

УДК 618.2/3:546.41+612.015.6+615.356

Ю.В. Давыдова¹, А.А. Огородник¹, Р.М. Федько²,
А.А. Тарнавская¹, Ю.Р. Кажмир²

Актуальные вопросы нутрициологии в акушерстве: роль кальция и витамина D в формировании благоприятных условий для вынашивания плода

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

²Ужгородский городской родильный дом, Украина

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.3(75):46-50; doi 10.15574/PP.2018.75.46

Эпидемиологические исследования показывают высокую распространенность дефицита витамина D у женщин, включая беременных и кормящих матерей. Адекватное обеспечение кальцием и витамином D особенно важно для профилактики нарушений течения беременности, перинатальных осложнений и развития ряда заболеваний у ребенка. Проведение преконцепционной подготовки и длительный прием кальция и витамина D также необходимы в группах беременных высокого риска, наиболее чувствительных к нарушению адекватного потребления кальция. С этой целью целесообразно применение современных витаминно-минеральных комплексов, содержащих кальций и витамин D в достаточном количестве.

Ключевые слова: кальций, витамин D, беременность, витаминно-минеральный комплекс.

Topical issues of nutrition in obstetrics: the role of calcium and vitamin D in the formation of favourable conditions for child-bearing

Iu.V. Davydova¹, A.O. Ohorodnyk¹, R.M. Fedko², A.O. Tarnavska¹, Yu.R. Kazhmyr²

¹SI Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

²Uzhhorod City Maternity Hospital, Ukraine

Epidemiological studies show a high prevalence of vitamin D deficiency in women, including pregnant and lactating mothers. Adequate supply of calcium and vitamin D is of paramount importance for the prevention of the gestation course disorders, perinatal complications and development of a number of diseases in a child. Preconceptional preparation and long-term intake of calcium and vitamin D are also necessary in high-risk pregnant groups, most sensitive to impaired adequate calcium intake. For this purpose, it is feasible to use modern vitamin-mineral complexes containing calcium and vitamin D in sufficient quantities.

Key words: calcium, vitamin D, pregnancy, vitamin-mineral complex.

Актуальні питання нутриціології в акушерстві: роль кальцію і вітаміну D у формуванні сприятливих умов для виношування плода

Ю.В. Давидова¹, А.О. Огородник¹, Р.М. Федько², А.О. Тарнавська¹, Ю.Р. Кажмир²

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

²Ужгородський міський пологовий будинок, Україна

Епідеміологічні дослідження показують високу поширеність дефіциту вітаміну D у жінок, у тому числі вагітних і матерів-годувальниць. Адекватне забезпечення кальцієм і вітаміном D особливо важливе для профілактики порушень перебігу вагітності, перинатальних ускладнень і розвитку низки захворювань у дитини. Проведення преконцепційної підготовки і тривалий прийом кальцію і вітаміну D також необхідні у групах вагітних високого ризику, найбільш чутливих до порушення адекватного споживання кальцію. З цієї метою доцільно застосовувати сучасні вітамінно-мінеральні комплекси, що містять кальцій і вітамін D у достатній кількості.

Ключові слова: кальцій, вітамін D, вагітність, вітамінно-мінеральний комплекс.

Акушерская нутрициология — это направление в медицине, охватывающее весь спектр факторов, влияющих на создание условий, благоприятных для зачатия и развития плода. Обеспечение плода необходимыми для его роста и развития веществами имеет большое значение на всех этапах беременности. Правильный подход к диете беременной, взвешенное решение о применении витаминов, макро- и микроэлементов позволяют преодолеть многие проблемы в перинатальном периоде и в дальнейшей жизни ребенка.

Аntenatalный период представляет собой «окно», в которое любое воздействие на обмен-

ные процессы матери может влиять на ее здоровье, состояние плода и, самое главное, на долгосрочные результаты у потомства.

Необходимо проявлять осторожность, поскольку определенные виды терапии могут привести к нежелательным побочным эффектам у плода и иметь (пока неизвестные) долгосрочные осложнения. Разработка правильных подходов для компенсации дефицита витаминов и микроэлементов в акушерской нутрициологии имеет определенные сложности, так как, по ряду причин, этические и практические проблемы затрудняют проведение рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний.

