

В.І. Пирогова, д.м.н., професор, Н.І. Жемела, С.О. Шурпяк, кафедра акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Роль дисбалансу вітамінів і мікроелементів у розвитку гестаційних ускладнень

Збереження життя та здоров'я матерів і дітей як одна з основних Цілей Розвитку Тисячоліття за визначенням ООН є стратегічно важливим пріоритетним завданням кожної держави в галузі охорони здоров'я. Одним з актуальних питань сучасного акушерства залишається проблема попередження різноманітних ускладнень гестаційного процесу (пreeклампсії, невиношування, плацентарної недостатності тощо), які зумовлюють високий рівень репродуктивних втрат, народження дітей з екстремально низькою масою тіла і, відповідно, високий рівень перинатальної і материнської захворюваності.



В.І. Пирогова

Одним із аспектів низки ускладнень вагітності, пологів, післяпологового й неонатального періодів, що широко вивчаються на сьогоднішні провідними вченими багатьох країн, є мікронутрієнтний стан і вітамінний баланс у жінок упродовж вагітності і грудного вигодовування [2, 4, 6, 10, 18, 20, 21]. Недостатня забезпеченість і/або незбалансоване споживання життєво важливих мікроелементів є чинниками постійного негативного впливу на здоров'я, розвиток та функціонування органів і систем у всі вікові періоди. Незбалансоване харчування і, зокрема, вітаміно-дефіцитні стани розглядаються ВООЗ як проблема голодування і пов'язуються зі значним рівнем захворюваності і смертності [17, 21]. Незважаючи на те що деякі науковці вважають, що при дотриманні повноцінної дієти не потрібне додаткове призначення вітамінів, підраховано, що в умовах країн Європи навіть у разі максимально збалансованого і різноманітного раціону спостерігається дефіцит більшості вітамінів на рівні 20-30%, причому це стосується всіх верств населення [18]. В останні десятиліття середні енерговитрати людини знизилися у 2-2,5 рази. Відповідно, в стільки ж разів зменшилася кількість споживаної їжі, інакше неминучими стали б переїдання, ожиріння, діабет тощо. Однак обмежуючи кількість споживаної їжі, ми обмежуємо необхідне надходження вітамінів і мікроелементів. Таким чином, раціон сучасної людини, який складається з натуральних продуктів, цілком адекватний енерговитратам і навіть надлишковий за калорійністю, виявляється неадекватним щодо забезпечення організму необхідною кількістю вітамінів і мікроелементів [7].

Життєво необхідними (есенціальними) для організму людини є кальцій, фосфор, калій, хлор, натрій, цинк, марганець, молібден, йод, селен, сірка, магній, залізо, мідь, кобальт. Потреба організму в мікронутрієнтах залежить від віку, статі і низки фізіологічних станів. Найбільш схильними до розвитку вітамінної і мікроелементної недостатності є жінки під час вагітності і лактації, що не може не позначатися на стані здоров'я наступного покоління [2, 7].

Вагітність є періодом важливих фізіологічних змін, коли для нормального розвитку плода потрібне регулярне і збалансоване харчування матері з отриманням достатньої кількості нутрієнтів, у тому числі мікроелементів [3, 6, 10, 14]. На сьогоднішні жодних сумнівів не викликає важлива роль мікроелементів у забезпеченні різноманітних функцій організму і кожної клітини зокрема. При цьому вітаміни і мінерали беруть участь у забезпеченні процесів запліднення, імплантації, ембріо- і фетогенезу, лактації і післяпологового розвитку дитини, макро- і мікроелементи задіяні в регуляції синтезу ферментів, гормонів, вітамінів і низки білків [2, 7, 18]. На етапі внутрішньоутробного розвитку плода організм матері є єдиним джерелом усіх необхідних нутрієнтів (води, білків, жирів, вуглеводів, вітамінів, макро- і мікроелементів тощо).

Фізіологічна потреба людини у вітамінах – об'єктивна величина, яка сформувалася у процесі еволюції і не залежить від наших

знань і уявлень. На основі широкомасштабних досліджень визначено рекомендовану дозу вітамінів, яка повністю покриває потреби людини в них. Для вагітних ця норма приблизно на 25% вища, ніж для жінок репродуктивного віку [2, 13]. Вагітність – динамічний і мінливий у часі процес, і потреби систем мати-плід і мати-плацента-плід в есенціальних мікронутрієнтах змінюються залежно від терміну гестації [3, 12]. Догматична точка зору про «стрибокподібне» зростання потреб вагітної і плода абсолютно в усіх мікронутрієнтах в останні роки суттєво переглядається. Накопичені дані щодо біологічних функцій мікронутрієнтів і зміни їх рівня за нормального перебігу вагітності вказують на необхідність диференційованого підходу до призначення вітамінів і мінералів під час вагітності [10, 11].

У 50-60-х роках минулого століття рекомендована доза кожного вітаміну для вагітних просто збільшувалася приблизно в 1,5 рази, порівняно із загальною популяцією. У міру появи нової інформації щодо обміну мікронутрієнтів вималювався більш диференційований і обдуманий підхід до їх застосування при гестації – за ним ступінь збільшення потреби в кожному з мікронутрієнтів різнився: наприклад, у другій половині вагітності добова потреба в залізі збільшується в 1,8 рази (від 18 до 33 мг/добу), а у вітаміні С – лише в 1,1 рази (від 90 до 100 мг/добу) [3].

