

ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D НА СКОРОСТЬ КОСТНОГО ОБМЕНА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Шелепова Е.С., Хазова Е.Л., Новикова Т.В., Алиева К.Х.,
Кузнецова Л.В., Зазерская И.Е.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

Контактная информация:
Шелепова Екатерина Сергеевна
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: shelepowa@gmail.com

*Статья поступила в редакцию 22.06.2016
и принята к печати 30.08.2016.*

Резюме

Цель исследования. Целью настоящего исследования явилась оценка скорости костного обмена в зависимости от насыщенности организма витамином D при беременности.

Материалы и методы. Когортное ретроспективное и проспективное исследование. Обследовано 110 беременных, проживающих в Санкт-Петербурге и Ленинградской области. Средний возраст $29,64 \pm 2,3$ лет, срок беременности 30-38 недель. Время включения с сентября по июнь. Всем беременным произведен забор биообразцов крови с последующим определением уровня 25-гидроксикальциферола, паратиреоидного гормона, остеокальцина и β -изомера C-терминального телопептида коллагена I типа. Все пациентки с 12 недель беременности получали поливитаминный комплекс, содержащий 400 МЕ витамина D.

Результаты. Проанализированы три подгруппы беременных. Недостаточность и дефицит выявлен у 55,5% беременных. Содержание паратиреоидного гормона в сыворотке крови у беременных при нормальном насыщении организма витамином D составило $23,47 \pm 5,90$ пг/мл, при недостаточном насыщении — $31,36 \pm 9,44$ пг/мл, при дефиците витамина D — $46,96 \pm 18,44$ пг/мл ($p < 0,05$). Средние значения биохимических маркеров ремоделирования костной ткани составили: при нормальном насыщении организма витамином D — остеокальцин $14,68 \pm 3,54$ нг/мл, β -СТТК $0,637 \pm 0,210$ нг/мл, при недостаточном насыщении — остеокальцин $24,5 \pm 8,29$ нг/мл, β -СТТК $0,705 \pm 0,170$ нг/мл, при дефиците витамина D — остеокальцин $34,01 \pm 7,25$ нг/мл, β -СТТК — $0,831 \pm 0,140$ нг/мл ($p < 0,05$).

Выводы. При недостаточном насыщении организма беременной женщины витамином D изменяется скорость и направление костного обмена, усиливается как остеосинтез, так и остеорезорбция: уровень остеокальцина в сыворотке крови повышается в два раза, уровень β -СТТК повышается в 1,3 раза. У беременных при недостаточном насыщении организма витамином D имеет место повышение паратиреоидного гормона, что свидетельствует о возможности сохранения костного обмена с функцией остеосинтеза и остеорезорбции. Беременные женщины с выявленной недостаточностью и дефицитом витамина D относятся к группе риска развития остеопении и переломов в послеродовом периоде.

Ключевые слова: беременность, витамин D, костный обмен, 25(OH) D.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (4): 20–26.

IMPACT OF VITAMIN D DEFICIENCY ON THE RATE OF BONE METABOLISM DURING PREGNANCY

Shelepova E.S., Khazova E.L., Novikova T.V., Alieva K.Kh.,
Kuznetsova L.V., Zazerskaya I.E.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre,
Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ekaterina S. Shelepova
Federal Almazov North-West Medical
Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: shelepowa@gmail.com

Received 22 June 2016; accepted 30 August
2016.

Abstract

Objective. To estimate the rate of bone metabolism depending on the saturation of vitamin D during pregnancy.

Materials and methods. Cohort retrospective and prospective study. There were examined 110 pregnant women in Saint Petersburg and Leningrad region. Mean age 29,64±2,3 years, 30-38 weeks of gestation. Time of inclusion is from September till June. All pregnant women had blood sampling with the following estimation of the level of 25-hydroxycalciferol, parathyroid hormone, osteocalcin and β -isomer of C-terminal telopeptide of type I collagen. From 12 gestational weeks all patients received multivitamin complex, containing 400 IU of vitamin D.

