

## НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ У ПАЦИЕНТОК ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ В УСЛОВИЯХ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D

Васильева Э.Н.<sup>3</sup>, Денисова Т.Г.<sup>1,2</sup>, Герасимова Л.И.<sup>1</sup>, Антипова Н.Н.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, Чебоксары, e-mail: lugera@rambler.ru;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, e-mail: tomadenisova@rambler.ru;

<sup>3</sup>БУ «Городская клиническая больница №1» Минздрава Чувашии, Чебоксары, e-mail: ipiuv@medinform.su

В исследовании представлены результаты апробирования разработанных методик медикаментозной пренатальной профилактики перинатальных осложнений у женщин группы риска развития преэклампсии путем назначения препаратов витамина D с учетом результатов генотипирования. Представлен анализ течения беременности, родового процесса и послеродового периода пациенток групп исследования – 212 случаев. У пациенток с реализованной преэклампсией обнаружены вариации генов GC rs2282679; CYP2R1 rs2060793; VDR rs2228570, обуславливающих дефицит витамина D. Беременным из группы риска развития преэклампсии также проводилось генотипирование и определялся уровень витамина D, было выявлено, что у пациенток с ожирением 1–2 степени и гипертонической болезнью в 95,1 % случаев были обнаружены вариации всех трех генов, способствующих развитию дефицита витамина D. Назначение препаратов витамина D и препарата Са пациенткам группы высокого риска по развитию преэклампсии во время беременности показало достоверно благоприятное профилактическое воздействие на течение беременности, родов. Полученные данные определили подходы к коррекции дефицита витамина D.

Ключевые слова: преэклампсия, группа риска, дефицит витамина D, перинатальные осложнения, профилактика.

## NEW APPROACHES TO THE PREVENTION OF PREECLAMPSIA IN PATIENTS WITH HIGH-RISK PRE-ECLAMPSIA IN VITAMIN D DEFICIENCY CONDITIONS

Vasilyeva E.N.<sup>3</sup>, Denisova T.G.<sup>1,2</sup>, Gerasimova L.I.<sup>1</sup>, Antipova N.N.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>SAI SVE "Postgraduate Doctors' Training Institute " of Health Care Ministry of the Chuvash Republic, Cheboksary, e-mail: lugera@rambler.ru;

<sup>2</sup>FSBEI HE "The Chuvash State University named after I.N. Ulyanov ", Cheboksary, e-mail: tomadenisova@rambler.ru;

<sup>3</sup>BI "Municipal Clinical Hospital No. 1" of Health Care Ministry of the Chuvash Republic, Cheboksary, e-mail: ipiuv@medinform.su

The study presents the results of testing developed methods of drug prenatal prevention of perinatal complications in women with risk of developing pre-eclampsia by prescribing vitamin D taking into account the results of genotyping. Here is the analysis of pregnancy, labors and postpartum period of patients from study groups these are 212 cases. In patients with realized pre-eclampsia, gene variations GC rs2282679 were found; CYP2R1 rs2060793; VDR rs2228570 causing vitamin D deficiency. Genotyping and vitamin D levels' have been identified in pregnant women from the risk group of pre-eclampsia developing, it was found that in patients with obesity of 1–2 degrees and hypertension in 95.1% of cases, variations of all three genes of contributing development of vitamin D deficiency. The administration of vitamin D and Ca preparations to patients with high risk for the development of pre-eclampsia during pregnancy showed a significantly beneficial preventive effect on pregnancy, childbirth. The obtained data determined the approaches to correction of vitamin D deficiency.

Keywords: preeclampsia, risk group, vitamin D deficiency, perinatal complications, prevention.

Одной из важнейших проблем современного акушерства является преэклампсия (ПЭ), она обуславливает высокую материнскую и перинатальную смертность, а также в результате преэклампсии снижается качество здоровья новорожденных [1, 2, 6, 14, 15].

Преэклампсия – это полигенная патология. В патогенезе ПЭ особая роль отводится неполноценной инвазии трофобласта, вследствие материнской эндотелиальной дисфункции,

обусловленной нарушением ангиогенеза и пониженной способностью к восстановлению эндотелия. Витамин D улучшает ангиогенные свойства эндотелиальных клеток-предшественников, что объясняет влияние витамина D на процессы имплантации, течение беременности и снижение риска ПЭ [4,5,10,11].