Дефицит витамина D во время беременности

Дефицит и недостаточность витамина D распространены во всем мире. Крупные эпидемиологические исследования показывают высокую распространенность дефицита витамина D у женщин, включая беременных и кормящих матерей [4,5,9,12].

Требования к витаминам, вероятно, больше во время беременности, о чем свидетельствуют физиологически более высокие уровни 1,25-дегидроксивитамина D, наблюдаемые во втором и третьем триместрах. В то время как уровни 1,25(OH)₂D не коррелируют напрямую с концентрациями 25-гидроксивитамина D, физиологическим повышением активного метаболита, улучшенной абсорбцией кальция в кишечнике и повышенной плотностью кальция (250 мг/сут в третьем триместре), все указывает на важную роль витамина D во время беременности. В последнее время большое внимание уделяется иммуномодулирующему, анаболическому, противоинфекционному и противоопухолевому потенциалу витамина D [1,14,18,19,21].

В настоящее время многое известно о влиянии нарушений обмена витамина D на здоровье матери и новорожденного. К его последствиям относятся: материнский гиперпаратиреоз, остеопороз, неонатальная гипокальциемия, тетания, отсроченная оссификация верхушки черепа, увеличенный размер черепа, родничков [15,17,22,23].

Необходимо отметить и взаимосвязь между низким содержанием витамина D и неблагоприятными последствиями для беременной: гестационная гипертензия, сахарный диабет с гипертензией, рецидивирующие потери беременности, преждевременные роды, повышенная

частота первичных кесаревых сечений и послеродовой депрессии [2,6,7,11,15].

Согласно данным рандомизированных клинических исследований, обеспечение витамином D при его дефиците приводит к повышению концентрации 25(OH)D у беременных и новорожденных. По данным трех больших тщательно контролируемых исследований (общее число пациенток 1539), при адекватном восполнении витамина D достоверно снижалась частота его дефицита. Отсутствие эффекта отмечено только в исследовании с дозой обеспечения витамином D 400 МЕ [2,9,11,16,17].

В США проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у беременных, включавшее группу пациенток, получавших витамин D в суточной дозе 2000 МЕ и стандартные витамины для беременных, а также группу, получавшую 4000 МЕ витамина D в сутки и стандартные витамины для беременных, группа плацебо получала одну таблетку плацебо и стандартные витамины для беременных.

Средний уровень витамина D после проведенного курса составлял 79 нмоль/л для группы плацебо, 105 для группы с дозой 2000 МЕ/сут и 119 для группы с дозой 4000 МЕ/сут. Это различие было статистически значимым ($p < 0,0001$); концентрации витамина D были выше, чем в большинстве других исследований, даже в группе плацебо [2,13,14].

В то же время почти 30% участниц были исключены из анализа из-за отсутствия compliance. Кроме того, при снижении дефицита витамина D не было обнаружено разницы при оценке перинатальных исходов. В своем докладе за 2011 год Институт медицины (США) рекомендовал беременным принимать

Таблица 1

Биологическая роль витамина D в репродуктивной системе женщины

Внутренние органы женщины	Механизм действия витамина D	Репродуктивная система женщины
Внутриядерный рецептор витамина D (VDR) экспрессируется в кишечнике, паращитовидных железах, иммунных клетках	Внутриядерный рецептор витамина D (VDR), активированный лигандом, — транскрипционный фактор, который относится к суперсемейству рецепторов ядерных гормонов	VDR экспрессируется в гипоталамо-гипофизарной оси, яичнике, матке, плаценте, что предполагает регуляторную роль витамина D в репродуктивной физиологии
Эффект активного 1,25(OH) ₂ D на клетках-мишенях отражает геномную активность. Есть данные о дополнительном негеномном сигнальном механизме через связанный с мембраной рецептор с быстрым ответом на стероид (MARRS, Grp57/Grp58). Действует в кишечнике, кости, паращитовидной железе, печени, моноцитах, бета-клетках поджелудочной железы	Связывание рецептор-лиганд инициирует: фосфорилирование рецепторов, ядерную транслокацию, рекрутирование, гетеродимеризацию с ретиноидным рецептором 9-цис (RXR)	Гетеродимерные комплексы VDR/RXR связываются коактиваторами стероидных рецепторов Сигнализация через VDR дополнительно связана с экспрессией гена CYP19 (ароматазы), функционально связывающей витамин D с семейством репродуктивных стероидных гормонов