Results. There have been analyzed three subgroups of pregnant women. Insufficiency and deficiency are found in 55,5% of pregnant women. Blood serum level of parathyroid hormone was 23,47±5,90 pg/ml in pregnant with normal saturation of vitamin D, with vitamin D insufficiency- 31,36±9,44 pg/ml, with vitamin D deficiency 46,96±18,44 pg/ml ($p<0,05$). Mean levels of biochemical markers of bone tissue remodeling were the following: in pregnant women with normal saturation of vitamin D — osteocalcin was 14,68±3,54 ng/ml, β -CTX was 0,637±0,210 ng/ml, with vitamin D insufficiency — osteocalcin was 24,5±8,29 ng/ml, β -CTX was 0,705±0,170 ng/ml, with vitamin D deficiency — osteocalcin was 34,01±7,25 ng/ml, β -CTX was 0,831±0,140 ng/ml ($p<0,05$).

Conclusions. Insufficient saturation of pregnant women with vitamin D is associated with the changes of the rate and way of bone metabolism. It increases both osteosynthesis and osteoresorption: level of osteocalcin increases 2 times in blood serum, level of β -CTX increases 1,3 times. Pregnant women with the insufficient saturation of vitamin D show the increase of parathyroid hormone. That means the possibility to save bone metabolism with the function of osteosynthesis and osteoresorption. Pregnant women with the revealed insufficiency and deficiency of vitamin D refer to the group of risk for the development of osteopenia and postpartum ruptures

Key words: pregnancy, vitamin D, bone metabolism, 25(OH) D.

For citation: Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2016; 3 (4): 20–26.

Актуальность

Недостаточность и дефицит витамина D является распространенной проблемой в мире [1]. Организм беременной женщины испытывает повышенную потребность в витаминах, в том числе и в витамине D. Беременные и кормящие женщи-

ны остаются в зоне риска дефицита витамина D, несмотря на прием поливитаминных комплексов [3]. К основным механизмам действия витамина D относится его влияние на костный обмен. Витамин D способствует абсорбции кальция в кишечнике, поддерживает необходимые уровни кальция

и фосфора в крови для обеспечения минерализации костной ткани. Ведущую роль в регуляции процесса костного ремоделирования играют паратиреоидный гормон и метаболиты витамина D [3].

Дефицит и недостаточность витамина D являются дополнительными факторами риска развития остеопении [4, 5]. Согласно мнению экспертов Международного эндокринологического общества, «нормальный» уровень насыщения организма витамином D соответствует концентрации 25-ОН-D в сыворотке крови более 30 нг/мл. «Недостаточность» устанавливается при концентрации 25-ОН-D в сыворотке крови $> 21 < 30$ нг/мл. О выраженном «дефиците» витамина D можно говорить при уровне 25-ОН-D в сыворотке крови ниже 20 нг/мл [6,7, 8].

Исследования, посвященные изучению насыщенности организма беременных витамином D на территории России, в настоящее время нет.

Цель исследования.

Целью настоящего исследования явилась оценка скорости костного обмена в зависимости от насыщенности организма витамином D при беременности.

Материалы и методы.

Когортное ретроспективное и проспективное исследование выполнено в Институте перинатологии и педиатрии в отделении патологии беременности и родильном отделении ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Всего обследовано 110 беременных, с сентября по июнь, проживающих в Санкт-Петербурге и Ленинградской области.

В зависимости от насыщенности организма витамином D пациенты были поделены на 3 подгруппы. Подгруппу №1 (N = 49 (44,5%)) составили беременные с нормальным уровнем витамина D в сыворотке крови (более 30 нг/мл), подгруппу №2 (N = 22 (20%)) — с недостаточностью витамина D ($> 21 < 30$ нг/мл), подгруппу №3 (N = 39 (35,5%)) — с дефицитом витамина D (ниже 20 нг/мл).

Средний возраст обследованных составил $29,64 \pm 2,3$ лет, срок беременности 30-38 недель.