Низка великих досліджень, проведених Національним дослідним центром, Інститутом медицини (США) і ВООЗ, показали, що порівняно з невагітними і нелактуючими жінками потреба в кальції під час вагітності і грудного вигодовування збільшується на 122-167%, у залізі – на 187-454%, у фолієвій кислоті – на 118-176%, тоді як потреба в цинку, йоді, вітамінах В₆ і В₁₂ зростає тільки від 10 до 43% [21]. Більше того, результати недавніх досліджень дозволяють вважати, що потреба в деяких мікронутрієнтах може залишатися незмінною або навіть знижуватися під час вагітності. Слід ураховувати, що з настанням вагітності змінюється і харчування жінки. На ранніх термінах вагітності серйозною проблемою можуть стати різноманітні харчові забаганки жінки, зниження апетиту, ранні гестози, які впливають на рівень надходження до організму вітамінів і мікроелементів з їжею і їх засвоєння. На пізніх термінах вагітності фізіологічні і гормональні зрушення, у свою чергу, потребують корекції режиму харчування. Деякі спеціалісти вважають за необхідне виключення з раціону харчування вагітних низки продуктів, що містять облігатні алергени й гістамінолібератори (полуниця, помідори, какао, цитрусові, креветки тощо), багаті на екстрактивні речовини (м'ясні і рибні бульйони) й ефірні масла (цибуля, часник). Вказані обмеження призводять до зниження надходження з їжею вітамінів і мінералів при підвищеній у них потребі [6, 10, 18]. Необхідно зазначити, що під час вагітності знижуються скоротлива і секреторна функції шлунка, моторика кишечника, що зумовлює суттєві зміни засвоєння різноманітних компонентів їжі, у тому числі вітамінів і мінералів. Індивідуальні відмінності в адсорбції

у вагітних також залежать від терміну вагітності [6, 10, 13]. Унаслідок збільшення об'єму циркулюючої крові, підвищення швидкості клубочкової фільтрації і зміни активності печінкових ферментів під час вагітності можуть змінюватися розподіл, інтенсивність метаболізму й елімінації вітамінів і мікроелементів, що призводить, у свою чергу, до зниження їх концентрації в організмі матері [13].

Особливий ризик гіповітамінозу властивий вагітним підліткового віку; жінкам, які мають дефіцит маси тіла або займаються важкою фізичною працею; вагітним із супутньою патологією (гострі інфекційні захворювання, патологія серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, сечостатевої системи тощо); жінкам із багатоплідною вагітністю; повторно вагітним з інтервалом між пологами менше 2 років; вагітним віком понад 35 років; вегетаріанкам; жінкам, які палють, вживають алкоголь, наркотики; тим, хто проживає у спекотних кліматичних зонах чи районах Крайньої Півночі тощо [12-14].

Набір вітамінів і мікроелементів, їх кількісне співвідношення мають відповідати особливостям обміну речовин, ступеню зрілості ферментів, стану імунітету й іншим фізіологічним показникам вагітної. Внутрішньоутробний етап розвитку є періодом підвищеної чутливості до недостатності мікронутрієнтів, у рамках якого існують так звані вікна чутливості. Саме в ці періоди в результаті неоптимального забезпечення мікронутрієнтами формується до 60-70% уроджених вад розвитку. Неадекватність надходження есенціальних компонентів на ранніх етапах розвитку, навіть якщо вона не викликає анатомічних змін, здатна призводити до порушення клітинного диференціювання, при цьому мінімальні диспластичні або функціональні розлади, які виникли на стадії внутрішньоутробного розвитку, можуть проявлятися на різних етапах життя [5].

Чинниками дефіциту мікроелементів у вагітних можуть бути первинний дефіцит за рахунок низького споживання мікроелементів, вторинний дефіцит у разі впливу генетичних факторів (мутація гена, поліморфізм, множинні генні дефекти), а також взаємодія окремих факторів (інгібітори засвоєння, взаємодія з іншими мікроелементами, стрес, вплив медикаментів, токсичних речовин та інших хімічних субстанцій) [7].

Розвиток плода значною мірою залежить від стану плаценти. Вітаміни й мінерали мають низьку молекулярну масу і добре проходять через плаценту, проникність якої збільшується з 16 тижнів і сягає максимуму до 32-35 тижнів гестації. Ступінь вираження небажаних ефектів як надлишку, так і дефіциту мікроелементів у плода значно превалює над такими у матері, оскільки циркуляція мікроелементів у біосередовищі плода більш тривала, ніж у матері, плід має недостатньо розвинену ферментативну систему, на яку впливають мікроелементно залежні реакції [12]. Незрілість регулюючих систем призводить до використання елементів-двійників, подібних за молекулярною масою, але водночас таких, що не виконують фізіологічних функцій у побудові тканин і органів. Так, у разі дефіциту

цинку плодом можуть бути використані свинець, кадмій, нікель та інші токсичні мікроелементи [9].

Вивчення питань, пов'язаних із визначенням поширеності і ступеня впливу дефіциту вітамінів і/або мікроелементів на ті чи інші патологічні стани, асоціюється зі значними методологічними труднощами, оскільки їхні функції тісно переплетені [35].

У структурі патології елементного статусу у жінок недостатність магнію посідає лідируючу позицію поряд із поширеністю дефіциту йоду, кальцію, заліза, цинку, селену. Прийнято вважати, що добова потреба магнію для жінок становить 280 мг, що забезпечується харчуванням. Під час вагітності необхідна добова доза магнію зростає на 20-30% – до 340-355 мг, що нерідко перевищує його надходження до організму і дозволяє розглядати вагітність як фізіологічну модель гіпомігніємії. Підвищена потреба в магнії в період вагітності виникає не лише через ріст і розвиток плода, а й унаслідок певних змін в організмі жінки: збільшення маси матки від 100 до 1000 г, збільшення об'єму циркулюючої крові, збільшення об'єму молочних залоз на 20-30%, високого рівня естрогенів, підвищення рівня альдостерону [1, 12].