Таблица 2

Витамин D и его роль в регуляции репродуктивной функции

Регулируемый процесс	Экспериментальная модель	Данные обследования людей
Фолликулогенез	+	±
Стероидогенез	+	-
Имплантация плодного яйца	+	+
Значимость при беременности	+	+
Значимость для новорожденного	+	+

25(ОН)D по 600 МЕ в день специально для поддержки костного метаболизма, но не более 4000 МЕ в день, чтобы избежать гиперкальциемии. Американский колледж акушеров-гинекологов ACOG одобряет эти рекомендации и предлагает 1000–2000 МЕ в день 25(ОН)D при выявлении дефицита витамина D (<20 нг/мл) [2,13,14].

Правильное обеспечение витамином D является действенным способом увеличить уровень данного витамина у беременных, особенно живущих в более высоких широтах (где меньше солнечного облучения) — Северной Европе, США и Канаде. В этих странах придерживаются диетических рекомендаций по приему масла из печени трески и обогащенных молочных продуктов [2,12,16].

Клинические исследования, посвященные изучению статуса витамина D на фоне только диетических модификаций, не проводились.

Механизм действия витамина D и его биологическая роль в репродуктивной системе женщины показаны в таблице 1.

В таблице 2 представлены данные о роли витамина D в регуляции репродуктивной функции.

Каково значение адекватного обеспечения кальцием и витамином D для плода? Потребность плода в кальции достигает своего максимума в третьем триместре, реализация этих потребностей происходит за счет удвоения концентрации свободного и связанного 1,25-дигидроксивитамина D у матери, что приводит к удвоению абсорбции кальция в кишечнике. Увеличение потребления и поглощения кальция приводит к заметному увеличению экскреции кальция в почках (абсорбционная гиперкальциурия) [2,11,13,14].

В поздних сроках беременности увеличивается резорбция костной ткани матери, о чем свидетельствует увеличение маркеров резорбции кости в сыворотке и моче. Это может указывать на то, что ресурсы кальция в скелете матери активно мобилизуются во время быстрого потребления кальция плодом. Стоит

отметить, что если женщина входит в беременность с низкой пиковой костной массой, то она находится в группе риска по развитию остеопороза [15,16].

Обмен кальция во время беременности регулируется фетоплацентарным комплексом, при этом выполняются две основные адаптивные цели. Одна из них заключается в том, чтобы обеспечить достаточный уровень кальция для минерализации скелета, а другая — поддерживать внеклеточный уровень кальция, который необходим для тканей плода (стабильности клеточной мембраны, свертывания крови, сердечных сокращений). Плод человека обычно накапливает 21 г кальция, а 80% этого кальция накапливается только в третьем триместре, что требует ежедневно 200 мг кальция [13,14,16].

Чтобы достичь необходимого количества кальция и регулировать его уровень, плод использует плаценту, почки, костную систему и кишечник матери. При этом фетоплацентарный комплекс функционирует относительно независимо от матери, при чем он способен минерализовать скелет плода и поддерживать нормальный кальций в крови даже при наличии значительной материнской гипокальциемии и дефицита витамина D. Большое значение имеет паратгормон-связанный протеин (PTH-related protein, PTHrP), являющийся основным регулятором транспорта плацентарного кальция, при этом и PTHrP, и PTH могут действовать на эмбриональную кость и почки для регулирования кальция в крови [15,16].

