

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2019 • Том 13 • № 2

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2019 Vol. 13 No 2

www.gynecology.su



Возможности витамина D и кальция для снижения риска преэклампсии

Э.Н. Васильева¹, Л.И. Мальцева², Т.Г. Денисова^{1,3}, Л.И. Герасимова³

¹ ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»;
Россия, 428000 Чебоксары, Московский проспект, д. 15;

² Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 420012 Казань, ул. Муштары, д. 11;

³ ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Чувашской Республики;
Россия, 428000 Чебоксары, ул. Михаила Сеспеля, д. 27

Для контактов: Тамара Геннадьевна Денисова, e-mail: tomadenisova@rambler.ru

Резюме

Цель исследования: изучить возможности снижения частоты развития преэклампсии (ПЭ) путем дотации препаратов витамина D и кальция (Ca) с начала II триместра беременности женщинам группы высокого риска развития ПЭ.

Материалы и методы. Обследована 101 пациентка из группы высокого риска развития ПЭ и проанализированы течение беременности и родов на фоне дотации препаратов витамина D и Ca. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание 25-гидроксиколекальциферола, витамин D-связывающего белка, эндотелина 1-38, измеряли уровень ионизированного Ca. Исследования проводили на сроке 14–16 нед беременности и повторяли через 1 мес и при родоразрешении. Контрольную группу составили 30 здоровых беременных на сроке 14–16 нед беременности, которые не принимали витамин D и препараты Ca.

Результаты. У беременных группы высокого риска развития ПЭ выявлен тяжелый дефицит витамина D и Ca. На фоне терапии препаратами витамина D и Ca отмечено двукратное снижение случаев ПЭ, трехкратное – синдрома задержки внутриутробного развития плода, уменьшение количества оперативных родоразрешений по экстренным показаниям.

Заключение. Назначение препаратов витамина D и Ca со II триместра беременности повышает обеспеченность витамином D, приводит к более благоприятному течению беременности, предотвращает развитие тяжелых форм и раннего начала ПЭ у пациенток группы высокого риска ее развития.

Ключевые слова: дефицит витамина D, преэклампсия, дефицит кальция, осложнения течения беременности

Статья поступила: 27.08.2018; **в доработанном виде:** 27.03.2019; **принята к печати:** 17.05.2019.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Васильева Э.Н., Мальцева Л.И., Денисова Т.Г., Герасимова Л.И. Возможности витамина D для снижения риска преэклампсии. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(2):103–110. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.103-110.

Therapeutic significance of vitamin D and calcium in reducing the risk of preeclampsia

Elvira N. Vasilyeva¹, Larisa I. Maltseva², Tamara G. Denisova^{1,3}, Ludmila I. Gerasimova³

¹ Chuvash State University named after I.N. Ulyanov;

15 Moscow Avenue, Cheboksary 428000, Russia;

² Kazan State Medical Academy – Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Health Ministry of Russian Federation;

11 Mushtari St., Kazan 420012, Russia;

³ Postgraduate Doctors' Training Institute, Health Ministry of the Chuvash Republic;

27 Mikhail Sespel St., Cheboksary 428000, Russia

Corresponding author: Tamara G. Denisova, e-mail: tomadenisova@rambler.ru

Abstract

Aim: to study the possibility of reducing the incidence of preeclampsia (PE) by giving vitamin D and calcium (Ca) to pregnant women with a high PE risk starting from the second trimester of pregnancy.

Materials and methods. A total of 101 patients from the PE high risk group were examined on weeks 14–16 of pregnancy followed by treatment with vitamin D and Ca; then, the course of pregnancy and labor was analyzed. Serum 25-hydroxy-cholecalciferol, vitamin D binding protein, endothelin 1-38, and ionized Ca were determined using enzyme immunoassays.

Results. In the examined women at high risk of PE, severe serum deficiency of vitamin D and Ca was detected. In patients treated with vitamin D and Ca, a two-fold decrease in the incidence of PE, a three-fold decrease in the incidence of intrauterine growth retardation syndrome, and a decrease in the number of urgent surgery-assisted deliveries were found.

Conclusion. Therapy with vitamin D and Ca from the second trimester of pregnancy increases the availability of vitamin D, leads to a more favorable course of pregnancy, and prevents the development of severe forms and early onset of PE in patients at high risk.