В тканях репродуктивных органов, в том числе в плаценте, обнаружены рецепторы к витамину D и 1 $\alpha$ -гидроксилаза, что позволяет предположить связь витамина D с репродуктивным здоровьем и развитием ПЭ. Возможную роль в этом процессе играет генетическая составляющая, которая обуславливает дефицит витамина D [7,8,10].

Активные формы витамина D играют решающую роль в различных биологических процессах, включая регуляции клеточного роста, дифференцировки и метаболические модуляции. Принято считать, что дефицит витамина D 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 [3, 9, 12, 13].

В последние годы физиологическая роль витамина D широко исследуется, но данных о его роли в репродукции человека не хватает. Изучение этиологических причин развития ПЭ и патогенеза необходимы для выявления групп риска развития преэклампсии и разработки эффективных методов профилактики.

**Цель исследования:** разработка новых подходов к прогнозированию, ранней диагностике перинатальных осложнений и оптимизации тактики ведения беременных группы риска развития ПЭ, репродуктивных потерь и ряда акушерских осложнений.

**Материалы и методы.** Было изучено течение беременности у беременных с реализованной ПЭ и беременных группы риска развития ПЭ.

Выделено 4 группы исследования: 1 – пациентки с реализованной ПЭ (35 случаев); 2 – беременные женщины из группы высокого риска развития ПЭ, принимавшие витамин D и препараты кальция с начала беременности (25 случаев); 3 – беременные с физиологическим течением беременности (контрольная, 37 случаев).

Была обследована также группа пациенток группы высокого риска развития ПЭ, планирующих беременность, – 117 женщин. Среди них 36 женщин с гипертонической болезнью, 35 – с заболеваниями почек, 33 – с ожирением (ИМТ >34 кг/м<sup>2</sup>), 13 – с дефицитом массы тела.

Нозологический диагноз формулировали в соответствии с «Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем» X пересмотра (МКБ-10) [МКБ-10, 1995].

Материалом исследования явилась периферическая кровь беременных. Проведено исследование обеспеченности витамином D, витамин D связывающим белком методом иммуноферментного анализа наборами фирмы BIOMEDICAGRUPPE (Германия).

Нами было решено изучить генетическую составляющую, которая могла обусловить дефицит витамина D у пациенток с реализованной ПЭ и выраженным дефицитом витамина D. Было проведено генотипирование следующих генов: GC rs2282679; CYP2R1 rs2060793; VDR rs2228570, потому что их вариации участвуют в метаболизме витамина D в организме. Пациентки с генотипом C/C или A/C гена GC rs2282679 по генетическому маркеру могут быть более предрасположенными к низкому уровню содержания витамина D из-за сниженной способности транспорта витамина D в организме, а вариация A/A этого гена обеспечивает физиологический метаболизм витамина D, корректируемый диетой. Ген CYP2R1 rs2060793 преобразует витамин D в активный лиганд к рецептору витамина D, генотипы C/C или C/T по генетическому маркеру предрасположены к низкому уровню содержания витамина, так как в этих случаях наблюдается снижение функции, преобразующей витамин D в активный лиганд к рецептору витамина D. Генотип T/T гена VDR rs2228570 обеспечивает нормальный уровень витамина D<sub>3</sub>; вариация гена C/T обуславливает более чем в 1,5 раза повышенный риск снижения уровня циркулирующей активной формы витамина D; вариация гена C/C обуславливает более чем в 3,7 раза повышенный риск снижения уровня циркулирующей активной формы витамина D.

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.** Метаболизм витамина D генетически детерминирован, нами было решено изучить генетическую составляющую, которая могла обусловить дефицит витамина D у пациенток с реализованной ПЭ и выраженным дефицитом витамина D.

Генетический анализ позволил выявить у пациенток с реализованной ПЭ вариации генов GC rs2282679; CYP2R1 rs2060793; VDR rs2228570, обуславливающих дефицит витамина D, причем у пациенток с тяжелой степенью ПЭ вариации всех трех генов способствовали развитию дефицита витамина D. А у 12 пациенток с умеренной ПЭ выявлена вариация C/C гена VDR rs2228570 и вариация C/T гена CYP2R1 rs2060793, которые способствовали развитию дефицита витамина D, и вариация A/A гена GC rs2282679, которая участвует в обеспечении физиологического метаболизма витамина D. У 10 пациенток обнаружены вариация C/T гена VDR и вариация A/C гена GC rs2282679, которые способствовали развитию дефицита витамина D, и вариация T/T гена CYP2R1 rs2060793, которая обеспечивает физиологический метаболизм витамина D.