В умовах зниженої концентрації магнію виникає патологічна активація кальційзалежних контрактильних реакцій у міометрії і зростає загроза переривання вагітності, особливо у II-III триместрах. Крім того, гіпомігніємія зумовлює розвиток підвищеної збудливості ЦНС, що провокує центральні механізми спастичної реакції матки. Важливо пам'ятати, що магній – фізіологічний регулятор продукції альдостерону. Дефіцит цього мікроелемента призводить до збільшення секретії альдостерону, затримки рідини в організмі й розвитку набряків. При гіпомігніємії виникає відносна гіперестрогенія, яка викликає гіперпродукцію печінкою ангіотензину, який, у свою чергу, підвищує рівень альдостерону в крові й артеріальний тиск. До цього часу проведено чимало досліджень із вивчення обміну магнію за нормальної і патологічної вагітності. Загальновідомим є факт зниження концентрації сироваткового магнію в міру збільшення терміну вагітності. Ще більш суттєве зменшення рівня магнію відбувається під час пологів, при цьому концентрація кальцію й інших електролітів не зазнає настільки суттєвих змін, що підтверджує особливу роль магнію у фізіології пологів. З умістом магнію в крові корелює його вміст у міометрії. Гіпомігніємія призводить до зниження рівня магнію в матці, що, у свою чергу, може мати несприятливий вплив на перебіг пологів [1, 21]. Серед специфічних клінічних проявів гіпомігніємії, властивих тільки вагітним, вирізняються загроза викидня протягом усієї вагітності; висока частота формування гестозів; передчасні пологи; слабкість пологової діяльності або дискоординована пологова діяльність; біль у спині, попереку, в ділянці кістково-м'язового апоневрозу тазового відділу.

Близько 2% маси нашого тіла становить кальцій, основна його кількість (98-99%) припадає на кісткову і хрящову тканини. Решта 1-2% від загальної кількості кальцію

в організмі бере участь у передачі нервових імпульсів, функціонуванні ендокринних залоз, обміні жирних кислот і холестерину, гормонів. Кальцій – найважливіший елемент для роботи м'язів, у тому числі м'язових органів, таких як серце або матка. Нормальний перебіг пологів при дефіциті кальцію неможливий. Цей елемент край необхідний для нормального функціонування системи згортання крові, повноцінної роботи нирок. Крім того, кальцій постійно витрачається кістковою тканиною в міру розпаду старих кісткових клітин і утворення нових [18, 12, 21].

Потреба кальцію у жінок віком 25-45 років поза вагітністю становить 800-1200 мг/добу. У жінок віком до 25 років ця потреба вища (1,3 г), що пов'язано з ростом скелета і збільшенням кісткової маси. Під час вагітності й лактації потреба підвищується до 1500-2000 мг/добу й залежить від терміну вагітності. Якщо в першому триместрі вагітності до плода надходить 2-3 мг кальцію на добу, то в третьому, коли відбувається переважне формування скелета плода, – до 250-300 мг/добу. Плоду кальцій потрібен як для росту кісток і зубів, так і для формування всіх тканин організму, включаючи нервові клітини, сполучну тканину тощо. За третій триместр вагітності плід акумулює близько 25-30 г кальцію з материнського організму. У період лактації з молоком втрачається 160-300 мг кальцію на добу [21]. Гестаційний дефіцит споживання кальцію сьогодні розглядають не тільки з позиції загрози розвитку порушень мінерального обміну, кісткового метаболізму, формування остеопенічного синдрому у матері і плода, а й як один із провідних факторів ризику виникнення артеріальної гіпертензії та преєклампсії у вагітних. Метаболізм кальцію істотно змінюється за наявності ускладнень вагітності (загроза переривання, анемія, затримка внутрішньоутробного розвитку плода), доброякісних пухлин матки у вагітних [17]. Адекватне забезпечення кальцієм організму вагітної зумовлює зниження секреції паратгормону й рівня внутрішньоклітинного кальцію, що зменшує скоротливість гладких м'язів судин, сприяє нормалізації артеріального тиску, знижує ризик розвитку гестозу й загрози переривання вагітності.

Найбільш істотні зміни відбуваються у разі розвитку преєклампсії, особливо на тлі наявної до вагітності артеріальної гіпертензії. Уміст кальцію у сироватці крові при гіпертензії нижчий, ніж у здорових жінок у третьому триместрі вагітності. Дисфункція плаценти призводить до зниження інтенсивності обмінних процесів, зміни проникності плацентарного бар'єра для деяких речовин, зокрема вітамінів і мінеральних солей, що спричиняє порушення розвитку органів і систем плода, у тому числі кісткової системи. У вагітних із преєклампсією зменшення вмісту кальцію до моменту пологів збільшує ризик слабкості пологової діяльності й гіпотонічних кровотеч у пологах, адже саме кальцію належить пусковий механізм м'язового скорочення, утворення актоміозину, а також регуляції процесів гліколізу й глікогенезу [14, 15].

Відомо, що в обмінних процесах і метаболізмі вітамінів і мікроелементів має значення не окремо взятий мікроелемент чи вітамін, а їх комплекс і збалансованість, оскільки в організмі людини між ними існує певна взаємодія [7]. Для ефективного засвоєння кальцію з кишечника необхідний вітамін D, а для включення кальцію в кісткову тканину, крім вітаміну D, потрібні фосфати, магній, цинк, марганець, мідь, калій, бор, аскорбінова і фолієва кислоти. Магній і кальцій конкурують за трансмембранний транспорт. Магній може зменшувати засвоюваність кальцію з кишечника, проте різка недостатність магнію може викликати гіпокальціємію. Під час вагітності на метаболізм кальцію негативно впливає дієта, багата на цукор, зернові продукти й інші вуглеводи. Цукор знижує рН крові, сприяє виведенню кальцію з організму, що послаблює щільність кісток [7, 22].