Key words: vitamin D deficiency, preeclampsia, complications of pregnancy, calcium deficiency

Received: 27.08.2018; **in the revised form:** 27.03.2019; **accepted:** 17.05.2019.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation: Vasilyeva E.N., Maltseva L.I., Denisova T.G., Gerasimova L.I. Therapeutic significance of vitamin D and calcium in reducing the risk of preeclampsia. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcia* = *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(2):103–110. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.103-110.

Введение / Introduction

Дефицит витамина D в настоящее время является всемирной проблемой здравоохранения и обуславливает очень большой процент острой и хронической патологии. Он активно влияет на различные метаболические процессы, принимает участие в регуляции роста и функционирования клеток в организме человека [1–4]. Одной из важных проблем в службе охраны материнства и детства является недостаточный уровень витамина D у беременных и их детей, приводящий к неблагоприятным последствиям для здоровья в целом. Вызывает большой интерес роль витамина D в репродуктивном здоровье женщин. В яични-

ках, матке, плаценте и гипофизе найдены рецепторы к витамину D. Он участвует в процессах ангиогенеза, ингибирования пролиферации клеток, поддерживает генетический гомеостаз и окончательную дифференцировку плодов, оказывает влияние на продукцию макрофагов, работу поджелудочной железы и ренин-ангиотензиновой системы [5–9].

Случаи осложнения течения беременности развитием преэклампсии (ПЭ) за последнее десятилетие в Российской Федерации увеличились с 16,0 до 20,6 %, так как растет количество женщин с тяжелой экстрагенитальной патологией. ПЭ влияет на показатель материнской смертности и обуславливает перинатальную

заболеваемость и смертность, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований в этой области [10].

О роли витамина D в развитии ПЭ известно с конца XX века. Недостаток витамина D в начале беременности в последующем влияет на развитие ПЭ [11]. Снижение уровня витамина D < 30 нг/мл в период гестации обуславливает четырехкратное увеличение случаев ПЭ тяжелой степени, а дефицит витамина D (< 20 нг/мл) пятикратно увеличивает риск развития ПЭ и рождения детей с малой массой тела [12, 13]. Однако остаются спорными вопросы дозировки витамина, сроков и длительности назначения.

Цель исследования: изучить возможность снижения частоты развития ПЭ путем дотации препаратов витамина D и кальция (Ca) с начала II триместра беременности пациенткам с высоким риском развития ПЭ.

Материалы и методы / Materials and methods

В исследование вошла 101 пациентка из группы высокого риска развития ПЭ на сроке 14–16 нед беременности с выявленным дефицитом 25-гидроксиколекальциферола и Ca. Всем беременным было проведено общеклиническое обследование, изучено содержание в крови 25-гидроксиколекальциферола, витамин D-связывающего белка, эндотелина 1-38 иммуноферментным методом (наборы фирмы BIOMEDICA GRUPPE, Германия). Измеряли концентрацию ионизированного Ca в сыворотке крови (автоматический анализатор ABL-80, Radiometer, Дания). Исследования повторяли через 1 мес и при родоразрешении. Уровень витамина D оценивали согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (2015): норма – 30–100 нг/мл, недостаточность – 20–30 нг/мл, дефицит – менее 20 нг/мл [14].

Пациенткам с дефицитом 25-гидроксиколекальциферола и Ca назначали колекальциферол (витамин D₃) в дозировке 2000 МЕ и фиксированную комбинацию кальция карбонат + кальция лактоглоконат в дозировке 1500 мг. Данные дозы витамина D₃ были назначены согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (2015) при дефиците витамина D у беременных до достижения референсных значений [14], но вне установленных в инструкции утвержденных регулируемыми органами показаний (off label): согласно инструкции по медицинскому применению, профилактическая доза для беременных составляет 500 МЕ на время всего периода беременности, либо прием 1000 МЕ в сутки, начиная с 28-й недели беременности; в терапевтических дозировках применяется при рахите, рахитоподобных состояниях, комплексном лечении постменопаузального остеопороза. Также содержится предупреждение: «В период беременности не следует применять витамин D₃ в высоких дозах из-за возможности проявления тератогенного действия в случае передозировки». Поэтому назначение в дозировке 2000 МЕ требует письменно

оформленного решения Консилиума о назначении пациенту лекарственного препарата по показаниям, не утвержденным в инструкции по применению.

Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Из 101 пациентки 66 женщин (группа I) принимали рекомендуемые препараты 25-гидроксиколекальциферола и Ca; 35 пациенток не принимали препараты по различным причинам (группа II).

