

Оценка влияния уровня витамина D на течение беременности I триместра

И.В. Ковалева¹, drkovaleva@mail.ru

М.О. Баклейчева², <https://orcid.org/0000-0002-0103-8583>, bakleicheva@gmail.com

О.Н. Беспалова², <https://orcid.org/0000-0002-6542-5953>, shiggerra@mail.ru

¹ АВА-ПЕТЕР; 197372, Россия, Санкт-Петербург, ул. Ильюшина, д. 4/1

² Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

Резюме

Введение. Течение физиологической беременности обеспечивается множеством взаимодополняющих факторов. Так, недостаточность в одном из звеньев метаболической сети способствует развитию дисбаланса в работе всего организма, обеспечивающего рост и развитие эмбриона с первых дней гестации. Доказано, что витамин D может выступать в качестве иммунного регулятора во время имплантации, оказывая протективное действие при пролонгировании беременности.

Цель исследования. Оценить особенности течения беременности у пациенток с различным уровнем витамина D в крови в I триместре.

Материалы и методы. Было проведено проспективное многоцентровое рандомизированное исследование в Северо-Западном регионе РФ среди 88 беременных I триместра гестации (до 13 нед.). Все пациентки были разделены на 3 группы в зависимости от уровня витамина D в плазме крови: 1-я группа – 14 беременных с дефицитом 25(OH)D < 10 нг/мл; 2-я группа – 62 пациентки от 10 до 30 нг/мл; 3-я группа – 12 беременных при содержании витамина D > 30 нг/мл.

Результаты. В 1-й группе у 86% пациенток с выраженным дефицитом витамина D диагностирован угрожающий выкидыш, что достоверно выше по сравнению с 3-й группой (85,7% и 33,3%, $\chi^2 = 7,490$, $p = 0,007$). При этом ретрохориальная гематома в 1-й группе встречалась в 3,5 раза чаще по сравнению с 3-й группой (57,1% и 16,67% соответственно, $\chi^2 = 4,473$, $p = 0,035$). В последующем каждая 4-я женщина из группы с дефицитом витамина D родила раньше положенного срока, чего не наблюдалось среди пациенток 3-й группы (25%, 0%, $\chi^2 = 1,231$, $p = 0,268$).

Выводы. Назначение заместительной витаминотерапии холекальциферолом в составе комплексной сохраняющей терапии при угрожающем выкидыше с последующим контролем за его уровнем в крови и при отклонении от нормальных показателей способствует благоприятному течению беременности и улучшению перинатальных исходов.

Ключевые слова: витамин D, рецептор витамина D, беременность, угрожающий выкидыш, трофобласт

Для цитирования: Ковалева И.В., Баклейчева М.О., Беспалова О.Н. Оценка влияния уровня витамина D на течение беременности I триместра. *Медицинский совет.* 2021;(21-2):131–137. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-131-137>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assessment of the vitamin D levels effect on the course of the first trimester of pregnancy

Irina V. Kovaleva¹, drkovaleva@mail.ru

Margarita O. Bakleicheva², <https://orcid.org/0000-0002-0103-8583>, bakleicheva@gmail.com

Olesya N. Beshpalova², <https://orcid.org/0000-0002-6542-5953>, shiggerra@mail.ru

¹ AVA-PETER; 4/1, Ilyushin St., St Petersburg, 197372, Russia

² Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; 3, Mendeleyevskaya Line, St Petersburg, 199034, Russia

Abstract

Introduction. The course of physiological pregnancy is provided by many complementary factors. Thus, a deficiency in one of the links of the metabolic network contributes to the development of an imbalance in the work of the whole organism, which ensures the growth and development of the embryo from the first days of gestation. It has been proven that vitamin D can act as an immune regulator during implantation, providing a protective effect in whole period of pregnancy.

Aim. The aim of this study is assessed the features of the course of pregnancy in patients with different levels of vitamin D in the blood in the first trimester.

Materials and methods. A prospective multicenter randomized study was conducted in the North-West region of the Russian Federation among 88 pregnant women in the first trimester of gestation (up to 13 weeks). All patients were divided into 3 groups depending on the initial level of vitamin D (group 1–14 women with a 25(OH)D < 10 ng/ml, group 2–62 pregnant women from 10 to 30ng/ml, group 3–12 pregnant women with a vitamin D content > 30 ng/ml).

Results. In group 1.86% of patients with severe vitamin D deficiency were diagnosed with threatened miscarriage, which is significantly higher than in group 3 (85.7% and 33.3%, $\chi^2 = 7.490$, $p = 0.007$). At the same time, retrochorial hematoma in group

1 occurred 3.5 times more often than in group 3 (57.1% and 16.67%, respectively, $\chi^2 = 4.473$, $p = 0.035$). Subsequently, every 4th woman from the group with vitamin D deficiency gave birth earlier than expected, which was not observed among patients from group 3 (25%, 0%, $\chi^2 = 1.231$, $p = 0.268$).

Conclusion. Prescribing cholecalciferol vitamin replacement therapy as part of complex preserving therapy for threatening miscarriage, followed by monitoring its blood level and deviating from normal parameters, contributing to a favorable course of pregnancy and improving perinatal outcomes.