Индекс массы тела у беременных женщин подгруппы №1 составил $25,22 \pm 0,4$ кг/м², подгруппы №2 — $30,14 \pm 0,5$ кг/м², подгруппы №3 — $31 \pm 0,7$ кг/м². Индекс массы тела у беременных с нормальным уровнем насыщения организма витамином D достоверно ниже, чем у беременных с недостаточным и дефицитом насыщения организма витамином D ($p < 0,05$). Ожирение наблюдалось у 24,5% (n=12) беременных подгруппы №1 и у 63,9% (n=39) беременных подгруппы №2, №3.

В исследование включены беременные в возрасте 20-40 лет, принимавшие с 12 недель беременности поливитаминный комплекс, содержащий 400 МЕ витамина D, все пациентки в анамнезе имели своевременное менархе и регулярный менструальный цикл.

В исследование не включались беременные с заболеваниями желудочно-кишечного тракта; имеющие в анамнезе операции на органах желудочно-кишечного тракта; принимавшие препараты глюкокортикостероидов и другие препараты, влияющие на костный обмен.

Всем беременным в сыворотке крови определены уровни 25-гидроксикальциферола (25-ОН-D), паратиреоидного гормона (ПТГ), остеокальцина и β -изомера C-терминального телопептида коллагена I типа (β -СТТК).

Определение 25-гидроксикальциферола проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием наборов и калибраторов фирмы «Roche Diagnostics» (Германия) для анализатора «Cobas E411» Roche (Швейцария), определение паратиреоидного гормона в сыворотке крови проводилось с использованием наборов и калибраторов фирмы «Roche Diagnostics» (Германия) методом иммуноферментного анализа на анализаторе «Cobas E311», Roche (Швейцария), исследование остеокальцина и β -СТТК проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием наборов и калибраторов фирмы «Roche Diagnostics» (Германия) к автоматическому иммунохимическому анализатору «Cobas E411» Roche (Швейцария) на базе ЦКДЛ ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Для обработки данных использовался статистический программный пакет STATISTICA 10 En (StatSoft, Inc.).

Результаты.

Проведенный анализ насыщенности организма витамином D в подгруппах продемонстрировал следующее.

Недостаточность и дефицит выявлен у 55,5% беременных. Средний уровень 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови в подгруппе №1 соответствует значению нормы ($44,66 \pm 2,44$ нг/мл), в подгруппе №2 — недостаточности ($26,41 \pm 1,37$ нг/мл), в подгруппе №3 — дефициту ($13,04 \pm 2,31$ нг/мл). Таким образом, средние значения 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови в подгруппах отличаются в два раза ($p < 0,0001$).

Содержание паратиреоидного гормона в сыворотке крови у беременных при нормальном насыщении организма витамином D составило

23,47±5,90 пг/мл, при недостаточном насыщении организма витамином D — 31,36±9,44 пг/мл, при дефиците насыщения организма витамином D — 46,96±18,44 пг/мл ($p<0,05$). Уровень паратиреоидного гормона в сыворотке крови во всех подгруппах не выходит за пределы референсных значений, однако при недостаточном насыщении организма витамином D его уровень увеличивался в два раза. Полученные изменения косвенно свидетельствуют об усилении костного обмена у беременных с дефицитом витамина D (табл. 1).

При нормальном насыщении организма витамином D средние значения остеокальцина составили 14,68±3,54 нг/мл, при недостаточном насыщении — 24,5±8,29 нг/мл, при дефиците витамина D — 34,01±7,25 нг/мл. Таким образом, при недостаточном уровне насыщения организма витамином D уровень остеокальцина в два раза выше ($p<0,05$), что говорит об усилении остеосинтеза (рис.1).

При нормальном насыщении организма витамином D средние значения β -СТТК составили 0,637±0,210 нг/мл, при недостаточном насыщении — 0,705±0,170 нг/мл, при дефиците витамина D — 0,831±0,140 нг/мл. Концентрация β -СТТК при дефиците витамина D значительно повышена, что свидетельствует в пользу усиления остеорезорб-

ции. Уровень маркера остеорезорбции β -СТТК подгруппы №3 в 1,3 раза выше подгруппы №1, и в 1,2 раза выше подгруппы №2 ($p<0,05$) (рис.2).