Особливу увагу світова медична спільнота сьогодні приділяє забезпеченості вітаміном D. Перші праці, присвячені вивченню вітаміну D, датуються початком XIX ст., коли був описаний «жиророзчинний фактор росту» в риб'ячому жирі, який згодом було названо вітаміном D. Дослідження вітаміну D тривають із 30-х рр. минулого сторіччя, однак минуло майже півстоліття від переосмислення його ролі як регулятора засвоєння кальцію і фосфору в кістках до виявлення рецепторів, що реагують на вітамін D у більшості інших тканин організму. Відкриття De Luca Hector (1998) специфічних рецепторів для вітаміну D не тільки в тканинах-мішенях – кишечнику, кістках, нирках, а й в інших тканинах, а також ідентифікація рецепторів для вітаміну D в ракових клітинах, вказали на ширші функції вітаміну, ніж тільки регуляція обміну кальцію й остеогенезу. У ході наукових досліджень встановлено, що вітамін D модулює секрецію інсуліну, тиреоїдних гормонів і паратгормону. Адекватний фотосинтез у шкірі вітаміну D₃ розглядають як важливий антиканцерогенний чинник, а також як додатковий фактор у подоланні інсуліно-резистентності й ожиріння [19, 24]. У наш час дефіцит вітаміну D ідентифікується як чинник ризику не тільки патології кістково-м'язової системи, а й онкологічних і серцево-судинних захворювань, аутоімунної патології, деяких інфекційних і гастроінтестинальних захворювань [16, 19].

«Вітамін D» – збірний термін, яким позначають ергокальциферол (D₂) і холекальциферол (D₃), близькі за хімічною структурою сполуки, що належать до жиророзчинних вітамінів. Ергокальциферол – вітамін D₂, надходить до організму з їжею. До продуктів харчування, багатих на ергокальциферол, відносять риб'ячий жир (зокрема, в 100 г жиру лосося міститься 400 МО вітаміну), печінку тварин (до 50 МО), яєчний жовток (25 МО), яловичину (13 МО), кукурудзяну олію (9 МО), вершкове масло (до 35 МО), коров'яче молоко (0,3-4 МО на 100 мл). З їжею до організму може надходити до 10-20% від добової потреби у вітаміні D, яка у фізіологічних умовах становить від 400 МО у дітей до 800 МО у людей похилого віку [16], тому навіть при повноцінному харчуванні потреба організму у вітаміні D за рахунок харчових продуктів повністю не забезпечується.

Холекальциферол – вітамін D₃, утворюється в мальпігівому шарі епідермісу шкіри із 7-дегідрохолестерину під час неферментативної, залежної від ультрафіолетового світла (довжина хвиль 290-315 нм) реакції фотолізу. Активність процесу знаходиться у прямій залежності від інтенсивності опромінення і у зворотній – від ступеня пігментації шкіри. Під впливом сонячних променів уміст вітаміну D₃ в крові збільшується, як після прийому всередину 10 тис. МО вітаміну D₃ [19]. При цьому концентрація 25(OH)D₃ може досягати 150 нг/мл без якого-небудь негативного впливу на обмін кальцію. З віком рівень 7-дегідрохолестерину в епідермісі знижується, відповідно синтез вітаміну D₃ зменшується, і після 65 років він може знижуватися більш ніж у 4 рази [24].

Перетворення вітаміну D у його перший активний метаболіт 25(OH)D₃ (кальцидіол) відбувається в гепатоцитах за допомогою ферменту 25-гідроксилази (CYP3A4) й ізоферментів цитохрому P450: CYP2C9 і CYP2D6 [16]. Кальцидіол 25(OH)D₃ – головний циркулюючий метаболіт, період життя якого становить близько 3 тижнів, і за його концентрацією можна оцінювати забезпеченість організму вітаміном D. За останніми даними, здатність синтезувати метаболіти вітаміну D₃ притаманна клітинам багатьох органів і тканин [16, 19]. Водночас мішенню активних метаболітів вітаміну D₃ є рецептори вітаміну D₃ (VDR), які виявлено більш ніж у 30 органах і тканинах організму, що й забезпечує його плейотропний ефект. Вітамін D як жиророзчинна субстанція депонується в адипоцитах підшкірної клітковини. Це depo-

холекальциферолу організм використовує протягом зими, коли його синтез знижений. При ожирінні холекальциферол депонується в більш глибоких шарах підшкірно-жирової клітковини, що ускладнює його біодоступність.

Для оцінки забезпеченості організму вітаміном D у сироватці крові визначають найбільш стабільну його форму – 25(OH)D₃. Хоча дебати щодо порогових значень умісту вітаміну D тривають, оптимальним для здоров'я вважають рівень 25(OH)D₃ 30-60 нг/мл (75 нмоль/л); як недостатність вітаміну D трактується рівень 21-29 нг/мл (50-75 нмоль/л); дефіцит вітаміну D верифікується у разі рівня 25(OH)D₃ у сироватці крові <20 нг/мл (<50 нмоль/л) [19].

Більшість наукових даних, оприлюднених у 2002-2010 рр., переконливо свідчать, що недостатня забезпеченість вітаміном D, яка характерна для основної маси населення помірних географічних широт, що не мають достатнього сонячного опромінення, істотно підвищує ризик не тільки рахіту й остеопорозу, а й низки інших захворювань – онкологічних, серцево-судинних, інфекційних, аутоімунних, цукрового діабету тощо.

Саме значний масив даних, представлених у публікаціях незалежних експертів, послугував науковою основою для практичних пропозицій із широкого використання вітаміну D з метою зниження ризику і профілактики згаданих вище серйозних захворювань сучасної людини – пропозицій, які у 2010 р. стали предметом широкого обговорення в рамках Європарламенту, так і Сенату США. При цьому і в Європарламенті, і в Сенаті США розглядалася пропозиція щодо збільшення рекомендованої норми середньодобового вживання вітаміну D із 200-400 МО (5-10 мкг) до 2000 МО (50 мкг). Однак до отримання переконливих даних про абсолютну безпеку цієї дози при її регулярному, щоденному прийомі рішення не прийнято.