Keywords: Vitamin D, vitamin D receptor, pregnancy, threatening miscarriage, trophoblast

For citation: Kovaleva I.V., Bakleicheva M.O., Bepalova O.N. Assessment of the vitamin D levels effect on the course of the first trimester of pregnancy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-2):131–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-131-137>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Физиологическое течение I триместра беременности зависит от множества факторов внешней и внутренней среды. Только при совокупности основных паттернов – генетической состоятельности эмбриона с его иммунологической толерантностью, оптимальным балансом гормонов при чувствительных к ним рецепторах, с нормальной архитектурой матки возможно наступление беременности и ее успешное пролонгирование. Недостаточность одного из перечисленных факторов может приводить к сбою в работе системы «мать – плацента – плод», что определяет течение беременности и может способствовать развитию различных акушерских осложнений, таких как преждевременное прерывание беременности на любом сроке гестации, преэклампсия, плацентарная недостаточность, задержка роста плода (ЗРП), антенатальная гибель плода.

На протяжении всего I триместра гестации закладываются основы «сотрудничества» между двумя организмами. Так, взаимодействие между клетками плода и матери создает уникальную «трофическую» среду, при этом особая роль отведена ее витаминному и микронутриентному составу, который определяет адекватную работу всех метаболических процессов сразу в двух организмах: рост и правильное развитие эмбриона в матке и защиту здоровья беременной и плода от повреждающих действий экзогенных и эндогенных факторов.

Общепринятым индикатором внутреннего микронутриентного состава среды является витамин D, который через свое комплексное многофакторное действие благотворно влияет на метаболические и иммунные процессы в организме матери [1, 2]. В ранние сроки беременности трофобласт одновременно производит и отвечает на воздействие витамина D, который оказывает местную противовоспалительную реакцию и параллельно индуцирует рост децидуальной ткани для успешной беременности [3]. Есть данные, которые показывают, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ регулирует выделение и секрецию хорионического гонадотропина человека в синцитиотрофобласте и увеличивает плацентарное производство половых стероидов. Оказалось, что кальцитриол способствует транспорту кальция в плаценту, стимулирует выделение плацентарного лактогена, а также регулирует экспрессию *HOXA10* (ген, определяющий развитие половых органов) в стромальных клетках

эндометрия человека [4]. Экспрессия *HOXA10* имеет определенное значение для развития эндометрия и позволяет улучшить восприимчивость к имплантации. В совокупности данные свидетельствуют о том, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ помогает имплантировать и поддерживает нормальную беременность, поддерживает рост плода посредством доставки кальция, контролирует секрецию нескольких важных гормонов плаценты и ограничивает производство провоспалительных цитокинов [5, 6].

Доказано, что плацента образует физический и функциональный барьер между материнским и плодовым кровотоками. Внутри системы «мать – плацента – плод» $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ может играть аутокринную, паракринную и эндокринную роль в регулировании иммунной защиты, инвазии трофобласта, в обмене питательных веществ и газов, гемопозе, производстве гормонов, росте и развитии плода [7–9]. Иммуносупрессивные эффекты витамина D во время беременности, и в частности во время имплантации, были постулированы много лет назад и могут способствовать предотвращению материнского иммунного ответа против эмбриона, несущего отцовские гены [10, 11]. Следовательно, во время беременности децидуальный синтез витамина D может модулировать uNK-клетки, DC, макрофаги и T-клетки, что приводит к иммунной толерантности. Так, витамин D ингибирует цитокины Th1, одновременно стимулируя цитокины Th2, поэтому он может способствовать процессу имплантации [12, 13].

Проблема угрожающего выкидыша актуальна, однако стандартные подходы к диагностике и лечению данной патологии не привели к уменьшению ее частоты. Роль витамина D в прерывании беременности широко обсуждается, однако не существует ни одного исследования, демонстрирующего его влияние на развитие данной акушерской патологии.

Цель работы – оценить особенности течения беременности у пациенток с различным уровнем витамина D в крови в I триместре.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное рандомизированное исследование 88 женщин в I триместре беременности (до 13 нед.) на базе клиники «Скандинавия» и ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» г. Санкт-Петербурга в период

с 2018 по 2020 г. Всем пациенткам определялся уровень витамина D в плазме крови.

Образцы крови у беременных забирали из локтевой вены по стандартной методике в пластиковую вакуумную пробирку (тип пробирки «Vecton Dickenson», США, объем 9 мл) в утренние часы натощак и доставляли в лабораторию. Сыворотку отделяли центрифугированием при 1 000 оборотах в минуту в течение 10 мин, помещали в пластиковые пробирки для микропроб однократного применения 1,5 см³ и хранили при температуре -25 °С вплоть до момента исследования. Для количественного определения уровня 25(OH)D применяли хемилюминесцентный метод с использованием наборов и калибраторов фирмы Roche Diagnostics (Германия) для анализатора Architect 2000 (США).

Критериями включения являлись: беременные от 20 до 44 лет I триместра гестации (до 13 нед.) с исследованным уровнем витамина D в плазме крови; одноплодная беременность; ИМТ ≤ 30 кг/м²; подписание пациенткой информированного согласия на включение в группу исследования. Из исследования были исключены пациентки с многоплодной беременностью, тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями матери, являющимися противопоказанием для пролонгирования беременности (врожденные или приобретенные пороки клапанного аппарата сердца, гипертоническая болезнь II ст. и более, хронические заболевания в стадии обострения).