При недостаточности и дефиците витамина D биохимические маркеры ремоделирования костной ткани демонстрировали усиление как остеосинтеза, так и остеорезорбции в подгруппах наблюдения (табл. 1).

Обсуждение.

Распространенность дефицита витамина D в исследованиях разных стран мира высока и составляет до 50% у беременных женщин [9, 10, 11]. Дефицит витамина D приводит к ряду осложнений и изменениям костного обмена. Беременные и женщины в период грудного вскармливания остаются в зоне риска дефицита витамина D, несмотря на прием поливитаминных комплексов [2]. По результатам нашего исследования дефицит и недостаточность витамина D выявлены у 55,5% беременных.

Ведущую роль в регуляции ремоделирования костной ткани играют метаболиты витамина D и паратиреоидный гормон. В печени и почках образуются активные метаболиты витамина D. Под влиянием 25-карбоксылазы печени образуется кальцифедиол ($25(\text{OH})\text{D}_3$), далее в 1-альфа-гид-

Таблица 1. Биохимические показатели костного обмена в группах наблюдения в зависимости от насыщения организма витамином D

Подгруппа	Средний уровень 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови, нг/мл	Средний уровень паратиреоидного гормона, пг/мл	Средний уровень Остеокальцина, нг/мл	Средний уровень β -изомера С-терминального телопептида коллагена I типа, нг/мл
Подгруппа №1 (Беременные с нормальным уровнем витамина D) N=49	44,66±2,44 pI-II<0,0001	23,47±5,90 pI-II<0,05	14,82±3,54 pI-II<0,05	0,637±0,210 pI-II<0,05
Подгруппа №2 (Беременные с недостаточностью витамина D) N=22	26,41±1,37 pII-III<0,0001	31,36±9,44 pII-III<0,05	24,5±8,29 pII-III<0,05	0,705±0,170 pII-III<0,05
Подгруппа №3 (Беременные с дефицитом витамина D) N=39	13,04±2,31 pI-III<0,0001	46,96±18,44 pI-III<0,05	34,01±7,25 pI-III<0,05	0,831±0,140 pI-III<0,05

Примечание: p — достоверность различий; pI-II — достоверность различий между I и II подгруппами; pII-III — достоверность различий между II и III подгруппами; pI-III — достоверность различий между I и III подгруппами.

Рисунок 1. Уровень остеокальцина в зависимости от насыщенности организма беременной витамином D