У останні роки сформовано уявлення про вітамін D як D-гормон, що забезпечує ефект на генному і негенному рівні [16]. На генному рівні його активні метаболіти зв'язуються зі специфічними рецепторними білками. Гормон-рецепторний комплекс взаємодіє з хроматином, завдяки чому вибірково стимулюється транскрипція ДНК, що призводить до біосинтезу нових молекул мРНК і трансляції відповідних білків, які беруть участь у фізіологічній відповіді.

Регуляція фосфорно-кальцієвого обміну – одна з основних і найбільш вивчених функцій вітаміну D, реалізація якої відбувається головним чином на рівні трьох органів-мішеней – кишечнику, нирок і скелетної системи [24]. Дефіцит вітаміну D робить свій внесок у порушення рухової активності літніх пацієнтів, порушення координації рухів і, як наслідок, підвищує ризик падіння. Ефект вітаміну D і його активних метаболітів щодо імунної системи реалізується переважно на рівні лімфоцитів і моноцитів/макрофагів [16]. Дослідження останніх років засвідчили, що у клітинах у вогнищі запалення виявляється локальне підвищення концентрації активних метаболітів вітаміну D, що має виражений захисний характер. Вітамін D і його метаболіти чинять супресивну дію на імунну систему, що відіграє важливу роль у розвитку аутоімунних захворювань [16]. Цікаві дані надають інші дослідники, згідно з якими за рівня 25(OH)D₃ у сироватці крові вище 30 нг/мл гострі респіраторні захворювання верхніх дихальних шляхів зустрічаються достовірно рідше, ніж у разі значень 25(OH)D₃ <10 нг/мл.

На сьогодні у низці досліджень визначено зворотний зв'язок між рівнем 25(OH)D₃ і онкологічними захворюваннями: раком молочної залози, прямої кишки, яєчників, простати, шлунка, сечового міхура, стравоходу, нирок, легень, підшлункової залози, матки тощо [16, 24, 25, 27]. Вітамін D і його рецептори беруть участь у регуляції інтестинального гомеостазу, проникності кишкової

стінки, бактеріальної колонізації комменсалами; припускають, що дефіцит вітаміну D може бути чинником розвитку атеросклерозу, ішемічної хвороби серця й артеріальної гіпертензії.

Отже, встановлена в наш час багатогранність функцій вітаміну D, з одного боку, і наявність захворювань, що асоціюються із його дефіцитом в організмі, – з іншого, вимагають скринінгового і цілеспрямованого обстеження населення на вміст вітаміну D в плазмі крові з подальшою корекцією рекомендованих доз щоденного прийому вітаміну D для осіб різного віку [24].

В останні роки зростає кількість досліджень, присвячених вивченню ролі дефіциту вітаміну D у розвитку порушень репродуктивного здоров'я. Отримані експериментальні дані свідчать, що дефіцит вітаміну D знижує фертильність тварин [16]. На особливу увагу заслуговують дослідження ролі вітаміну D у забезпеченні гестаційного процесу і його дефіциту у виникненні ускладнень вагітності.

Вітамін D – могутній імуномодулюючий агент, а його підвищене споживання супроводжується зниженням ризику деяких імунологічних захворювань, включаючи аутоімунні стани [16]. Вагітність призводить до помітних змін метаболізму вітаміну D. Передбачається, що активний гормональний метаболіт 1,25(OH)₂D відіграє важливу роль у взаємному впливі між організмами матері і плода. Отримані на сьогодні дані свідчать, що імуномодулюючі властивості вітаміну-гормону D можуть відігравати ключову роль у підтримці імунологічної толерантності під час вагітності, а забезпечення адекватного споживання вітаміну D може сприяти запобіганню преєклампсії [23].

Вітаміну D не притаманна значуща біологічна активність, і перед проявом своїх функціональних можливостей він має піддатися послідовному подвійному гідроксилюванню. Перше гідроксилювання перебігає в печінці і перетворює кальциферол на 25(OH)D (кальцидіол), що є формою зберігання і відображає забезпеченість (і споживання) за попередній місяць. Гідроксилювання до 1,25(OH)₂D (кальцитріолу) за допомогою 1α-гідроксилази відбувається головним чином у нирках, але під час вагітності важливу роль у продукуванні 1,25(OH)₂D відіграють децидуальна оболонка і плацента. Активність 1α-гідроксилази описано для великої кількості позаниркових тканин і клітин, серед яких найбільш вивченими є макрофаги. У товщі децидуальної оболонки існує солідна популяція макрофагів і дендритних клітин (що також мають 1α-гідроксилазну активність); проте відносну значущість імунних клітин у синтезі децидуального кальцитріолу поки що не встановлено. Синтез 1,25(OH)₂D жорстко регулюється в нирках, тоді як позанирковий синтез 1,25(OH)₂D в основному залежить від доступності 25(OH)D субстрату.

При фізіологічній вагітності концентрація циркулюючого в материнській крові 1,25(OH)₂D підвищується вже з першого триместру, у подальшому рееструють прогресуюче зростання його рівня, а в третьому триместрі концентрація 1,25(OH)₂D підвищена більше ніж удвічі порівняно з післяпологовим рівнем і рівнем у невагітних жінок [28]. Локальна продукція 1,25(OH)₂D може бути особливо важливою для підвищення його концентрації на перших етапах вагітності, оскільки виявлено, що активність 1α-гідроксилази в децидуальній оболонці і плаценті досягає максимальних значень протягом перших двох триместрів. Передбачається, що ця локальна активація вітаміну D впливає на імплантацію, частково через імуномодулюючі ефекти 1,25(OH)₂D, а частково шляхом регуляції генів-мішеней, пов'язаних з імплантацією. Раннє підвищення рівня 1,25(OH)₂D можна пояснити його впливом

Продовження на стор. 24.