Все пациентки были разделены на три группы в зависимости от уровня витамина D (25(OH)D):

- 1-я группа (n = 14) – беременные с выраженным дефицитом при концентрации 25(OH)D в плазме крови < 10 нг/мл.
- 2-я группа (n = 62) – беременные с недостаточностью витамина D от 10 до 30 нг/мл.
- 3-я группа (n = 12) – беременные с уровнем витамина D > 30 нг/мл.

Полученные данные оценивались методами вариационной статистики с использованием пакета программ Microsoft Excel (2010).

Для вычисления и сравнения средних величин цифровых данных, а также для оценки достоверности полученных результатов пользовались методами оценки разности между долями, анализом средних тенденций (t-критерий Стьюдента). Для выявления взаимосвязи между количественными показателями вычислялся непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой гипотезы принимали равным вероятности не менее 95% ($p < 0,05$). Статистический анализ заключался в сравнении двух выборок по одному признаку (при его наличии или отсутствии).

Для анализа повторных (зависимых) количественных показателей, распределение которых отличается от нормального, применялся непараметрический критерий парных сравнений Хи-квадрата.

Составление таблиц, графиков и диаграмм проводили на персональном компьютере с помощью программного пакета «Microsoft Office 2010» и SPSS Statistics 26.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно классификации МКБ-10 диагноз недостаточности витамина D (E55) устанавливается у пациенток с уровнями 25(OH)D менее 30 нг/мл.

Среди обследованных беременных Северо-Западного региона в I триместре только у 13,6% уровень витамина D был нормальным (30–100 нг/мл). У 86,4% беременных была диагностирована его недостаточность. При этом выраженный дефицит встречался у 15,9% пациенток.

В зависимости от уровня витамина D все пациентки были разделены на три группы. Средние значения уровня 25(OH)D в каждой группе составил: 1-я группа – $7,6 \pm 2,1$ нг/мл (от 3 до 10 нг/мл), 2-я – $19,9 \pm 5,3$ нг/мл (от 11,9 до 28 нг/мл), 3-я – $43,6 \pm 8,5$ нг/мл (от 33 до 68 нг/мл) ($p < 0,001$).

Пациентки 3 групп были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, гинекологическому анамнезу, паритету беременности и родов.

При этом диагноз «бесплодие» у пациенток с дефицитом 25(OH)D был достоверно в 4 раза чаще, чем у женщин с его нормальным уровнем (66,7% и 16,7% соответственно, $\chi^2 = 4,473$, $p = 0,035$). Также в группе с выраженным дефицитом витамина D у пациенток в 3 раза чаще в анамнезе было привычное невынашивание беременности (ПНБ) по сравнению с группой 2 (14,3% и 4,8% соответственно).

Нарушение функции щитовидной железы (субклинический гипотиреоз/гипотиреоз и/или аутоиммунный тиреоидит) встречалось у каждой второй женщины из группы с дефицитом витамина D, что достоверно отличалось от группы 3 (50% и 0%, $\chi^2 = 8,211$, $p_{1-3} = 0,005$). Все показатели крови и системы гемостаза в I триместре не отличались среди всех групп (табл. 2).

Среди осложнений беременности в I триместре в группе с дефицитом витамина D на первом месте в 86% выявлена угроза ее прерывания, что имело статистически значимые отличия от группы 3 с нормальным уровнем витамина D (85,7% и 33,3%, $\chi^2 = 7,490$, $p = 0,007$). Другие осложнения I триместра (рвота беременных, анемия беременных легкой степени, антифосфолипидный синдром, бессимптомная бактериурия и ОРВИ) наблюдались в единичных случаях.

При анализе течения угрожающего выкидыша среди пациенток с разными уровнями витамина D были выявлены особенности. У пациенток с угрожающим выкидышем и недостаточностью 25(OH)D при ультразвуковом исследо-

- Таблица 1. Классификация уровней 25(OH)D
- Table 1. 25(OH)D level classification

Классификация	Уровень 25(OH)D в крови, нг/мл
Выраженный дефицит витамина D	<10 нг/мл (<25 нмоль/л)
Дефицит витамина D	<20 нг/мл (<50 нмоль/л)
Недостаточность витамина D	≥ 20 и <30 нг/мл (≥ 50 и <75 нмоль/л)
Адекватные уровни витамина D	≥ 30 нг/мл (≥ 75 нмоль/л)*
Уровни с возможным проявлением токсичности витамина D	>150 нг/мл (>375 нмоль/л)

* Рекомендуемый референсный интервал для лабораторий – 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л). Рекомендуемые целевые значения 25(OH)D при коррекции дефицита витамина D – 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л).