Контрольную группу составили 30 здоровых беременных на сроке 14–16 нед беременности, которые не принимали витамин D и препараты Ca.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Были рассчитаны средняя арифметическая и стандартная ошибка ($M \pm m$). Количественные показатели были оценены согласно критерию Стьюдента (p), качественные показатели – согласно критерию Манна-Уитни ($pm-u$). По критерию хи-квадрат (χ^2) оценивали относительные величины; если одно из значений было < 5, применяли точный метод Фишера (pF). Статистически значимой считали вероятность ошибки $p < 0,05$.

Результаты / Results

В группу высокого риска развития ПЭ вошли 30 беременных с гипертонической болезнью, 31 – с болезнями мочеполовой системы, 26 – с избыточной массой тела (индекс массы тела – ИМТ > 34 кг/м²), 10 – с дефицитом массы тела (ИМТ < 20 кг/м²), 4 – с антифосфолипидным синдромом (АФС).

В среднем в группе высокого риска развития ПЭ на сроке 14–16 нед беременности значения витамина D в крови составили $12,76 \pm 1,10$ нг/мл (в контрольной группе – $31,35 \pm 1,20$ нг/мл). Детальный анализ позволил выявить наиболее уязвимые группы. При гипертонической болезни содержание витамина D составляло $12,4 \pm 1,2$ нг/мл; у беременных с болезнями мочеполовой системы – $10,7 \pm 1,3$ нг/мл; у беременных с дефицитом массы тела – $13,3 \pm 1,4$ нг/мл; у беременных с избыточной массой тела – $8,4 \pm 1,1$ нг/мл; у беременных с АФС – $7,9 \pm 1,2$ нг/мл. Беременные с ожирением и АФС относились к категории больных с наиболее тяжелым дефицитом витамина D. У этих же пациенток отмечено низкое содержание ионизированного Ca в крови – $1,03 \pm 0,01$ ммоль/л при ожирении и $0,98 \pm 0,01$ ммоль/л при АФС ($1,20 \pm 0,03$ ммоль/л в контрольной группе). У пациенток с гипертонической болезнью уровень Ca не превышал $1,08 \pm 0,02$ ммоль/л, при заболеваниях почек он составил $1,10 \pm 0,01$ ммоль/л. При снижении содержания витамина D и Ca в крови отмечено достоверное повышение в сыворотке крови уровня витамин D-связывающего белка. В среднем значения витамин D-связывающего белка у беременных группы высокого риска развития ПЭ были выше в 1,07 раза по сравнению с контрольной группой ($431,4 \pm 1,4$ мкг/мл и $401,0 \pm 1,2$ мкг/мл, соответственно).

С учетом значимой роли эндотелина в развитии ПЭ было изучено его содержание в сыворотке крови, так

как эндотелин воздействует на стенки сосудов, вызывая спазм, запускает превращение ангиотензина-I в ангиотензин-II и выброс определенных простагландинов. Выявлено, что у беременных группы высокого риска развития ПЭ количество эндотелина в сыворотке крови в начале II триместра сопоставимо с его уровнем у здоровых беременных ($0,02 \pm 0,001$ пмоль/л и $0,05 \pm 0,001$ пмоль/л, соответственно).

Полученные данные определили подходы к коррекции: 101 беременной группы высокого риска развития ПЭ были рекомендованы препараты витамина D (2000 МЕ) и Ca (1500 мг). Из них только 66 пациенток выполняли рекомендации. Эти дозы были подобраны эмпирически с учетом динамики роста содержания витамина D и Ca через 1 мес приема. Именно эти дозы позволили достичь повышения значений витамина D до $22,3 \pm 1,7$ нг/мл в этот срок и достичь нижней границы нормальной обеспеченности к 37-й неделе беременности.

Течение беременности у женщин, принимавших и не принимавших витамин D и препарат Ca, достоверно различалось. Тяжелые осложнения среди женщин, принимавших витамин D и препарат Ca (группа I), встречались значительно реже: умеренная ПЭ развилась лишь у 4 (6,1 %) пациенток в конце III триместра, тяжелой ПЭ не было ни в одном случае. Среди беременных, не принимавших витамин D и препарат Ca (группа II), ПЭ тяжелой степени наблюдали у 2 (5,7 %), умеренную ПЭ – у 3 (8,6 %) женщин. Такие осложне-

ния, как многоводие и маловодие, были отмечены в 9,1 % в группе I и в 14,3 % – в группе II. Преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты (ПОНРП) диагностировали в группе I в 3,0 % случаев и в группе II – в 8,6 % случаев, синдром задержки роста плода наблюдали в 6,1 и 20,0 % случаев, соответственно (табл. 1). Как можно видеть, в группе пациенток, не принимавших витамин D и препарат Ca (группа II), значительно чаще имели место также угроза прерывания беременности, плацентарная недостаточность, изменения объема плаценты.

