией составил 3,7±0,23 на фоне дефицита витамина D (табл. 3).

Таблица 3

Показатели липидного обмена и витамина D в группе пациенток с преэклампсией

| | Вит Д (нг\мл) | Холестерин ммоль\л | ЛПВП ммоль\л | ЛПНВ ммоль\л | Коэффициент атерогенности | р |
|--|---------------|--------------------|--------------|--------------|---------------------------|--------|
| Преэклампсия тяжелая | 10,67±1,2 | 4,2±0,65 | 0,9±0,02 | 3,6±0,76 | 3,7±0,23 | p≥0,01 |
| Преэклампсия умеренная | 10,79±1,7 | 4,1±0,71 | 0,92±0,03 | 3,4±0,56 | 3,5±0,31 | p≥0,01 |
| Группа сравнения(физиологическое течение беременности) | 19,82±1,5 | 3,5±0,34 | 1,1±0,02 | 2,4±0,28 | 2,2±0,12 | p≥0,01 |

Согласно литературным источникам существует связь между уровнем витамина D и метаболическими факторами риска. Выявленные биохимические сдвиги у пациенток с реализованной преэклампсией на фоне выраженного дефицита витамина D позволили нам предположить влияние витамина D на биохимические процессы во время беременности и исход беременности.

Пациенткам группы высокого риска развития преэклампсии после определения уровня витамина D на сроке 14–16 недель было решено с профилактической целью назначить препарат витамин D.

К моменту родов у пациенток группы риска по развитию ПЭ, получавших витамин D и препараты кальция, содержание 25(OH)D составило $21,1 \pm 1,7$ нг\мл, ионизированного кальция – $1,26$ ммоль/л; у не получавших соответственно – $12,5 \pm 1,3$ и $0,96 \pm 0,01$ нг\мл ($p \geq 0,01$).

В группе риска по развитию ПЭ среди беременных с гипертензивными расстройствами, получавшими витамин D, были обнаружены незначительные изменения липидного обмена по сравнению с пациентками с физиологическим течением беременности, и коэффициент атерогенности составил $0,95$, при этом уровень витамина D составил $22,2 \pm 1,2$ нг\мл.

Неблагоприятные изменения липидного обмена были отмечены у пациенток с ПЭ: повышение уровня холестерина и ЛПНП, коэффициент атерогенности составил $3,7$. Также у пациенток с ожирением из группы риска по развитию ПЭ, не принимавших витамин D, при выраженном дефиците витамина D ($10,8 \pm 0,3$ нг\мл) по сравнению с показателями беременных с физиологическим течением были повышены показатели холестерина и ЛПНП.

У беременных группы риска с заболеваниями почек, получавших витамин D, в отличие от не принимавших витамин D наблюдались достоверно лучшие результаты липидного обмена.

При изучении изменений белкового обмена у беременных с ПЭ и группы риска по развитию ПЭ отмечен высокий уровень мочевой кислоты в группе с ПЭ ($352 \pm 6,5$ мкмоль\л) при дефиците витамина D ($10,67 \pm 1,2$ нг\мл) и у пациенток группы риска развития преэклампсии с гипертонической болезнью ($310 \pm 5,2$ мкмоль\л) и с заболеваниями почек ($317 \pm 4,7$ мкмоль\л), не получавших витамин D на фоне дефицита витамина D.

У пациенток группы риска развития ПЭ с заболеваниями почек, принимавших витамин D, наблюдались физиологические значения мочевой кислоты, сопоставимые с группой сравнения, уровень витамина D составил $22,9 \pm 1,3$ нг\мл.

Витамин D может воздействовать на бета-клетку поджелудочной железы, индуцируя секрецию инсулина бета-клетками или активируя кальций-зависимую эндопептидазу бета-клеток, которая преобразует проинсулин в активный инсулин. У пациенток с ПЭ отмечена гипогликемия, у пациенток группы риска по развитию ПЭ на фоне применения витамина D показатели углеводного обмена были близки к физиологическим значениям. У пациенток группы риска по развитию ПЭ, не принимавших витамин D, в основном наблюдалась

тенденция к гипогликемии, а у пациенток с ожирением была обнаружена склонность к гипергликемии.