Риска развития ПЭ (117)	10,79±1,7	8	25	5	6	16	14	10	13	13
Здоровые (35)	19,82±1,5	1	21	13	1	13	21	2	8	25

Назначение препаратов витамина D и препарата Са пациенткам группы высокого риска по развитию ПЭ во время беременности показало достоверно благоприятное профилактическое воздействие на течение беременности, родов. Полученные данные определили и подходы к коррекции: с профилактической целью женщинам были назначены препараты витамин D и препарат Са. Пациенткам группы высокого риска развития ПЭ, планирующим беременность по результатам генотипирования, предрасположенным к низкому уровню содержания витамина D, по причине сниженной способности транспорта витамина D в организме был рекомендован препарат витамина D, назначалась доза 4 000 ЕД, а пациенткам с генотипом, обеспечивающим физиологический метаболизм витамина, назначалась доза 2 000 ЕД с учетом возможной коррекции выявленных изменений уровня витамина D.

Беременность наступила у 36 пациенток, принимавших витамин D в период прегравидарной подготовки и во время беременности, в группу сравнения вошли 35 пациенток, которые не принимали витамин D в период прегравидарной подготовки и во время беременности. Обе группы были сопоставимы по генотипу.

У беременных на сроке 7–10 недель, прошедшим прегравидарную подготовку в течение 3–4 месяцев, было исследовано содержание уровня витамина D и Са: уровень витамина D за период прегравидарной подготовки повысился и соответствовал физиологической норме. Для сравнительной оценки результатов был определен уровень витамина D и Са у беременных группы высокого риска развития ПЭ, не прошедших прегравидарную подготовку, – выявлен дефицит витамина D.

Пациентки забеременели и продолжали прием препаратов до родоразрешения в тех же дозах, именно такой выбор позволил не только увеличить содержание витамина в крови, но и поддерживать его на оптимальных значениях в процессе беременности.

Наиболее оптимальное течение беременности наблюдалось у пациенток, принимавших с периода прегравидарной подготовки и во время беременности витамин D и Са, у пациенток, не прошедших прегравидарную подготовку и принимавших только препарат Са во время беременности, чаще фиксировались осложнения течения беременности. Среди пациенток, применявших витамин D с учетом генотипа и Са в период прегравидарной подготовки и во время беременности, в 3 раза реже наблюдались преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, в 3 раза реже изменения

плаценты в виде уменьшения или увеличения ее объема, в 3,6 раза реже синдром задержки развития плода, случаев ПЭ не отмечено.

У 3 женщин (8,5 %), получавших только препарат Са во время беременности, развилась ПЭ на сроках 35–36 недель умеренной степени, у 2 (5,7 %) – тяжелое течение, в связи с чем женщины были госпитализированы и родоразрешены в 37–38 недель.

У беременных, прошедших прегравидарную подготовку и получавших витамин D во время беременности при поступлении в акушерское отделение на родоразрешение, содержание витамина D составило  $24,4 \pm 1,6$  нг/мл ( $p \geq 0,01$ ). К моменту родов содержание 25(OH)D и ионизированного Са у не получавших витамин D составило  $16,22 \pm 1,1$  нг/мл и  $1,1 \pm 0,01$  ммоль/л соответственно ( $p \geq 0,01$ ).

Все беременные были родоразрешены в сроки 37–41 неделя, самопроизвольные роды у пациенток, принимавших в период прегравидарной подготовки и во время беременности препараты витамина D и Са протекали с наименьшим количеством осложнений, оперативно были родоразрешены 2 беременные (5,6 %). Тогда как пациентки группы риска, не прошедшие прегравидарную подготовку и не получавшие витамин D во время беременности, в 3 раза чаще были родоразрешены оперативно.

Показаниями к операции кесарево сечение были ПЭ тяжелой степени – у 3 (8,5 %), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – у 2 (5,7 %), угрожающая асфиксия плода. Кроме того, в родах наблюдалась слабость родовой деятельности у 5 рожениц (14,3 %).