При поступлении на родоразрешение повторно были определены содержание витамина D, витамин D-связывающего белка, эндотелина и ионизированного Ca. Уровень витамина D у пациенток, получавших витамин D и Ca (группа I), достиг значений $31,2 \pm 1,5$ нг/мл, содержание ионизированного Ca составило $1,26 \pm 0,01$ ммоль/л. У пациенток, не принимавших витамин D и Ca (группа II), содержание витамина D осталось на недостаточном уровне (табл. 2).

Осложнения в виде развившейся ПЭ у женщин, принимавших витамин D и Ca (группа I), проходили при низких концентрациях витамина D ($18,52 \pm 1,70$ нг/мл). Уровень эндотелина на фоне приема препаратов (витамина D и Ca) оставался в нормальных пределах, его значения возрастали в случаях реализованной ПЭ.

Роды у всех обследованных произошли на сроках 37–41 нед. Анализ течения и исходов родов показал,

Таблица 1. Частота и характер осложнений беременности у женщин группы высокого риска развития преэклампсии, получавших и не получавших препараты витамина D и Ca во время беременности.

Table 1. The incidence and type of pregnancy complications in women at high risk of preeclampsia who received and did not receive vitamin D and Ca therapy during pregnancy.

Характер осложнений беременности Type of pregnancy complications	Группа I Group I (n = 66) n (%)	Группа II Group II (n = 35) n (%)	Уровень p (точный критерий Фишера) p value (Fisher's exact test)
Угроза прерывания беременности Threatened abortion	5 (7,5)	6 (17,1)	$p_{I-II} < 0,05$
Плацентарная недостаточность Placental failure	5 (7,5)	8 (22,0)	$p_{I-II} < 0,05$
Преэклампсия: Preeclampsia:			
– умеренная – moderate	4 (6,1)	5 (14,3)	$p_{I-II} < 0,05$
– тяжелая – severe	4 (6,1)	3 (8,6)	$p_{I-II} < 0,05$
	0	2 (5,7)	$p_{I-II} < 0,05$
Многоводие, маловодие Polyhydramnios, oligohydramnios	6 (9,1)	5 (14,3)	$p_{I-II} < 0,05$
Гипо- и гиперплазия плаценты Placental hypo- and hyperplasia	8 (12,1)	6 (17,1)	$p_{I-II} < 0,05$
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты Premature detachment of a normally positioned placenta	2 (3,0)	3 (8,6)	$p_{I-II} < 0,05$
Синдром задержки роста плода Fetal growth retardation syndrome	4 (6,1)	7 (20,0)	$p_{I-II} < 0,05$

Таблица 2. Содержание витамина D, витамин D-связывающего белка, эндотелина 1-38 и ионизированного Ca у беременных группы высокого риска развития преэклампсии (ПЭ) в разные сроки беременности ($M \pm m$).

Table 2. Levels of vitamin D, vitamin D-binding protein, endothelin 1-38 and ionized Ca in pregnant women at high risk of preeclampsia (PE) in different periods of pregnancy ($M \pm m$).