Таким образом, по результатам оценки биохимических показателей у пациенток с ПЭ тяжелой степени выявлены повышение уровня холестерина, липопротеидов низкой плотности на фоне дефицита витамина D и снижение липопротеидов высокой плотности. Также у пациенток с ПЭ обнаружены сдвиги в биохимических показателях: снижен уровень общего белка, причем у пациенток с тяжелой ПЭ уровень общего белка снижен до $53,1 \pm 2,3$ г/л, отмечено повышение уровня мочевого кислоты и трансаминаз в крови.

Биохимические параметры, характеризующие метаболические процессы пациенток группы риска развития ПЭ, получавших витамин D, выгодно отличались от параметров пациенток, не получавших витамин D и кальций.

По результатам исследования отмечено, что у беременных, принимавших витамин D, течение беременности было более благоприятным, чем у пациенток, получавших только препарат кальция. ПЭ умеренной степени развилась на сроках 35–36 недель лишь у 2 пациенток группы риска (3,4 %), в связи с чем женщины были госпитализированы в акушерский стационар и родоразрешены в 37–38 недель. Тяжелая ПЭ среди женщин, получавших витамин D, не наблюдалась. Среди беременных, не получавших витамин D, ПЭ диагностирована у 4 (13,3 %), причем у 2 – наблюдалось тяжелое течение, у 2 – умеренная ПЭ.

Данные дозы позволили увеличить содержание витамина D в крови и поддерживать его на оптимальном уровне в течение беременности. Профилактическое назначение витамина D в два раза снижает частоту кесарева сечения, гипоксии и церебральных поражений плода, также отмечено значительное улучшение перинатальных исходов.

Можно предположить, что в условиях дефицита витамина D у пациенток с ПЭ и группы высокого риска развития ПЭ наблюдались определенные метаболические сдвиги. Назначение препарата витамина D и кальция увеличивает обеспеченность витамином D, благотворно влияет на углеводный, белковый и липидный обмен, обеспечивая нормализацию метаболических процессов и более благоприятное течение беременности и перинатальные исходы.

Список литературы

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, Э.К. Айламазян, В.Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1200 с.

2. Васильева Э.Н., Денисова Т.Г., Шамитова Е.Н., Ассанский В.Г. Обеспеченность витамином д пациенток с преэклампсией // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=17323>.
3. Adams J.S. Update in Vitamin D // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95. – P. 471-478.
4. Bikle D. Nonclassical actions of Vitamin D // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 94. – P. 26-34.
5. Carter G.D., Phinney K.W. Assessing Vitamin D Status: Time for a Rethink? // Clinical Chemistry. – 2014. – Vol. 60, № 6. – P. 809-811.
6. Holick M.F. Vitamin D and Health: Evolution, Biologic, Functions, and Recommended Dietary Intakes for Vitamin D // Clin Rev. Bone. Miner. Metab. – 2009. – № 7. – P. 2-19.
7. Kebashni Thandrayen, John M. Pettifor. Endocrinology and Metabolism // Clinics of North America. – 2010. – Vol. 39, Issue 2. – P. 303-320.
8. Kienreich K., Grübler M., Tomaschitz A., Schmid J., Verheyen N., Rutters F., Dekker J.M., Pilz S. Vitamin D, arterial hypertension & cerebrovascular disease // Indian J Med Res. – 2013. – Vol. 137, Issue 4. – P. 669-79.
9. Vitamin D Wiki. – www.vitamindwiki.com.
10. Zehnder D., Bland R., Williams M.C. et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α hydroxylase // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2001. – Vol. 86, Issue 2. – P. 888-894.