В.І. Пирогова, д.м.н., професор, Н.І. Жемела, С.О. Шурпак, кафедра акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Роль дисбалансу вітамінів і мікроелементів у розвитку гестаційних ускладнень

Продовження. Початок на стор. 22.

на забезпечення повноцінного процесу імплантації, адже необхідність задовольняти підвищене споживання Са для мінералізації скелета плода мала б підвищувати потребу у вітаміні D тільки на пізніх термінах вагітності [15]. Порівняно з фізіологічною вагітністю прееклампсія характеризується значними змінами метаболізму Са і вітаміну D. Відомо, що екскреція Са із сечею під час вагітності знижується, більше того, гіпокальціурію запропоновано як один із способів діагностики ризику прееклампсії. Низка авторів вважають, що гіпокальціурія є наслідком зниження ефективності всмоктування кальцію в кишечнику, викликаного низьким рівнем циркулюючого 1,25(OH)₂D [15, 22, 25]. Отримано дані щодо зниження рівня 1,25(OH)₂D у хворих на прееклампсію порівняно з вагітними із хронічною гіпертензією і з фізіологічним перебігом гестації, що може бути наслідком порушення локального 1α-гідроксилювання в децидуальній оболонці/плаценті, яке підтверджується зниженою 1α-гідроксилазою активністю в плацентах жінок із прееклампсією. Однак для підтвердження цієї гіпотези поки що бракує даних про активність 1α-гідроксилази і рівень 1,25(OH)₂D у пацієнок із прееклампсією до зачаття і розвитку прееклампсії.

Інформації про забезпеченість вітаміном D у жінок до розвитку прееклампсії існує небагато, проте є деякі дані про зниження рівня 25(OH)D у жінок із прееклампсією порівняно з контрольними групами [28]. Сезонні коливання ризику захворювань зазвичай використовують як індикатор зв'язку забезпеченості вітаміном D з тією або іншою патологією. Усі північні країни розташовані вище 35° п.ш., де брак ультрафіолетових променів у сонячному світі з жовтня по березень означає практичну відсутність шкірного синтезу вітаміну D. А захворюваність на прееклампсію в цих країнах досягає піка взимку і знижується до мінімуму влітку і ранньої осені, збігаючись із сезонними ритмами забезпечення вітаміном D. Існують також непрямі дані, що підтверджують зв'язок між гіповітамінозом D і ризиком прееклампсії. Так, материнська забезпеченість вітаміном D проявляє високу кореляцію з такою у новонародженого, і в дослідженні рахіту недоношених прееклампсія була верифікована як головний чинник ризику. Незважаючи на очевидну клінічну ефективність Са в попередженні прееклампсії, механізми, які лежать в основі зв'язку між споживанням Са і ризиком прееклампсії, встановлено не до кінця. Припускають, що підвищена доступність 1,25(OH)₂D покращує імунну регуляцію після корекції неадекватного споживання Са, забезпечуючи тим самим внесок до очевидної клінічної ефективності Са в запобіганні розвитку прееклампсії. Регуляція метаболізму Са є класичною фізіологічною функцією 1,25(OH)₂D, а дефіцит вітаміну D повторно може призводити до неадекватного надходження Са з їжею. Ідея про те, що додавання вітаміну D може попередити виникнення прееклампсії, не нова: одна з перших успішних спроб датується 30-ми роками минулого сторіччя. Існують також епідеміологічні дані, які свідчать, що під час вагітності, окрім негайного впливу вітаміну D на розвиток прееклампсії, можуть існувати й віддалені ефекти. В одному з досліджень ризик прееклампсії знизився більше ніж удвічі у жінок, які отримували вітамін D регулярно протягом першого року життя. Аналогічно повідомлялося про

зв'язок між забезпеченням вітаміном D у дитинстві і зниженням ризику діабету I типу в дорослому періоді життя в одних і тих самих осіб. Ці знахідки дозволяють припустити, що забезпечення вітаміном D в дитинстві має довготривалий вплив на тип імунної регуляції, можливо, шляхом індукції перемикання на Th2-імунну відповідь. Сама вагітність є імунологічним випробуванням, а у фізіологічних умовах материнський імунний захист сприяє імплантації і здатності виносити плід протягом повного терміну. Вважається, що дендритні клітини і макрофаги відіграють важливу роль у забезпеченні адекватності імунної відповіді під час вагітності, а на фетоплацентарні відносини впливає 1,25(OH)₂D. Більше того, доведено, що 1,25(OH)₂D стимулює активність супресорних T-регуляторних клітин, які зумовлюють імунологічну толерантність і процеси, пов'язані з нормальною імплантацією [22]. Також припускають, що в період вагітності 1,25(OH)₂D відіграє важливу роль у перемиканні імунної відповіді в бік домінування Th2, оскільки *in vitro* 1,25(OH)₂D інгібує секрецію цитокінів типу Th1 і підвищує секрецію цитокінів типу Th2. Можливо, вітамін D і Са здійснюють вплив на імунну регуляцію синергічно, а адекватне споживання Са може бути необхідною умовою для реалізації ефектів 1,25(OH)₂D [22, 25].

Дані, засновані на дослідженнях цукрового діабету I типу, вказують на те, що профілактика захворювання за допомогою вітаміну D – 1,25(OH)₂D або його аналогів – може залежати від дози [26, 27]. Таким чином, позитивні ефекти вітаміну D щодо ризику прееклампсії можуть виправдати доцільність споживання вітаміну D в дозах, які перевищують ті, що необхідні для забезпечення материнської і фетальної нормокальціємії.

