

Вивчення D-статусу вагітних з ускладненим гестаційним процесом

В.І. Пирогова, Н.І. Жемела

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

У статті представлений аналіз D-статусу вагітних із загрозою передчасних пологів і бактеріальним вагінозом (БВ). Установлено, що у переважній більшості вагітних виявляють нестачу вітаміну D. Для 60,3% вагітних із загрозою передчасних пологів характерний дефіцит вітаміну D ($14,60 \pm 3,14$ нг/мл), а для 13,8% пацієнток – важкий дефіцит вітаміну D ($7,16 \pm 1,40$ нг/мл). Доведено, що частота виявлення БВ у вагітних із загрозою передчасних пологів зростає з 9,1% у разі недостатності вітаміну D до 50,0% при вираженому D-дефіциті.

Ключові слова: вагітність, бактеріальний вагіноз, передчасні пологи, вітамін D, D-дефіцит.

Проблема дефіциту вітаміну D на сьогодні є надзвичайно актуальною, оскільки за результатами чисельних досліджень його нестача виявляється у половини населення світу. Згідно з сучасними уявленнями, дефіцит вітаміну D пов'язують з підвищенням ризику розвитку цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, інфаркту міокарда, різних форм раку, автоімунних і запальних захворювань, гестаційних ускладнень, підвищеним рівнем смертності. Це зумовлює зростання інтересу до кількісного оцінювання вітаміну D та розуміння механізмів взаємозв'язку нестачі вітаміну D з ускладненнями вагітності [7].

Одним з найбільш поширених захворювань жіночих статевих органів, які впливають на перебіг вагітності, є бактеріальний вагіноз (БВ). Частота виявлення БВ багато в чому залежить від контингенту обстежуваних жінок, складаючи 17–19% серед пацієнток служб планування сім'ї, 15–37% серед вагітних і 61–87% серед пацієнток з патологічними виділеннями [3]. Вагітність розглядають як фактор ризику розвитку БВ, оскільки в умовах зміни загального та місцевого імунітету під впливом переважання гестагенів підвищується секреція слизу, змінюється рівень рН у бік лужної реакції, що призводить до зміни мікробного середовища піхви. За даними епідеміологічних досліджень, поширеність БВ серед вагітних різних країн світу коливається від 10% до 40% [11]. При БВ зростає ризик спонтанних абортів, передчасних пологів, передчасного розриву навколоплодових оболонок, хоріоамніоніту, народження дітей з низькою масою тіла, внутрішньоутробного інфікування плода. Тільки в США популяційний ризик передчасних пологів у зв'язку з БВ становить 30% [11].

Вагінальна мікрофлора є індикатором стану здоров'я жінки, представляючи собою динамічну систему, яка реагує на зміни гормонального та імунного статусу при різних патологічних станах. В останні роки сформоване уявлення про вітамін D як про D-гормон, що забезпечує ефекти на геномному і негеномному рівні [4]. Активні метаболіти вітаміну D виявляють плейотропну дію на численні фізіологічні процеси, в тому числі й на активність захисних неспецифічних і адаптивних механізмів [4, 7]. Відкриття рецепторів кальцитріолу у багатьох клітинах імунної системи, а також здатність фагоцитів до продукції $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (кальцитріолу) є доказом участі вітаміну D у функціонуванні

імунної системи. При взаємодії кальцитріолу з вітамін-D-рецепторами відбувається стимуляція експресії генів антимікробних пептидів. Саме тому адекватне забезпечення організму вітаміном D відіграє важливу роль в запобіганні мікробній інвазії. Дослідження останніх років свідчать, що в клітинах вогнища запалення виявляється локальне підвищення концентрації активних метаболітів вітаміну D, яке має виражений захисний характер. Отримані дані, згідно з якими при рівні $25(\text{OH})\text{D}$ у сироватці крові вище 30 нг/мл гострі респіраторні захворювання верхніх дихальних шляхів зустрічаються вірогідно рідше, ніж при значеннях $25(\text{OH})\text{D}$ нижче за 10 нг/мл.

Під час вагітності, особливо при ускладненнях її перебігу, за даними низки досліджень виявляються значущі зміни метаболізму вітаміну D [6].