PTHrP продуцируется эмбриональными парацистовидными железами, скелетом плода, трофобластами, амнионом, хорионом, пуповиной. При этом уровень его в венах пуповины выше, чем в артериях пуповины, что свидетельствует о том, что именно плацента может быть важным источником системно циркулирующего PTHrP у плода. Все это свидетельствует о важности адекватного эмбрио- и хориогенеза, то есть об адекватном обеспечении кальцием и витамином D на этапе прекоцепционной профилактики и в ранних сроках беременности.

Таблица 3

Группы беременных, которым показаны преконцепционная профилактика и длительный прием витаминно-минеральных комплексов, содержащих кальций и витамин D

Вид патологии у беременной	Заболевание
Эндокринная патология	Сахарный диабет Послеоперационный гипотиреоз и гипопаратиреоз Поликистоз яичников и генитальный эндометриоз Длительный прием супрессивных доз левотироксина Аутоиммунный тиреоидит, сопровождающийся гипотиреозом Ожирение
Заболевания почек	Гломерулонефрит
Акушерская патология в анамнезе	Преждевременные роды Преэклампсия
Заболевания в детском возрасте, связанные с нарушением обмена кальция	Рахит Снижение плотности костной ткани

Стоит отметить, что в этот период, вследствие особенностей обмена, всасывание кальция в кишечнике затруднено, поэтому не вполне целесообразно рассчитывать только на диетарное поступление кальция с пищей, особенно у беременных групп высокого риска с наличием коморбидных состояний [2,6,7].

На отечественном рынке представлен витаминно-минеральный комплекс для беременных Элевит® Пронаталь, в состав которого входят витамин D3 — 500 МЕ, кальция пантотенат — 10 мг, кальций (в виде кальция аскорбата дигидрата, кальция пантотената, кальция гидрофосфата безводного) — 125 мг.

Учитывая особенности обмена кальция при беременности, необходимо рекомендовать прием комплекса Элевит® Пронаталь в течение трех месяцев преконцепционной подготовки, а также в период гестации до 14–16 недель, для профилактики дефектов нервной трубки и нарушений фолатного обмена. Также целесообразен прием препарата в третьем триместре беременности, когда потребность в кальции и регуляторе обмена витамине D наиболее высока.

Проведение целевой преконцепционной подготовки и длительный прием кальция и витамина D в составе комплекса Элевит® Пронаталь необходимы в группах беременных высокого риска, наиболее чувствитель-

ных к нарушению адекватного потребления кальция (табл. 3).

Выводы

1. Адекватное обеспечение кальцием и витамином D имеет особое значение во время беременности, так как их биологическая роль особо важна для профилактики нарушений течения беременности, перинатальных осложнений и развития ряда заболеваний ребенка в дальнейшей жизни (аутоиммунные заболевания, бронхиальная астма).

2. На сегодня считается, что необходим прием витамина D во время беременности для достижения общей концентрации 25(OH)D не менее 40 нг/мл — значения, при котором конверсия 25(OH)D в 1,25(OH)2D оптимальна и связана с меньшим риском развития заболеваний.

3. Прием витаминно-минерального комплекса Элевит® Пронаталь с достаточным содержанием кальция и витамина D необходим во время преконцепционной подготовки, а также в течение всей беременности, включая третий триместр, для защиты матери и плода, геномного импринтинга для плода с целью обеспечения ему физиологических условий развития, что является залогом долгосрочного здоровья в постнатальной жизни.

ЛИТЕРАТУРА

- Abrams SA. (2007). In utero physiology: role in nutrient delivery and fetal development for calcium, phosphorus, and vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 85:604–607.
- ACOG Committee Opinion. Vitamin D: screening and supplementation during pregnancy. (2011). *Obstet Gynecol.* 118:197–198.
- Agic A, Xu H, Altgassen C, Noack F, Wolfler MM, Diedrich K, Friedrich M et al. (2007). Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor, vitamin D 1 alpha-hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers. *Reprod Sci.* 14:486–497.
- Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. (2008). Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism.* 57:183–191.
- Aleyasin A, Hosseini MA, Mahdavi A, Safdarian L, Fallahi P, Mohajeri MR et al. (2011). Predictive value of the level of vitamin D in follicular fluid on