● **Таблица 2.** Характеристика пациенток исследуемых групп
 ● **Table 2.** Characteristics of patients in the study groups

Параметры	Группа 1 (n = 14) 25(ОН)D ≤ 10 нг/мл	Группа 2 (n = 62) 25(ОН)D – 10–30 нг/мл	Группа 3 (n = 12) 25(ОН)D ≥ 30 нг/мл	Статистическая достоверность	
Характеристика групп					
Возраст (годы), (SD)	35,6 ± 6,1	33,3 ± 4,3	32,0 ± 5,2	t-st = 1,56	p ₁₋₃ > 0,05
ИМТ (кг/м ²), (SD)	22,9 ± 2,8	22,5 ± 4,4	21,3 ± 2,3	t-s t = 1,51	p ₁₋₃ > 0,05
Самостоятельная беременность (%)	42,8% (6)	64,5% (40)	66,7% (8)	χ ² = 1,474	p ₁₋₃ = 0,225
Анамнез					
Первобеременные (%)	35,7% (5)	35,4% (22)	50% (6)	χ ² = 1,750	p ₁₋₂ = 0,186
Бесплодие в анамнезе (%)	66,7% (8)	37,1% (23)	16,7% (2)	χ ² = 4,473	p ₁₋₃ = 0,035
Неразвивающаяся беременность в анамнезе (%)	14,3% (2)	22,5% (14)	16,7% (2)	χ ² = 0,473	p ₁₋₂ = 0,492
Аборты в анамнезе (%)	35,7% (5)	16,1% (10)	8,33% (1)	χ ² = 2,729	p ₁₋₃ = 0,099
Привычное невынашивание беременности (%)	14,3% (2)	4,8% (3)	8,33% (1)	χ ² = 1,658	p ₁₋₂ = 0,198
Количество абортос в анамнезе (%)	50% (7)	35,4% (22)	16,67% (2)	χ ² = 3,172	p ₁₋₃ = 0,075
Полип эндометрия в анамнезе (%)	28,57% (4)	19,4% (12)	8,33% (1)	χ ² = 1,704	p ₁₋₃ = 0,192
Хронический эндометрит в анамнезе (%)	14,28% (2)	4,8% (3)	25% (3)	χ ² = 5,485	p ₂₋₃ = 0,020
НГЭ (%)	21,42% (3)	11,3% (7)	25% (3)	χ ² = 1,617	p ₁₋₂ = 0,204
АИТ (%)	35,7% (5)	19,4% (12)	8,3% (1)	χ ² = 5,306	p ₁₋₃ = 0,022
Гипотиреоз (%)	14,28% (2)	8,1% (5)	0%	χ ² = 1,857	p ₁₋₃ = 0,173
Течение I триместра беременности					
Угрожающий выкидыш (%)	85,7% (12)	69,3% (43)	33,3% (4)	χ ² = 7,490	p ₁₋₃ = 0,007
Рвота беременных (%)	21,42% (3)	11,3% (7)	16,67% (2)		p ₁₋₃ > 0,05
Анемия беременных легкой степени (%)	7,14% (1)	8,1% (5)	25% (3)		p ₁₋₃ > 0,05
АФС (%)	0%	0%	8,33% (1)		p ₁₋₃ > 0,05
Бессимптомная бактериурия (%)	14,28% (2)	17,7% (11)	0%	χ ² = 2,501	p ₁₋₃ = 0,114
ОРВИ (%)	21,42% (3)	11,3% (7)	8,33% (1)	χ ² = 0,851	p ₁₋₃ = 0,357
Биохимические показатели крови					
Уровень гомоцистеина (SD)	5,2 ± 1,7	5,9 ± 1,6	5,8 ± 1,1	t-st = 1,56	p ₁₋₃ = 0,225
Исходный уровень витамина D (нг/мл)	7,6 ± 2,1	19,9 ± 5,3	43,6 ± 8,5		p ₁₋₃ < 0,001
Уровень гемоглобина в крови (SD)	118,3 ± 10,2	123,9 ± 9,6	119,2 ± 10,1	t-st = 1,43	p ₁₋₃ > 0,05
Ферритин (SD)	40,2 ± 21,7	51,6 ± 35,6	26,6 ± 17,9	t-st = 2,58	p ₂₋₃ = 0,012
Число тромбоцитов, *10 ⁹ (SD)	261,9 ± 46,9	248,9 ± 47,4	271,3 ± 51,5	t-st = 1,50	p ₂₋₃ > 0,05
Д-димер (SD)	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,3	0,3 ± 0,1	t-st = 1,33	p ₁₋₃ > 0,05
Фибриноген (SD)	3,6 ± 1,1	3,3 ± 0,7	3,9 ± 1,1	t-st = 1,68	p ₂₋₃ > 0,05
Протромбиновый индекс по Квику, % (SD)	103,4 ± 20,7	100,4 ± 12,8	117,2 ± 8,3	t-st = 1,87	p ₂₋₃ > 0,05
МНО (SD)	1,1 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,9 ± 0,1	t-st = 1,08	p ₁₋₃ > 0,05
АПТВ (с) (SD)	31,4 ± 4,8	27,8 ± 8,7	27,2 ± 2,3	t-st = 1,45	p ₁₋₃ > 0,05

Примечание. SD – стандартное отклонение.