Аналіз світової літератури переконливо свідчить, що дефіцит вітаміну D під час вагітності може не тільки зумовлювати дисрегуляцію фосфорно-кальцієвого обміну, що погіршує мінералізацію кісткової системи плода, а й підвищувати ризик прееклампсії, гестаційного цукрового діабету, неонатальної гіпокальціємії, розвитку діабету I типу, метаболічного синдрому, захворювань серцево-судинної системи тощо [18, 25, 27, 28]. Отримано дані про те, що дефіцит вітаміну D підвищує ризик гестаційного цукрового діабету. Так, поширеність тяжкого дефіциту вітаміну D (<5 нг/мл) була вищою у пацієнок із гестаційним цукровим діабетом порівняно з вагітними з нормоглікемією [27]. Дефіцит вітаміну D був пов'язаний із 2,7-кратним збільшенням ризику гестаційного цукрового діабету [26].

З огляду на практичну цінність і з позиції доказової медицини найбільший клінічний інтерес представляє безпрецедентне за дизайном і масштабом дослідження, нещодавно завершене в Норвегії (58-71° п.ш.) [29], – епідеміологічне національне проспективне когортне випробування за участю 23 423 вагітних, яке тривало 10 років (1999-2008 рр.). У більшості випадків (80%, n=18695) пацієнтки з ранніх термінів гестації отримували (з їжею і/або у складі вітамінно-мінеральних комплексів) вітамін D у добовій дозі 200-800 МО. Інші учасниці дослідження отримували вітамінно-мінеральні комплекси без вітаміну D (8%, n=1798) або взагалі не отримували вітамінно-мінеральні комплекси (12%, n=2930). У норвезькому проекті чітко доведено превентивний вплив вітаміну D щодо прееклампсії. Встановлено дозозалежний характер цього ефекту: максимальне

зниження відносного ризику (на 29%) виявлено при споживанні не менше 600 МО (або 15 мкг) вітаміну D на добу, тоді як у мінімальних дозах ефективність була менш вираженою.

У зв'язку з цим виникає виняткова акушерська зацікавленість до оцінки забезпеченості жінок вітаміном D під час гестації. Загальноновизнаним прямим лабораторним маркером D-статусу є рівень його транспортної фракції після первинного гідроксилювання в печінці – концентрація в сироватці крові 25(OH)D. Більше того, віднедавня Американська асоціація педіатрів (2008) [30] і Ендокринне товариство США (2011) [19], заявляючи про виняткову роль вітаміну D для нормального розвитку плода і гестаційного процесу, рекомендували визначення рівня цього маркера у всіх вагітних як особливого чинника ризику його дефіциту.

Отже, наші жінки виношують вагітність, а діти народжуються, ростуть, розвиваються і вступають у репродуктивний вік в умовах недостатності і кальцію, і вітаміну D. Одним із нових специфічних акушерських проявів такого поєднаного вітамінно-мінерального дефіциту за цими елементами визнається підвищений ризик прееклампсії. Тому не тільки діти, а й їхні майбутні матері з прегравідарного етапу і впродовж усієї вагітності потребують ліквідації дефіциту і кальцію, і вітаміну D. Проте сьогодні на вітчизняному фармацевтичному ринку ми не маємо жодного продукту і жодного вітамінно-мінерального комплексу для вагітних, який за своїм складом відповідає нормам споживання кальцію і вітаміну D, які з 2011 р. переглянуто й офіційно рекомендовано міжнародними регламентами [19, 24]. Згідно зі світовими критеріями рівень вітаміну D в сироватці крові 100-32 нг/мл може оцінюватися як норма, 32-20 нг/мл – недостатність і <20 нг/мл – дефіцит. Протягом останніх років виявлено, що близько 1 млрд осіб на планеті мають дефіцит вітаміну D (40-92%) різного ступеня вираженості [30].

Очевидно, що в основі проблем, пов'язаних із погіршенням стану здоров'я людини, лежать не медичні, а перш за все соціально-економічні причини, серед яких суттєве місце посідає порушення раціональної системи харчування населення країни протягом багатьох поколінь. Найявна в більшій частині населення полівітамінна недостатність формує преморбідний фон, що призводить до зниження толерантності до чинників ризику й підвищення частоти розвитку різних патологічних процесів. Ефективне попередження материнської і перинатальної патології, особливо на етапі прегравідарної підготовки, – один із найбільш перспективних і необхідних стратегічних напрямів у вирішенні зазначеної проблеми.

Не викликає сумніву той факт, що вітамінно-мінеральні комплекси необхідно застосовувати в прегравідарному періоді і протягом усієї вагітності. Необхідність проведення прегравідарної підготовки, що включає використання мультивітамінних препаратів, доведено і визнано в багатьох країнах. У США, Канаді, більшості європейських країн від 20 до 52% населення регулярно приймають вітаміни й вітамінні добавки упродовж життя, 86-92% – під час прегравідарної підготовки і протягом усієї вагітності [20].

У сучасних полівітамінних препаратах, рекомендованих для вагітних, вітаміни й мікроелементи мають міститися в профілактичних дозах, тобто дозах, близьких до фізіологічної потреби організму; вітаміни в цих дозах не є ліками – вони забезпечують вітамінну повноцінність раціону. Особливо важливо виявляти відповідність умісту компонентів рекомендованої добової норми споживання харчових і біологічно активних речовин для вагітних і жінок, які годують грудьми, оскільки у разі надлишку того чи іншого компонента можливий протилежний очікуваному ефект.