- the outcome of assisted reproductive technology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 159:132–137.
6. Anifandis GM, Dafopoulos K, Messini CI, Chalvatzas N, Liakos N, Pournaras S et al. (2010, Jul 28). Prognostic value of follicular fluid 25-OH vitamin D and glucose levels in the IVF outcome. *Reprod Biol Endocrinol.* 8:91. *Reprod Biol Endocrinol.* 8:91. [PMC free article] [PubMed]
 7. Ashwell M, Stone EM, Stolte H, Cashman KD, Macdonald H, Lanham-New S, Hiom S, Webb A, Fraser D. (2010). UK Food Standards Agency Workshop Report: an investigation of the relative contributions of diet and sunlight to vitamin D status. *Br J Nutr.* 104:603–611.
 8. Christakos S, Dhawan P, Benn B, Porta A, Hediger M, Oh GT, Jeung EB, Zhong Y, Ajibade D, Dhawan K, Joshi S. (2007). Vitamin D: molecular mechanism of action. *Ann NY Acad Sci.* 1116:340–348.
 9. Dror DK, King JC, Durand DJ, Allen LH. (2011). Association of modifiable and nonmodifiable factors with vitamin D status in pregnant women and neonates in Oakland, CA. *J Am Diet Assoc.* 111: 111–116.
 10. Haugen M, Brantsaeter AL, Trogstad L, Alexander J, Roth C, Magnus P, Meltzer HM. (2009). Vitamin D supplementation and reduced risk of pre-eclampsia in nulliparous women. *Epidemiology.* 20:720–726.
 11. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. (2012). Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 97:1153–1158.
 12. Holick MF. (2007). Vitamin D deficiency: review. *N Engl J Med.* 357:266–281.
 13. Hollis BW, Honson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. (2011). Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res.* 26:2341–2357. [PMC free article]
 14. IOM (Institute of Medicine) Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. (2011). Washington, DC: National Academies Press, Institute of Medicine.
 15. Kovacs CS. (2012). The role of vitamin D in pregnancy and lactation: insights from animal models and clinical studies. *Annu Rev Nutr.* Epub ahead of print.
 16. Ringrose JS, Paul-Jensen AM, Wilson M, Blanco L, Ward H, Wilson TN. (2011). Vitamin D and hypertension in pregnancy. *Clin Invest Med.* 34:147–154.
 17. Shi H, Norman AW, Okamura WH, Sen A, Zemel MB. (2001). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates human adipocyte metabolism via nongenomic action. *FASEB J.* 15:2751–2753.
 18. Soheilykhal S, Mojibian M, Rashidi M, Rahimi-Saghand S, Jafari F. (2010). Maternal vitamin D status in gestational diabetes mellitus. *Nutr Clin Pract.* 25:524–527.
 19. Somigliana E, Panina-Bordignon P, Murone S, Di Lucia P, Vercellini P, Vigano P. (2007). Vitamin D reserve is higher in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 22:2273–2278.
 20. Urrutia RP, Thorp JM. (2012). Vitamin D in pregnancy: current concepts. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 24:57–64.
 21. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. (2009). Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 161:575–582.
 22. Whitehouse A, Holt B, Serralha M, Holt P, Kusel M, Hart P. (2012). Maternal serum vitamin D levels during pregnancy and offspring neurocognitive development. *Pediatrics.* 129:485–493
 23. Yu CKH, Ertl R, Skyfta E, Akolekar R, Nicolaidis KH. (2013, Feb). Maternal serum vitamin D levels at 11–13 weeks of gestation and preeclampsia. *J Hum Hypertens.* 27(2):115–8.

Сведения об авторах:

Давыдова Юлия Владимировна — д.мед.н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ НАМН Украины имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Огородник Артем Александрович — к.мед.н., врач отделения экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ НАМН Украины имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Федько Р.М. — ГУ «ИПАГ НАМН Украины имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Тарнавская Анастасия Александровна — врач акушер-гинеколог отдела акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Кажмир Ю.Р. — ГУ «ИПАГ НАМН Украины имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 02.06.2018 г.; принята в печать 23.09.2018 г.