● **Таблица 3.** Характеристика пациенток исследуемых групп с угрожающим выкидышем
 ● **Table 3.** Characteristics of patients with threatened miscarriage in the study groups

	Группа 1 (n = 12)	Группа 2 (n = 43)	Группа 3 (n = 4)	Статистическая достоверность	
	25(ОН)D ≤ 10 нг/мл	25(ОН)D – 10–30 нг/мл	25(ОН)D ≥ 30 нг/мл		
Беременные с тонусом матки (%)	58,3% (7)	67,4% (29)	25% (1)	$\chi^2_{2-3} = 2,855$	$p_{2-3} = 0,092$
Беременные с тонусом матки (%)	65,5% (36)		25% (1)	$\chi^2_{1+2/3} = 2,610$	$p_{1+2/3} = 0,107$
Беременные с ретрохориальной гематомой (% от общего количества)	57,1% (8)	41,9% (26)	16,67% (2)	$\chi^2 = 5,600$	$p_{1-3} = 0,018$
Объем гематомы более 30% (%)	28,57% (4)	6,9% (3)	0%	$\chi^2_{1-3} = 1,778$	$p_{1-3} = 0,183$
АИТ и гипотиреоз (%)	58,3% (7)	30,2% (13)	25% (1)	$\chi^2 = 5,306$	$p_{1-3} = 0,022$
Носитель генов наследственной тромбофилии высокого риска (%)	16,67% (2)	13,95% (6)	0%	$\chi^2 = 0,762$	$p_{1-3} = 0,383$
Уровень гомоцистеина (SD)	4,6 ± 1,1	5,9 ± 1,6	5,8 ± 1,1	t-st = 1,56	$p_{1-3} = 0,225$
Исходный уровень витамина D (нг/мл)	7,2 ± 1,9	19,2 ± 5,5	47,4 ± 9,2	t-st ₁₋₃ = 3,5 t-st ₂₋₃ = 4,56 t-st ₁₋₂ = 5,48	$p_{1-3} = 0,008$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$

Примечание. SD – стандартное отклонение.

вании в 67,4% наблюдался тонус миометрия, тогда как в группе 3 только каждая четвертая пациентка отмечала данный симптом у себя (67,4%, 25%, $\chi^2 = 2,855$, $p = 0,092$) (табл. 3). Ретрохориальная гематома встречалась в 3,5 раза чаще, чем в группе 1, по сравнению с беременными из группы с нормальными показателями витамина D (57,1% и 16,67% соответственно, $\chi^2 = 4,473$, $p = 0,035$). Так, объем ретрохориальной гематомы более 30% в 1-й группе встречался у 28,6% пациенток, тогда как в группе с нормальным уровнем витамина D не было диагностировано ни единого случая отслойки хориона ($\chi^2 = 1,778$, $p = 0,183$).

Статистически значимым оказалось количество женщин с досрочным прерыванием беременности (неразвивающаяся беременность и преждевременные роды) из группы 1, что составило 33,5%, по сравнению с группой 3, где данное осложнение не выявлено ни у одной беременной (33,5% и 0%, $\chi^2 = 4,052$, $p = 0,045$). Преэклампсия, плацентарная недостаточность и задержка роста плода развились в единичных случаях.

В 3 группах статистически не отличались срок родов, росто-весовые параметры и состояние новорожденного по шкале Апгар. В группе с выраженным дефицитом 25(ОН)D в крови у беременных в 2 раза чаще развились показания для экстренного родоразрешения путем операции кесарева сечения по сравнению с группой 3 (16,7% и 35,7% соответственно) (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время недостаточность/дефицит 25(ОН)D получили глобальное мировое распространение, затрагивая большую часть популяции вне зависимости от возраста, пола, места проживания, состояний и заболеваний [14]. Так, беременные и кормящие женщины относятся к группе высочайшего риска по развитию выраженного дефицита витамина D < 10 нг/мл.

В России проведено ограниченное число исследований распространенности дефицита витамина D в разных популяционных группах. И.Е. Зазерская и соавт. показали, что среди жителей Северо-Западного региона РФ в возрасте от 18 до 70 лет в период с сентября по май недостаток и дефицит витамина D были установлены в 82,2% населения [15].

В результате нашего исследования среди 88 беременных Северо-Западного региона РФ в I триместре гестации недостаточность витамина D была диагностирована у 86,4%, при этом выраженный дефицит (<10 нг/мл) встречался у 15,9% женщин, что подтверждает общепринятую Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ, 2016 г.) информацию о глобализации данного дефицитного состояния в мировой популяции [16, 17]. Так, гиповитаминоз витамина D считается распространенным состоянием/заболеванием (МКБ E55: Недостаточность витамина D) среди беременных, достигая в некоторых популяциях значения 100%, поэтому обоснован дополнительный прием витамина D в течение всего срока гестации в качестве превентивной защиты беременной и плода.

Известно, что витамин D оказывает влияние на 172 основных физиологических показателя здоровья человека, связанных с риском различных заболеваний, выполняя плейотропные функции, которые регулируют процессы имплантации, роста и развития плода, о чем говорилось выше [17]. Созданный таким образом благоприятный фон обеспечивает адекватную работу многих внутренних процессов организма, что способствует росту и правильному развитию эмбриона в матке на протяжении всего периода гестации, а нормальное течение беременности в I триместре является залогом благополучия на всех последующих этапах, включая ее исходы, прогноз и развитие для новорожденного [18].