Показатели Parameters	Здоровые беременные на сроке 14-16 нед Women with physiological course of pregnancy at 14-16 weeks (n = 30)	Все паци- ентки на сроке 14-16 нед All women at 14-16 weeks of pregnancy (n = 101)	Группа I на сроке 37-41 нед Group I 37-41 weeks of pregnancy (n = 66)		Группа II на сроке 20-22 нед Group II 20-22 weeks of pregnancy (n = 35)		Группа II на сроке 37-41 нед Group II 37-41 weeks of pregnancy (n = 35)			Значимость различий Significance of the differences
			Группа I на сроке 20-22 нед Group I 20-22 weeks of pregnancy (n = 66)	Группа I на сроке 37-41 нед Group I 37-41 weeks of pregnancy (n = 66)	Без ПЭ No PE (n = 62)	ПЭ умеренная Moderate PE (n = 4)	Без ПЭ No PE (n = 30)	ПЭ умеренная Moderate PE (n = 3)	ПЭ тяжелая Severe PE (n = 2)	
Витамин D, нг/мл Vitamin D, ng/ml	31,35 $\pm$ 1,20	12,76 $\pm$ 1,10	22,3 $\pm$ 1,7	31,2 $\pm$ 1,5	18,52 $\pm$ 1,70	12,52 $\pm$ 1,30	12,32 $\pm$ 1,20	11,2 $\pm$ 1,10	10,1 $\pm$ 1,1	$p\chi^2 = 0,024$
Витамин D-связывающий белок, мкг/мл Vitamin D-binding protein, mcg/ml	401,0 $\pm$ 1,2	431,4 $\pm$ 1,4	431,4 $\pm$ 1,6	436,3 $\pm$ 1,5	452,2 $\pm$ 1,3	435,1 $\pm$ 1,2	455,3 $\pm$ 1,4	469,1 $\pm$ 1,2	468,0 $\pm$ 1,5	$p\chi^2 = 0,031$
Эндотелин 1-38, пмоль/л Endothelin 1-38, pmol/l	0,050 $\pm$ 0,001	0,02 $\pm$ 0,001	0,05 $\pm$ 0,001	0,06 $\pm$ 0,001	0,12 $\pm$ 0,10	0,02 $\pm$ 0,002	0,07 $\pm$ 0,001	0,19 $\pm$ 0,002	0,27 $\pm$ 0,001	$p\chi^2 = 0,012$
Ионизированный Ca, ммоль/л Ionized Ca, mmol/l	1,20 $\pm$ 0,03	1,01 $\pm$ 0,001	1,27 $\pm$ 0,01	1,26 $\pm$ 0,01	0,96 $\pm$ 0,03	1,01 $\pm$ 0,001	0,98 $\pm$ 0,01	0,94 $\pm$ 0,03	0,72 $\pm$ 0,01	$p\chi^2 = 0,002$

что у пациенток группы высокого риска развития ПЭ, получавших витамин D и препарат Ca с начала II триместра гестации (группа I), в 90,0 % случаев наблюдались физиологические роды, в 9,1 % зарегистрирована слабость родовой деятельности, в 3,0 % случаев у родильниц была диагностирована острая гипоксия плода, в 3,0 % – ПОНРП.

Кесарево сечение в плановом порядке было произведено 6 (9,1 %) пациенткам. В экстренном порядке прооперировано 3 (4,5 %) пациентки по следующим показаниям: ПОНРП – в 1 (1,5 %) случае; в 1 (1,5 %) случае – слабость родовых сил, не поддающаяся медикаментозной терапии; острая гипоксия плода – в 2 (3,0 %) случаях (табл. 3).

Среди женщин группы высокого риска развития ПЭ, не получавших витамин D и Ca (группа II), роды осложнились слабостью сократительной деятельности матки у 5 (14,3 %) пациенток, острая гипоксия плода наблюдалась у 2 (5,7 %), ПОНРП – у 2 (5,7 %) пациенток. Оперативно были родоразрешены 7 (20,0 %) родильниц, что в 2,9 раза больше, чем в группе I. Показаниями к операции кесарева сечения были тяжелая ПЭ – у 2 (5,7 %), умеренная ПЭ – у 1 (2,8 %), ПОНРП – у 2 (5,7 %), острая гипоксия плода – у 2 (5,7 %) женщин ($p < 0,05$ по сравнению с группой I).

Обнаруженные различия течения беременности и родов отразились на течении послеродового и послеродового периодов. У пациенток группы высокого риска развития ПЭ, не получавших витамин D и препарат Ca (группа II), чаще наблюдали осложнения в третьем периоде родов и в послеродовом периоде. Гипотоническое кровотечение в раннем послеродовом периоде зафиксировано у 4 (11,4 %) женщин группы II против 3 (4,5 %) женщин в группе I ($p < 0,05$).

По результатам нашего исследования, беременные группы высокого риска развития ПЭ, получавшие витамин D и Ca с начала II триместра (группа I), имели более низкие шансы развития ПЭ (ОР = 0,81; 95 % ДИ = 0,75–0,87; $p < 0,01$). Выявлена достоверная ассоциация между уровнем витамина D в крови (31,2 $\pm$ 1,5 нг/мл) и снижением риска ПЭ (ОР = 0,52; 95 % ДИ = 0,30–0,89; $p < 0,01$).