Найбільш інформативним показником для оцінювання статусу вітаміну D в організмі є визначення вмісту його активного метаболіту – кальцидіолу – $25(\text{OH})\text{D}$ у сироватці крові [7, 10]. Достатнім рівнем вітаміну D вважається вміст $25(\text{OH})\text{D}$ у сироватці крові 30–50 нг/мл; недостатнім – 29–20 нг/мл; дефіцитним – нижче за 12 нг/мл, за іншими даними дефіцит вітаміну D – це стан, за якого рівень концентрації $25(\text{OH})\text{D}$ становить менше ніж 30 нг/мл, а вираженим дефіцитом вважається рівень вітаміну D у сироватці крові менше за 10 нг/мл [2, 10]. Багато європейських експертів поділяють думку, що при рівні $25(\text{OH})\text{D}$ нижче за 20 нг/мл слід констатувати дефіцитний D-статус [5].

Американська асоціація педіатрів (2008) [9] і асоціація ендокринологів США (2011) [10] рекомендують визначати концентрацію $25(\text{OH})\text{D}$ у сироватці крові всім вагітним з огляду на роль вітаміну D у забезпеченні нормального гестаційного процесу та розвитку плода.

Мета дослідження: вивчення D-статусу вагітних із загрозою переривання вагітності та БВ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням знаходилось 58 вагітних у віці від 19 до 43 років (середній вік $26,2 \pm 4,3$ року), які в терміні гестації 30–34 тиж вагітності були госпіталізовані у зв'язку із загрозою передчасних пологів (основна група) та 15 вагітних в аналогічному терміні гестації з неускладненим перебігом вагітності (середній вік $28,3 \pm 6,2$ року) (контрольна група).

Клініко-лабораторне обстеження проводили під час першого звернення і в динаміці спостереження відповідно до клінічних протоколів та наказів МОЗ України рутинними методами. На кожну вагітну, яка перебувала під нашим спостереженням, було заповнено спеціально розроблену карту, в яку включали дані загального та акушерсько-гінекологічного анамнезу, перебігу даної вагітності, результати клініко-лабораторних і функціональних досліджень, схеми лікування загрози невиношування, інформацію про перебіг пологів та стан новонародженого.

Ультразвукове дослідження (УЗД) проводили за допомогою ультразвукової діагностичної системи HDI 5000 Sono CT (Philips Ultrasound, США). Ехографію виконували

за стандартною методикою в режимі реального часу з використанням конвексного трансабдомінального (2–5 МГц) і трансвагінального (5–9 МГц) датчиків. Критеріями загрози переривання вагітності при УЗД вважали вкорочення шийки матки в середньому до 20 мм, клінічними – підвищений тонус матки, наявність больового синдрому та структурні зміни шийки матки при внутрішньому дослідженні.

Рівень 25(OH)D у венозній крові пацієнок визначали імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) на аналізаторі Cobas 6000 (тест-системи Roche Diagnostics, Швейцарія). Ураховуючи географічне розташування Львівського регіону, при оцінюванні D-статусу вагітних ми орієнтувалися на рекомендації експертів Центральної Європи, згідно з якими за норму приймали рівень 25(OH)D 30–50 нг/мл, недостатність – 20–29 нг/мл, D-дефіцит – 19 нг/мл і менше в сироватці крові [5]. Вивчення D-статусу вагітних проводили в однакові періоди року для нівелювання сезонних змін D-статусу організму.

Вивчення біоценозу піхви включало визначення рН вагінальних виділень індикаторними тест-смужками за еталонною шкалою; діагностику БВ відповідно до критеріїв R. Ansel; кількісне та якісне оцінювання нормальної та умовно-патогенної флори методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) «в режимі реального часу» (технологія Фемофлор 16).

Статистичне оброблення даних проводили в програмах Microsoft Excel, Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для репродуктивного анамнезу вагітних основної групи характерними були наявність високої частоти запальних процесів нижнього відділу генітального тракту (22–37,9%) (кольпіт, патологія шийки матки), перенесених до даної вагітності; загроза переривання і втрати вагітності в різні терміни гестації у 11 (36,7%) з 30 повторновагітних жінок. Серед 28 першовагітних жінок у 8 (28,6%) дана госпіталізація у зв'язку із загрозою невиношування за період вагітності була повторною.

До моменту госпіталізації в стаціонар регулярно, з моменту встановлення факту вагітності, вживали полівітаміно-мінеральні комплекси (вітрум пренатал форте, прегнавіт) 19 (32,8%) вагітних основної групи і 8 (53,3%) – групи контролю.