● **Таблица 4.** Материнские и неонатальные исходы беременности
 ● **Table 4.** Maternal and neonatal outcomes of pregnancies

Показатели	Группа 1 (n = 14) 25(ОН)D ≤ 10 нг/мл		Группа 2 (n = 62) 25(ОН)D – 10–30 нг/мл		Группа 3 (n = 12) 25(ОН)D ≥ 30 нг/мл		Достоверность p-value
	Угроза (n = 12)	Физиол. течение (n = 2)	Угроза (n = 43)	Физиол. течение (n = 19)	Угроза (n = 4)	Физиол. течение (n = 8)	
Преэклампсия (%)	0%	0%	9,3% (4)	15,8% (3)	0%	25% (2)	p > 0,05
Плацентарная недостаточность (%)	8,3% (1)	0%	2,3% (1)	0%	0%	0%	p > 0,05
ЗРП (%)	0%	0%	2,3% (1)	0%	0%	0%	p > 0,05
Неразвивающаяся беременность (%)	8,3% (1)	0%	11,6% (5)	0%	0%	0%	p = 0,216
Преждевременные роды на сроке 32–37 нед. (%)	25% (3)	0%	9,3% (4)	5,3% (1)	0%	0%	p ₁₋₃ = 0,268
Досрочное прерывание беременности (%)	33,5% (4)		16,1% (10)		0%		p ₁₋₃ = 0,045
Срочные роды (%)	58,3% (7)	100% (2)	62,8% (27)	94,7% (18)	100% (4)	75% (6)	p ₁₋₃ = 0,120
Роды через естественные родовые пути (%)	41,7% (5)	50% (1)	45,2% (28)	68,4% (13)	75% (9)	75% (6)	p ₁₋₃ = 0,099
КС по экстренным показаниям (%)	33,3% (4)	50% (1)	19,4% (12)	21,1% (4)	16,67% (2)	25% (2)	p = 0,276
Апгар при рождении (SD)	7,6 ± 0,5	7,5 ± 0,5	7,6 ± 0,7	7,8 ± 0,8	6,6 ± 2,5	7,1 ± 0,6	p > 0,05
Вес новорожденного (г) (SD)	3010,6 ± 576,7	3202,7 ± 640,5	3523,2 ± 515,5	3460 ± 465,7	3062,5 ± 806,9	3350,8 ± 565,5	p ₁₋₃ > 0,05
Рост новорожденного (см) (SD)	50,1 ± 3,4	51,2 ± 3,2	50,4 ± 6,9	51,2 ± 5,4	49,4 ± 5,6	52,1 ± 6,2	p ₁₋₃ > 0,05

ВЫВОДЫ

Было доказано, что дефицит витамина D обуславливает неблагоприятные осложнения беременности: вторичная гипертензия и преэклампсия [19], увеличение частоты кесарева сечения и спонтанных преждевременных родов [20, 21], развитие бактериального вагиноза на ранних сроках беременности [22], гестационный сахарный диабет [23]. В нашем исследовании в I триместре среди беременных с недостаточностью витамина D на первом месте среди осложнений оказались ранний и поздний угрожающий выкидыш и преждевременные роды. При этом частота и выраженность симптомов напрямую коррелирует с уровнем витамина D. Так, в группе с выраженным дефицитом витамина D < 10 нг/мл риск развития невынашивания беременности превышает популяционный показатель в 2 раза, который состав-

ляет 15–20%, что демонстрирует важность определения уровня 25(ОН)D в крови пациенток как на прегравидарном этапе, так и контроль в I триместре гестации. При этом назначение доз холекальциферола может носить как персонализированный профилактический, так и лечебный характер, что рекомендовано ВОЗ, Российской ассоциацией эндокринологов, Европейским обществом эндокринологов (European Society of Endocrinology – ESE), Американской ассоциацией клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists – AACE), что способствует улучшению течения и исхода беременности. Уровень витамина D является одним из индикаторов женского репродуктивного здоровья.

Поступила / Received 12.10.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 29.10.2021
 Принята в печать / Accepted 30.10.2021

Список литературы

1. Tamblyn J.A., Hewison M., Wagner C.L., Bulmer J.N., Kilby M.D. Immunological role of vitamin D at the maternal-fetal interface. *J Endocrinol.* 2015;224(3):R107–121. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0642>.
2. Kiely M.E., Wagner C.L., Roth D.E. Vitamin D in pregnancy: Where we are and where we should go. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;201:105669. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105669>.
3. Gonçalves D.R., Braga A., Braga J., Marinho A. Recurrent pregnancy loss and vitamin D: A review of the literature. *Am J Reprod Immunol.* 2018;80(5):e13022. <https://doi.org/10.1111/aji.13022>.
4. Ganguly A., Tamblyn J.A., Finn-Sell S., Chan S.Y., Westwood M., Gupta J. et al. Vitamin D, the placenta and early pregnancy: effects on trophoblast function. *J Endocrinol.* 2018;236(2):R93–R103. <https://doi.org/10.1530/joe-17-0491>.
5. Dominguez M., Alvarez S., de Lera A.R. Natural and Structure-based RXR Ligand Scaffolds and Their Functions. *Curr Top Med Chem.* 2017;17(6): 631–662. <https://doi.org/10.2174/1568026616666160617072521>.
6. Баклейчева М.О., Ковалева И.В., Беспалова О.Н., Коган И.Ю. Влияние витамина D на репродуктивное здоровье женщины. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2018;(3):4–19. <https://doi.org/10.17816/JOWD6734-19>.
7. Sassi F., Tamone C., D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients.* 2018;10(11):1656. <https://doi.org/10.3390/nu10111656>.
8. Bivona G., Agnello L., Ciaccio M. The immunological implication of the new vitamin D metabolism. *Cent Eur J Immunol.* 2018;43(3):331–334. <https://doi.org/10.5114/cej.2018.80055>.
9. Беспалова О.Н., Баклейчева М.О., Ковалева И.В., Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Коган И.Ю. Экспрессия витамина D и его рецепторов в ворсинчатом хорионе при неразвивающейся беременности. *Акушерство и гинекология.* 2019;(11):89–96. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.11.89-96>.
10. Kwak-Kim J., Skariah A., Wu L., Salazar D., Sung N., Ota K. Humoral and cellular autoimmunity in women with recurrent pregnancy losses and repeated implantation failures: A possible role of vitamin D. *Autoimmun Rev.* 2016;15(10):943–947. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.07.015>.