Обсуждение / Discussion

Этиология ПЭ до настоящего времени окончательно не выяснена [15]. Фактором развития тяжелого осложнения беременности – ПЭ является неполноценная вторая волна инвазии трофобласта в спиральные артерии матки [16]. Как показали проведенные исследования, значительная роль в развитии ПЭ принадлежит недостаточному уровню витамина D [11, 17, 18].

Таблица 3. Течение родов у женщин группы высокого риска развития преэклампсии, получавших и не получавших препараты витамина D и Ca во время беременности.**Table 3.** The course of delivery in women at high risk of preeclampsia who received and did not receive vitamin D and Ca therapy during pregnancy.

Характер осложнений родов Type of delivery complications	Группа I Group I (n = 66) n (%)	Группа II Group II (n = 35) n (%)	Уровень p (точный критерий Фишера) p value (Fisher's exact test)
Оперативные роды: Surgery assisted delivery:	6 (9,1)	7 (20,0)	$p_{I-II} < 0,05$
– плановые – elective	3 (4,5)	3 (8,6)	$p_{I-II} < 0,05$
– экстренные – urgent	3 (4,5)	4 (11,4)	$p_{I-II} < 0,05$
Самопроизвольные роды Spontaneous delivery	60 (90,9)	29 (82,9)	$p_{I-II} < 0,05$
Слабость родовой деятельности Labor weakness	6 (9,1)	5 (14,3)	$p_{I-II} < 0,05$
Преэклампсия: Preeclampsia:	4 (6,1)	5 (14,3)	$p_{I-II} < 0,05$
– умеренная – moderate	4 (6,1)	3 (8,5)	$p_{I-II} < 0,05$
– тяжелая – severe	–	2 (5,7)	$p_{I-II} < 0,05$
Угрожающая асфиксия плода Threatening fetus asphyxia	2 (3)	2 (5,7)	$p_{I-II} < 0,05$
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты Premature detachment of a normally positioned placenta	1 (1,5)	2 (5,7)	$p_{I-II} < 0,05$

Эксперты ВОЗ (2012) отмечали, что обеспеченность витамином D организма будущей матери является важным аспектом в профилактике осложнений гестации [19]. В литературе дискутируются сроки назначения витамина D при беременности [20–22].

Согласно полученным нами результатам, применение витамина D с 14–16 нед гестации благотворно сказывается на течении беременности и родов. У пациенток группы высокого риска развития ПЭ выявлено низкое содержание 25-гидроксиколекальциферола и Ca в крови. При назначении витамина D в дозе 2000 МЕ и 1500 мг Ca с 14–16 нед гестации не было отмечено раннего начала ПЭ, а также ее тяжелых форм. Количество осложнений течения беременности и родов снизилось: плацентарной недостаточности – в 3,3 раза, ПОНРП – в 3,8 раза, экстренных кесаревых сечений – в 2,2 раза, кровотечений в третьем периоде родов – в 2,3 раза, острой гипоксии плода – в 1,9 раза.

Прием витамина D в дозе 2000 МЕ позволил достичь нижней границы его нормальной обеспеченности. У 2

пациенток с развившейся умеренной ПЭ уровень витамина D оставался низким ($18,52 \pm 1,7$ нг/мл), несмотря на прием препаратов витамина D и Ca (группа I).

Заключение / Conclusion

Таким образом, по результатам нашего исследования обнаружено, что у пациенток, входящих в группу высокого риска развития ПЭ, содержание витамина D и ионизированного Ca в сыворотке крови снижено. При приеме препаратов витамина D и Ca с начала II триместра беременности уровень витамина D возрос, отмечено достоверное снижение осложнений гестации, не зарегистрировано тяжелых форм и раннего начала ПЭ у пациенток группы высокого риска ее развития. Прием витамина D в дозе 2000 МЕ позволил достичь нижней границы его нормальной обеспеченности. Вероятно, необходимо назначение препаратов витамина D в большей дозе и до планируемой беременности. Однако такое заключение требует дальнейших исследований.

Литература:

- Alpert P.T., Shaikh U. The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine systems. *Biol Res Nur.* 2007;9(2):117–29. DOI: 10.1177/1099800407308057.
- Holick M.F. Medical progress: vitamin D deficiency. *New Engl J Med.* 2007;357(3):266–81. DOI: 10.1056/NEJMra070553.
- Heaney R.P. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1535–41. DOI: 10.2215/CJN.01160308.
- Lanham-New S.A., Buttriss J.L., Miles L.M. et al. Proceedings of the rank forum on vitamin D. *Br J Nutr.* 2011;105(1):144–56. DOI: 10.1017/S0007114510002576.