Зі скаргами на періодичний переймоподібний біль внизу живота (за відсутності регулярної пологової діяльності) в стаціонар поступили 38 (65,5%) жінок основної групи, на слизово-кров'янисті виділення з піхви скаржилися 12 (20,7%) вагітних. При трансвагінальному УЗД на амбулаторному етапі у 8 (13,8%) вагітних виявлено вкорочення шийки матки в середньому до 25,4±0,6 мм (при 39,4±0,5 мм у контрольній групі, $p<0,05$) з розширенням внутрішнього вічка каналу шийки матки до 5,6±0,6 мм лійкоподібної форми, що є абсолютним підтвердженням загрози передчасних пологів.

Аналіз рівня 25(OH)D у сироватці крові вагітних із загрозою передчасних пологів (основна група) показав, що у більшій частині обстежених (35 – 60,3%) спостерігається дефіцит вітаміну D (14,60±3,14 нг/мл), а у 8 (13,8%) пацієнок виявлено важкий дефіцит вітаміну D (7,16±1,40 нг/мл) ($p<0,05$). Недостатність 25(OH)D (20,32±0,57 нг/мл) виявлена у 11 (18,97%) вагітних основної групи і лише у 4 (6,9%) вагітних спостерігався нормальний рівень вітаміну D (30,69±0,41 нг/мл).

Серед пацієнок контрольної групи в жодному випадку не виявлено нормального D-статусу, переважав дефіцит вітаміну D – у 40,0% вагітних (13,58±1,06 нг/мл), недостатність D-статусу (21,77±3,13 нг/мл) мала місце у 35,0%, а важкий дефіцит (6,36±0,85 нг/мл) – у 25,0% пацієнок.

Отримані дані узгоджуються з результатами вивчення рівня вітаміну D у жителів України, згідно з якими тільки 4,6% мають рівень 25(OH)D у межах норми, у 13,6% відзначається недостатність D-статусу, а у 81,8% – дефіцит вітаміну D, при цьому важка форма дефіциту вітаміну D (рівень 25(OH)D нижче за 10 нг/мл) зустрічається у 37,3% обстежених [2].

БВ був діагностований у 21 вагітної – у 19 (32,8%) жінок основної групи і у 2 (13,3%) – контрольної групи ($p<0,05$). Привертає увагу той факт, що серед пацієнок основної групи з БВ переважали пацієнтки з вираженим дефіцитом вітаміну D (11,78±2,96 нг/мл) ($p<0,01$ по відношенню до вагітних основної групи з дефіцитом вітаміну D).

У даний час отримані докази того, що 1,25(OH)2D регулює ефективність імунної відповіді і має протизапальну дію. Ураховуючи отримані дані, можна припускати, що дефіцит вітаміну D може бути додатковим неklasичним фактором ризику розвитку дисбактеріозу слизових оболонок генітального тракту.

Аналіз розподілу D-статусу свідчить, що при рівні 25(OH)D 20–29 нг/мл БВ не був виявлений в жодному випадку спостережень; при рівні 25(OH)D від 19 до 10 нг/мл БВ був діагностований у 71,4% випадків. Частота БВ серед вагітних основної групи з дефіцитом 25(OH)D склала 14 (40,0%) випадків, а серед пацієнок з рівнем 25(OH)D менше за 10 нг/мл – 50,0%, тоді як серед вагітних з концентрацією 25(OH)D у сироватці крові більше за 20 нг/мл – 9,1% ($p<0,01$).

Цілком імовірно, що антимікробна активність вітаміну D опосередкована його здатністю індукувати експресію антимікробних пептидів – HBD-2 і кателіцидину (LL-37) [1]. Терапія, орієнтована на вітамін D, може сприяти розробленню нових методів лікування і профілактики інфекцій в якості основної або ад'ювантної терапії вірусних, бактеріальних і грибкових інфекцій, при цьому вітамін D є недорогим варіантом профілактичного та терапевтичного лікування.

ВИСНОВКИ

1. У 40,0% вагітних з неускладненим перебігом гестаційного процесу у III триместрі вагітності, незважаючи на періодичне вживання полівітаміно-мінеральних комплексів, що містять вітамін D у вигляді холекальциферолу в кількості 400 МО (10 мкг) переважає дефіцит вітаміну D (13,58±1,06 нг/мл), недостатність D-статусу (21,77±3,13 нг/мл) має місце у 35,0% випадків.

2. Для репродуктивного анамнезу вагітних з дефіцитом вітаміну D характерні часті запальні процеси слизових оболонок генітального тракту, обтяжений репродуктивний анамнез.

3. Для більшій частини вагітних із загрозою передчасних пологів (60,3%) характерний дефіцит вітаміну D (14,60±3,14 нг/мл), а у 13,8% пацієнок виявляється важкий дефіцит вітаміну D (7,16±1,40 нг/мл).