11. Hou H., Zhang J.Y., Chen D., Deng F., Morse A.N., Qiu X. et al. Altered decidua and placental catabolism of vitamin D may contribute to the aetiology of spontaneous miscarriage. *Placenta*. 2020;92:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.01.013>.
12. Tamblin J.A., Jeffery L.E., Susarla R., Lissauer D.M., Coort S.L., Garcia A.M. et al. Transcriptomic analysis of vitamin D responses in uterine and peripheral NK cells. *Reproduction*. 2019;158(2):211–221. <https://doi.org/10.1530/rep-18-0509>.
13. Borghet M.V., Wyns C., Mélodie V.B., Christine W. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;62:2–10. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>.
14. Cyprian F., Lefkou E., Varoudi K., Girardi G. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond. *Front Immunol*. 2019;10:2739. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02739>.
15. Заверская И.Е., Шелепова Е.С., Ширинян Л.В., Кузнецова Л.В. Витамин D и гестационные риски. *Остеопороз и остеопатии*. 2016;19(2):48. <https://doi.org/10.14341/osteo2016248-48>.
16. Cashman K.D., Dowling K.G., Škrabáková Z., Gonzalez-Gross M., Valtueña J., De Henauw S. et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103(4):1033–1044. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120873>.
17. Karras S.N., Wagner C.L., Castracane V.D. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: from physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabolism*. 2018;86:112–123. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.10.001>.
18. Pilz S., Zittermann A., Obeid R., Hahn A., Pludowski P., Trummer C. et al. The Role of Vitamin D in Fertility and during Pregnancy and Lactation: A Review of Clinical Data. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(10):2241. <https://doi.org/10.3390/ijerph15102241>.
19. Serrano-Diaz N.C., Gamboa-Delgado E.M., Domínguez-Urrego C.L., Vesga-Varela A.L., Serrano-Gómez S.E., Quintero-Lesmes D.C. Vitamin D and risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Biomedica*. 2018;38(1 Suppl):43–53. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3683>.
20. Mumford S.L., Garbose R.A., Kim K., Kissell K., Kuhr D.L., Omosigho U.R. et al. Association of preconception serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with livebirth and pregnancy loss: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(9):725–732. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(18\)30153-0](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(18)30153-0).
21. Woo J., Giurgescu C., Wagner C.L. Evidence of an Association Between Vitamin D Deficiency and Preterm Birth and Preeclampsia: A Critical Review. *J Midwifery Womens Health*. 2019;64(5):613–629. <https://doi.org/10.1111/jmwh.13014>.
22. Jefferson K.K., Parikh H.I., Garcia E.M., Edwards D.J., Serrano M.G. et al. Relationship between vitamin D status and the vaginal microbiome during pregnancy. *J Perinatol*. 2019;39(6):824–836. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0343-8>.
23. Maddaloni E., Cavallari I., Napoli N., Conte C. Vitamin D and Diabetes Mellitus. *Front Horm Res*. 2018;50:161–176. <https://doi.org/10.1159/000486083>.