Таким образом, можно заключить, что физиологический уровень витамина D способствует физиологическому течению родов.

Как показали результаты наших исследований, существующие рекомендации для беременных с назначением витамина D в суточной дозе 600 МЕ (Институт Медицины США) не могут предупредить дефицит витамина D у женщин группы высокого риска развития ПЭ. Не могут этого сделать и мультивитаминные комплексы для беременных и кормящих женщин, так как содержат, как правило, небольшие дозы витамина D (в среднем 305 МЕ) и Са (в среднем 80 мг). Очевидна необходимость дальнейших исследований по индивидуализации и оптимизации времени назначения и доз препаратов витамина D. Наш опыт показал, что низкая обеспеченность женщин из группы риска развития ПЭ требует не менее 2000 МЕ препарата витамина D и 1,5 г Са на протяжении беременности у пациенток с генотипом, обеспечивающим физиологический метаболизм витамина D, а у пациенток с генетически детерминированным дефицитом витамина D – доза не менее 4000 МЕ. Эти дозы стабильно повышают содержание в крови витамина D более 20 нг/мл (но не достигается уровень 30 нг/мл) и позволяют снизить частоту акушерских и перинатальных осложнений

при высоком риске ПЭ. По существующим представлениям для предупреждения осложнений, связанных с дефицитом витамина D при беременности, необходимо поддержание уровня 25(OH)D более 30 нг/мл.

По полученным нами результатам можно утверждать, что назначение препаратов витамина D и Ca у беременных в группе риска развития ПЭ целесообразнее назначать в соответствии с результатами генотипирования с периода прегравидарной подготовки. В группе риска развития ПЭ, не получавшей витамин D во время прегравидарной подготовки и беременности, угроза прерывания беременности отмечена в 3 раза чаще, фетоплацентарная недостаточность в 3 раза чаще, синдром задержки развития плода в 4 раза чаще, ПЭ развилась в 14,3 % случаев, беременные в 3 раза чаще были родоразрешены операцией кесарево сечение.

Таким образом, прием витамина D с учетом результатов генотипирования с периода прегравидарной подготовки и во время беременности может быть достоверным и эффективным методом профилактики ПЭ.

### Список литературы

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, Э.К. Айламазян, В.Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1200 с.
2. Галина Т.В. Преэклампсия: резервы улучшения исходов для матери и плода: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – С. 24.
3. Обеспеченность витамином D пациенток с преэклампсией / Т.Г. Денисова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17323> (дата обращения: 04.10.2017).
4. Мальцева Л.И. Новые подходы к оценке роли витамина D в репродуктивном здоровье женщины / Л.И. Мальцева, Э.Н. Васильева // Практическая медицина. – 2013. – № 7 (76). – С. 45-52.
5. Радзинский В.Е. Акушерский риск / В.Е. Радзинский. – М.: ЭКСМО, 2009. – 288 с.
6. Значение дефицита витамина D в развитии заболеваний человека / С.В. Реушева [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 11. – С. 27-31.
7. Спиричев В.Б. О биологических эффектах витамина D / В.Б. Спиричев // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 6. – С. 113-119.
8. Ших Е.В. Роль полиморфизма гена VDR, кодирующего рецептор витамина D, в патогенезе артериальной гипертензии / Е.В. Ших, Н.М. Милотова // Биомедицина. – 2009. – Т. 1, № 1. – С. 55-67.

9. Adams J.S. Update in Vitamin D // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95. – P. 471-478.
10. Thorne-Lymana A. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis / A. Thorne-Lymana, W.W. Fawzi // *Paediatr Perinat Epidemiol.* – 2012. – Vol. 26(01). – P. 75-90. DOI:10.1111/j.1365-3016.2012.01283.x
11. 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, no. 9. – P. 3517-3522. DOI: 10.1210/jc.2007-0718.
12. D supplements of vitamins and reduce the risk of preeclampsia in nulliparous women / M. Haugen [et al.] // *Epidemiology.* – 2009. – № 20 (5). – P. 720-726.
13. D vitamin deficiency and insufficiency is common during pregnancy / D.D. Johnson [et al.] // *Am J. Perinatol.* – 2011. – № 28 (1). – P. 7-12.
14. Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia / C.J. Robinson [et al.] // *Am J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – No. 204 (6). – P. 556 E551-554.
15. 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.