4. При дефіциті вітаміну D частота виявлення бактеріального вагінозу у вагітних із загрозою передчасних пологів зростає з 9,1% в разі недостатності вітаміну D до 50,0% при вираженому D-дефіциті.

Проблему низького статусу вітаміну D вагітних у контексті розвитку ускладнень гестаційного процесу слід розглядати як серйозну проблему, що вимагає подальшого вивчення і розроблення алгоритмів обстеження і лікування. Своєчасний скринінг та ліквідація дефіциту вітаміну D дозволять знизити ризик розвитку деяких порушень гестаційного процесу та попередити виникнення захворювань новонароджених, пов'язаних із дефіцитом вітаміну D в майбутньому.

Изучение D-статуса беременных с осложненным гестационным процессом
В.И. Пирогова, Н.И. Жемела

В статье представлен анализ D-статуса беременных с угрозой преждевременных родов и бактериальным вагинозом (БВ). Установлено, что у подавляющего большинства беременных выявляют недостаточность витамина D. Для 60,3% беременных с угрозой преждевременных родов характерен дефицит витамина D ($14,60 \pm 3,14$ нг/мл), а для 13,8% пациенток – тяжелый дефицит витамина D ($7,16 \pm 1,40$ нг/мл). Доказано, что частота обнаружения БВ у беременных с угрозой преждевременных родов возрастает с 9,1% при недостаточности витамина D до 50,0% при выраженном D-дефиците.

Ключевые слова: беременность, бактериальный вагиноз, преждевременные роды, витамин D, D-дефицит.

Study of D-status of pregnant women with complicated gestation process
V.I. Pyrohowa, N.I.Zhemela

The paper presents an analysis of the D-status of pregnant women with threatened preterm labor and bacterial vaginosis. It was found that the vast majority of pregnant women revealed a lack of vitamin D. For 60.3% of pregnant women with threatened preterm labor is characterized by a deficiency of vitamin D ($14,60 \pm 3,14$ ng/ml), while 13.8% of patients have a severe deficiency of vitamin D ($7,16 \pm 1,40$ ng/ml). It is proved that the detection rate of BV in pregnant women with threatened preterm labor increases from 9.1% for vitamin D deficiency to 50.0% when expressed D-deficiency.

Key words: pregnancy, bacterial vaginosis, preterm birth, vitamin D, D-deficiency.

Сведения об авторах

Пирогова Вера Ивановна – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: pyroh@mail.lviv.ua

Жемела Наталья Игоревна – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абатуров А.Е. Витамин-D-зависимая продукция антимикробных пептидов / А.Е. Абатуров // *Клінічні лекції*. – 2012. – № 1 (36). – С. 105–111.
2. Поворознюк В.В. Дефіцит вітаміну D у населення України та фактори ризику його розвитку / В.В. Поворознюк, Н.І. Балацька // *Боль. Суставы. Позвоночник*. – 2012. – Т. 4 (08). – С. 24–29.
3. Савичева А.М. Бактериальный вагиноз и беременность (обзор литературы) / А.М. Савичева, Е.В. Шипицына // *Гинекология*. – 2008. – Т. 14, № 3. – С. 38–43.
4. Шилин Д.Е. Витамин-гормон D в

- клинике XXI столетия: плейотропные эффекты и лабораторная оценка (лекция) // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2010. – № 12. – С. 17–23.
5. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency / P. Pudowski [et al.] // *Endokrynologia Polska*, 2013.
6. Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes / A. Lapillonne //

- Med. Hypotheses. – 2010. – Vol. 74 (1). – P. 71–75.
7. Holick M.F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application / M.F. Holick // *Ann. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 19 (2). – P. 73–78.
8. Bodnar L.M. Maternal Vitamin D Deficiency Is Associated with Bacterial Vaginosis in the First Trimester of Pregnancy / L.M. Bodnar, M.A. Krohn, H.N. Simhan // *J. Nutrition*. – 2012. – Vol. 8. – P. 1157–1161.
9. Wagner C.L. Prevention of ricks and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents / C.L. Wagner, F.R. Greer // *Pediatrics*. – 2008. – Vol. 122, № 5. – P. 1142–1152.
10. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96, № 7. – P. 1911–1930.
11. Verstraelen H. Cutting edge: the vaginal microflora and bacterial vaginosis / H. Verstraelen // *Acad. Geneesk. Belg.* – 2008. – Vol. 3. – P. 147–174.

Статья поступила в редакцию 17.02.2015