References

1. Tamblin J.A., Hewison M., Wagner C.L., Bulmer J.N., Kilby M.D. Immunological role of vitamin D at the maternal-fetal interface. *J Endocrinol*. 2015;224(3):R107–121. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0642>.
2. Kiely M.E., Wagner C.L., Roth D.E. Vitamin D in pregnancy: Where we are and where we should go. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;201:105669. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105669>.
3. Gonçalves D.R., Braga A., Braga J., Marinho A. Recurrent pregnancy loss and vitamin D: A review of the literature. *Am J Reprod Immunol*. 2018;80(5):e13022. <https://doi.org/10.1111/aji.13022>.
4. Ganguly A., Tamblin J.A., Finn-Sell S., Chan S.Y., Westwood M., Gupta J. et al. Vitamin D, the placenta and early pregnancy: effects on trophoblast function. *J Endocrinol*. 2018;236(2):R93–R103. <https://doi.org/10.1530/joe-17-0491>.
5. Dominguez M., Alvarez S., de Lera A.R. Natural and Structure-based RXR Ligand Scaffolds and Their Functions. *Curr Top Med Chem*. 2017;17(6):631–662. <https://doi.org/10.2174/1568026616666160617072521>.
6. Bakleicheva M.O., Kovaleva I.V., Bepalova O.N., Kogan I.Yu. Effects of vitamin D on a woman's reproductive health. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;(3):4–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD6734-19>.
7. Sassi F., Tamone C., D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients*. 2018;10(11):1656. <https://doi.org/10.3390/nu10111656>.
8. Bivona G., Agnello L., Ciccio M. The immunological implication of the new vitamin D metabolism. *Cent Eur J Immunol*. 2018;43(3):331–334. <https://doi.org/10.5114/cej.2018.80053>.
9. Bepalova O.N., Bakleicheva M.O., Kovaleva I.V., Tolibova G.Kh., Tral T.G., Kogan I.Yu. Expression of vitamin D and its receptors in the villous chorion in missed abortion. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2019;(11):89–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.11.89-96>.
10. Kwak-Kim J., Skariah A., Wu L., Salazar D., Sung N., Ota K. Humoral and cellular autoimmunity in women with recurrent pregnancy losses and repeated implantation failures: A possible role of vitamin D. *Autoimmun Rev*. 2016;15(10):943–947. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.07.015>.
11. Hou H., Zhang J.Y., Chen D., Deng F., Morse A.N., Qiu X. et al. Altered decidua and placental catabolism of vitamin D may contribute to the aetiology of spontaneous miscarriage. *Placenta*. 2020;92:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.01.013>.
12. Tamblin J.A., Jeffery L.E., Susarla R., Lissauer D.M., Coort S.L., Garcia A.M. et al. Transcriptomic analysis of vitamin D responses in uterine and peripheral NK cells. *Reproduction*. 2019;158(2):211–221. <https://doi.org/10.1530/rep-18-0509>.
13. Borghet M.V., Wyns C., Mélodie V.B., Christine W. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;62:2–10. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>.
14. Cyprian F., Lefkou E., Varoudi K., Girardi G. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond. *Front Immunol*. 2019;10:2739. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02739>.
15. Zazerskaya I.E., Shelepova E.S., Shirinyan L.V., Kuznetsova L.V. Vitamin D and gestational risks. *Osteoporosis and osteopathy = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2016;19(2):48. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo2016248-48>.
16. Cashman K.D., Dowling K.G., Škrabáková Z., Gonzalez-Gross M., Valtueña J., De Henauw S. et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103(4):1033–1044. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120873>.
17. Karras S.N., Wagner C.L., Castracane V.D. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: from physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabolism*. 2018;86:112–123. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.10.001>.
18. Pilz S., Zittermann A., Obeid R., Hahn A., Pludowski P., Trummer C. et al. The Role of Vitamin D in Fertility and during Pregnancy and Lactation: A Review of Clinical Data. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(10):2241. <https://doi.org/10.3390/ijerph15102241>.
19. Serrano-Diaz N.C., Gamboa-Delgado E.M., Domínguez-Urrego C.L., Vesga-Varela A.L., Serrano-Gómez S.E., Quintero-Lesmes D.C. Vitamin D and risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Biomedica*. 2018;38(1 Suppl):43–53. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3683>.
20. Mumford S.L., Garbose R.A., Kim K., Kissell K., Kuhr D.L., Omosigho U.R. et al. Association of preconception serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with livebirth and pregnancy loss: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(9):725–732. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(18\)30153-0](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(18)30153-0).
21. Woo J., Giurgescu C., Wagner C.L. Evidence of an Association Between Vitamin D Deficiency and Preterm Birth and Preeclampsia: A Critical Review. *J Midwifery Womens Health*. 2019;64(5):613–629. <https://doi.org/10.1111/jmwh.13014>.
22. Jefferson K.K., Parikh H.I., Garcia E.M., Edwards D.J., Serrano M.G. et al. Relationship between vitamin D status and the vaginal microbiome during pregnancy. *J Perinatol*. 2019;39(6):824–836. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0343-8>.
23. Maddaloni E., Cavallari I., Napoli N., Conte C. Vitamin D and Diabetes Mellitus. *Front Horm Res*. 2018;50:161–176. <https://doi.org/10.1159/000486083>.

Информация об авторах:

Ковалева Ирина Владимировна, врач-гинеколог высшей категории, АВА-ПЕТЕР; 197372, Россия, Санкт-Петербург, ул. Ильюшина, д. 4/1; drkovaleva@mail.ru

Баклейчева Маргарита Олеговна, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; bakleicheva@gmail.com

Беспалова Олеся Николаевна, д.м.н., заместитель директора по научной работе, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; shiggerra@mail.ru

Information about the authors:

Irina V. Kovaleva, Gynecologist of the Highest Category, AVA-PETER Ltd; 4/1, Ilyushin St., St Petersburg, 197372, Russia; drkovaleva@mail.ru

Margarita O. Bakleicheva, Junior Researcher, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; 3, Mendeleevskaya Line, St Petersburg, 199034, Russia; bakleicheva@gmail.com

Olesya N. Bepalova, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Research, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; 3, Mendeleevskaya Line, St Petersburg, 199034, Russia; shiggerra@mail.ru