Література

- Буданов П.В. Актуальные проблемы невынашивания беременности на фоне дефицита магния / П.В. Буданов // Гинекология. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 87-91.
- Громова О.А. Витамины и минералы в прекоцепции, у беременных и кормящих матерей: метод. пособие для врачей / РСЦ Международного института микроэлементов / О.А. Громова. – Женева: ЮНЕСКО, 2005. – 57 с.
- Громова О.А. Потриместровый подход к назначению витаминно-минеральных комплексов на основе систематического анализа биологической значимости витаминов и микроэлементов в системе мать-плацента-плод / О.А. Громова, В.Н. Серов, И.Ю. Торшин // Гинекология. – 2010. – Т. 12, № 6. – С. 115-122.
- Доброхотова Ю.Э. Рациональная витаминотерапия в группах риска по развитию акушерских осложнений / Ю.Э. Доброхотова, Э.М. Дюбава, А.В. Степанян // Гинекология. – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 53-55.
- Квашнина Т.В. Микро- та мікроелементний гомеостаз і проблеми дисмікроелементозів в дитячому віці / Т.В. Квашнина, В.П. Родіонов, В.В. Рачковська // Перинатология и педиатрия. – 2008. – № 3 (35). – С. 91-96.
- Луценко Н.Н. Поливитаминные и минералы как неотъемлемая часть в рациональном питании женщины до, во время и после беременности / Н.Н. Луценко // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 13. – С. 815-818.
- Макро- та мікроелементи (обмін, патологія та методи визначення) / М.В. Погорелов, В.І. Бумейстер, Г.Ф. Кач та ін. – Суми: Вид-во СумДУ, 2010. – 147 с.
- Проблема мікроелементів у харчуванні населення України та шляхи її вирішення / Н.С. Корзун, І.П. Козьрин, А.М. Парац та ін. // Проблеми харчування. – 2007. – № 1. – С. 5-11.
- Связь содержания тяжелых металлов в биосредах беременных женщин и исходов беременности в Санкт-Петербурге / Н.С. Лодыгина, Г.А. Ливанов, А.М. Малов и др. // Микроэлементы в клинической медицине. – 2008. – Т. 9, № 12. – С. 58.
- Серов В.Н. Рациональная витаминотерапия и профилактика микроэлементоза у беременных и родильниц / В.Н. Серов, Е.В. Жаров // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. – 2006. – № 4. – С. 13-16.
- Сидорова И.С. Роль витаминно-минерального комплекса в прегравидарной подготовке, при беременности и лактации / И.С. Сидорова, А.Л. Унянц // Гинекология. – 2011. – Т. 13, № 5. – С. 83-85.
- Ткачева О.Н. Макро- и микроэлементный статус при беременности / О.Н. Ткачева, О.А. Громова, И.Е. Мишина, А.В. Клеменов. – М.: Медпрактика-М, 2007. – С. 132.
- Фафанова И.Ю. Роль сбалансированного питания в период беременности и лактации / И.Ю. Фафанова // Гинекология (приложение к журналу Consilium medicum). – 2006. – Т. 8, № 34. – С. 26-30.
- Фафанова И.Ю. Профилактика витаминной недостаточности во время беременности: роль витаминно-минеральных комплексов / И.Ю. Фафанова // Гинекология. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 2-5.
- Шилин Д.Е. Первичная профилактика прееклампсии кальцием и витамином D (с позиций акушерства, основанного на доказательстве) / Д.Е. Шилин // Гинекология. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 34-40.
- Шилин Д.Е. Витамин-гормон D в клинции XXI столетия: плейотропные эффекты и лабораторная оценка (лекция) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 12. – С. 17-23.
- Ших Е.В. Профилактика гиповитаминоза у беременных / Е.В. Ших, Л.Ю. Гребенщикова // Гинекология. – 2011. – Т. 13, № 5. – С. 75-80.
- Committee for Nutrition. [Vitamin D supplementation in pregnancy: a necessity. Committee for Nutrition] // Arch Pediatr. – 1995. – V. 2 (4). – P. 373-376.
- 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. – No. 7. – P. 1911-1930.
- Griffin I.J. Nutritional assessment in preterm infants / I.J. Griffin // Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program. – 2007. – № 59. – P. 177-178.
- Grischke E.M. Nutrition during pregnancy-current aspects / E.M. Grischke // MMW. Fortschr. Med. – 2004. – № 146. – P. 29-30.
- Holmes V.A. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study / V.A. Holmes, M.S. Barnes // Br J Nutr. – 2009. – V. 102 (6). – P. 876-881.
- Hypponen E. Vitamin D for the prevention of preeclampsia? A hypothesis / E. Hypponen // Nutrition reviews. – 2005. – Vol. 63. – No. 7. – P. 225-232.
- IOM (Institute of Medicine). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press. – 2011. – 1132 p.
- Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes / A. Lapillonne // Med Hypotheses. – 2010. – V. 74 (1). – P. 71-75.
- Maghbooli Z. Correlation between vitamin D₃ deficiency and insulin resistance in pregnancy / Z. Maghbooli, A. Hossein-Nezhad // Diabetes Metab Res Rev. – 2008. – V. 24 (1). – P. 27-32.
- Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus / C. Zhang, C. Qiu, F.B. Hu et al. // PLoS One. – 2008. – V. 3 (11). – P. 3753.
- Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia / L.M. Bodnar, J.M. Catov, H.N. Simhan et al. // J. Clin. Endocrin. Metab. – 2007. – Vol. 92. – No. 9. – P. 3517-3522.
- Magée L.A., Helewa M., Moutquin J.-M., van Daelen P., for Hypertension Guideline Committee. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. SOGC Clinical Practice Guideline No. 206 // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2008. – Vol. 30. – No. 3. – Suppl. 1. – S1-S48.
- Wagner C.L., Greer F.R.; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents // Pediatrics. – 2008. – Vol. 122. – No. 5. – P. 1142-1152.