5. Holmes V.A., Barnes M.S., Alexander H.D. et al. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: A longitudinal study. *Br J Nutr.* 2009;102(6):876–81. DOI: 10.1017/S0007114509297236.
6. Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Med Hypotheses.* 2010;7(1):71–5. DOI: 10.1016/j.mehy.2009.07.054.
7. Liu N.Q., Kaplan A.T., Lagishetty V. et al. Vitamin D and the regulation of placental inflammation. *J Immunol.* 2011;186(10):5968–74. DOI: 10.4049/jimmunol.1003332.
8. Lewis S., Lucas R.M., Halliday J., Ponsonby A.L. Vitamin D deficiency and pregnancy: From preconception to birth. *Mol Nutr Food Res.* 2010;54(8):1092–102. DOI: 10.1002/mnfr.201000044.
9. Lucas R.M., Ponsonby A.L., Pasco J.A., Morley R. Future health implications of prenatal and early-life vitamin D status. *Nutr Rev.* 2008;66(12):710–20. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2008.00126.x.
10. Юсупова З.С., Новикова В.А., Оленев А.С. Современные представления о преэклампсии – патогенез, диагностика, прогнозирование. *Практическая медицина.* 2018;(6):45–51.
11. Bodnar L.M., Catov J.M., Simhan H.N. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3517–22. DOI: 10.1210/jc.2007-0718.
12. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г. Витамин D и преэклампсия. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2016;16(1):79–83.
13. Денисова Т.Г., Васильева Э.Н., Шамитова Е.Н., Ассанский В.Г. Обеспеченность витамином D пациенток с преэклампсией. *Современные проблемы науки и образования.* 2015;(3). Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=17323>.
14. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии.* 2016;62(4):60–84.
15. Савельева Г.М., Краснопольский В.И., Радзинский В.Е. и др. Какой классификации гестозов (преэклампсии) должен придерживаться врач в повседневной работе? *Журнал акушерства и женских болезней.* 2013;62(1):5–9.
16. Поздняков И.М., Юкляева Н.В., Гуляева Л.Ф., Красильников С.Э. Инвазия трофобласта и ее роль в патогенезе гестоза. *Акушерство и гинекология.* 2008;(6):3–6.
17. Haugen M., Brantsaeter A.L., Trogstad L. et al. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology.* 2009;20(5):720–6.
18. Mirzakhani H., Litonjua A.A., McElrath T.F. et al. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. *J Clin Invest.* 2016;126(12):4702–15. DOI: 10.1172/JCI89031.
19. WHO. Guideline: Vitamin D supplementation in pregnant women. *Geneva: World Health Organization,* 2012. 32 p. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85313/9789241504935_eng.pdf.
20. Canadian Pediatric Society. Vitamin D supplementation: recommendations for Canadian mothers and infants. *Pediatr Child Health.* 2007;12(7):583–9.
21. Bishoff-Ferrari H.A. Vitamin D – role in pregnancy and early childhood. *Ann Nutr Metab.* 2011;59(1):17–21.
22. Yu C.K., Sykes L., Sethi M. et al. Vitamin D deficiency and supplement during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(5):685–90. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03403.x.

References:

1. Alpert P.T., Shaikh U. The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine systems. *Biol Res Nur.* 2007;9(2):117–29. DOI: 10.1177/1099800407308057.
2. Holick M.F. Medical progress: vitamin D deficiency. *New Engl J Med.* 2007;357(3):266–81. DOI: 10.1056/NEJMr070553.
3. Heaney R.P. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1535–41. DOI: 10.2215/CJN.01160308.
4. Lanham-New S.A., Buttriss J.L., Miles L.M. et al. Proceedings of the rank forum on vitamin D. *Br J Nutr.* 2011;105(1):144–56. DOI: 10.1017/S0007114510002576.
5. Holmes V.A., Barnes M.S., Alexander H.D. et al. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: A longitudinal study. *Br J Nutr.* 2009;102(6):876–81. DOI: 10.1017/S0007114509297236.
6. Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Med Hypotheses.* 2010;7(1):71–5. DOI: 10.1016/j.mehy.2009.07.054.
7. Liu N.Q., Kaplan A.T., Lagishetty V. et al. Vitamin D and the regulation of placental inflammation. *J Immunol.* 2011;186(10):5968–74. DOI: 10.4049/jimmunol.1003332.
8. Lewis S., Lucas R.M., Halliday J., Ponsonby A.L. Vitamin D deficiency and pregnancy: From preconception to birth. *Mol Nutr Food Res.* 2010;54(8):1092–102. DOI: 10.1002/mnfr.201000044.
9. Lucas R.M., Ponsonby A.L., Pasco J.A., Morley R. Future health implications of prenatal and early-life vitamin D status. *Nutr Rev.* 2008;66(12):710–20. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2008.00126.x.
10. Yusupova Z.S., Novikova V.A., Olenov A.S. Current conceptions of preeclampsia – pathogenesis, diagnosis, prediction. [Sovremennye predstavleniya o preeklampsii – patogenez, diagnostika, prognozirovaniye]. *Prakticheskaya medicina.* 2018;(6):45–51. (In Russ.).
11. Bodnar L.M., Catov J.M., Simhan H.N. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3517–22. DOI: 10.1210/jc.2007-0718.
12. Maltseva L.I., Vasilyeva E.N., Denisova T.G. Vitamin D and preeclampsia. [Vitamin D i preeklampsiya]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa.* 2016;16(1):79–83. (In Russ.).
13. Denisova T. G., Vasilyeva E.N., Shamitova E.N., Assanskiy V.G. Provision of vitamin D in the patients with preeclampsia. [Obespechennost' vitaminom D pacientok s preeklampsiej]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2015;(3). (In Russ.). Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=17323>.
14. Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E. et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. [Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj associacii endokrinologov po diagnostike, lecheniyu i profilaktike deficita vitamina D u vzroslykh]. *Problemy endokrinologii.* 2016;62(4):60–84. (In Russ.).
15. Savellieva G.M., Krasnopolskiy V.I., Radzinskiy V.E. et al. What classification of gestosis (preeclampsia) must a physician adhere to in his/her daily work? [Kakoj klassifikacii gestozov (preeklampsii) dolzhen priderzhivat'sya vrach v povsednevnoj rabote?]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej.* 2013;62(1):5–9. (In Russ.).
16. Pozdnyakov I.M., Yuklyayeva N.V., Gulyaeva L.F., Krasilnikov S.E. Invasion of trophoblast and its role in the pathogenesis of gestosis. [Invaziya trofoblasta i ee rol' v patogeneze gestoza]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2008;(6):3–6. (In Russ.).
17. Haugen M., Brantsaeter A.L., Trogstad L. et al. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology.* 2009;20(5):720–6.
18. Mirzakhani H., Litonjua A.A., McElrath T.F. et al. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. *J Clin Invest.* 2016;126(12):4702–15. DOI: 10.1172/JCI89031.
19. WHO. Guideline: Vitamin D supplementation in pregnant women. *Geneva: World Health Organization,* 2012. 32 p. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85313/9789241504935_eng.pdf.
20. Canadian Pediatric Society. Vitamin D supplementation: recommendations for Canadian mothers and infants. *Pediatr Child Health.* 2007;12(7):583–9.
21. Bishoff-Ferrari H.A. Vitamin D – role in pregnancy and early childhood. *Ann Nutr Metab.* 2011;59(1):17–21.
22. Yu C.K., Sykes L., Sethi M. et al. Vitamin D deficiency and supplement during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(5):685–90. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03403.x.

Сведения об авторах:

Васильева Эльвира Николаевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова».

Мальцева Лариса Ивановна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии КГМА – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ.

Денисова Тамара Геннадьевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова»; проректор по научной работе и информатизации ГАУ ДПО «ИУВ» МЗ ЧР. E-mail: tomadenisova@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0517-2632>.

Герасимова Людмила Ивановна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ГАУ ДПО «ИУВ» МЗ ЧР.

About the authors:

Elvira N. Vasilyeva – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, ChSU n.a. after I.N. Ulyanov.

Larisa I. Maltseva – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, KSMA – Branch Campus of RMACPE HM of RF.

Tamara G. Denisova – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, ChSU n.a. after I.N. Ulyanov; Vice-Rector for Research and Informatics, PDTI HM of the Chuvash Republic. E-mail: tomadenisova@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0517-2632>.

Ludmila I. Gerasimova – MD, PhD, Professor, Head of Department of Public Health and Healthcare, PDTI HM of the Chuvash Republic.