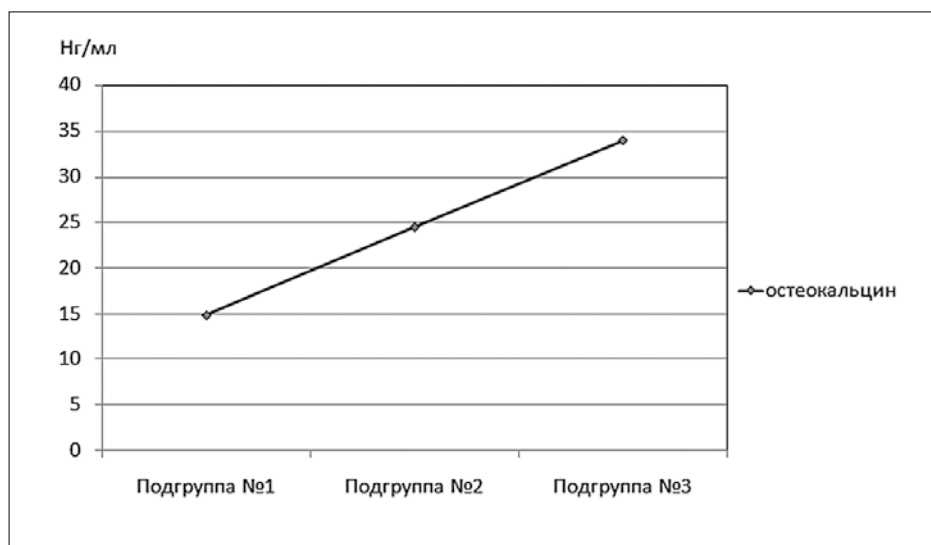
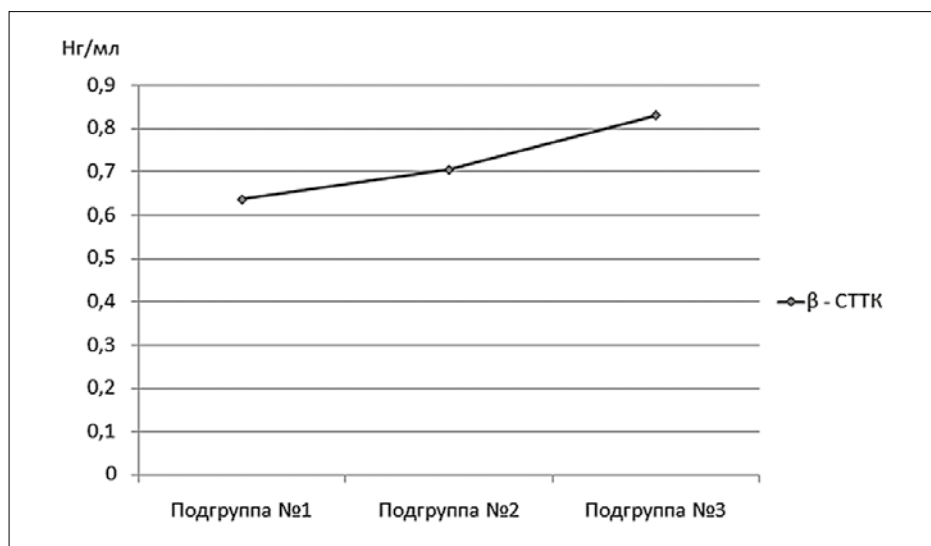


Рисунок 2. Уровень β — СТТК в зависимости от насыщенности организма беременной витамином D



роксилаза почек уже превращает его в кальцитриол ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$). Рецепторы к кальцитриолу есть на остеобластах. Кальцитриол усиливает минерализацию костной ткани, усиливает образование остеокальцина и уменьшает синтез коллагена [12].

Физиологические изменения во время беременности могут привести к развитию остеопении при недостаточном потреблении витамина D [9, 13]. По данным Судакова Д.С., Зазерской И.Е. (2011) остеопения в послеродовом периоде встречается у 40% рожениц при нормальном уровне витамина D в сыворотке крови, но при наличии других менее значимых факторов риска [13].

Синтез ПТГ увеличивается компенсаторно в ответ на уменьшение концентрации кальцитриола [14]. При сохранении высокой концентрации ПТГ

происходит усиление резорбции костной ткани, обеспечивая в течении длительного времени стабильный уровень кальция в крови [12].

Наши данные подтверждают изменение скорости костного обмена при недостаточности и дефиците витамина D. Содержание паратиреоидного гормона в сыворотке крови у беременных при нормальном насыщении организма витамином D в два раза ниже, чем у беременных с дефицитом витамина D, что свидетельствует об ускорении скорости костного обмена у беременных с недостаточностью и дефицитом витамина D.

Для определения интенсивности ремоделирования костной ткани во время беременности используются биохимические маркеры. Одним из маркеров остеосинтеза является остеокальцин, остеооре-

зорбции — β -изомер С-терминального телопептида коллагена I типа. Концентрация этих продуктов в сыворотке крови отражает скорость формирования кости [9, 12]. Во время беременности происходит двухфазные изменения костной ткани: на ранних сроках беременности повышение резорбции костной ткани, во втором триместре беременности усиливается новообразование костной ткани [15].

По нашим данным, при недостаточном уровне насыщения организма витамином D уровень остеокальцина в сыворотке крови в два раза выше ($p < 0,05$), что говорит об усилении остеосинтеза (рис.1).

Концентрация β -СТТК при дефиците витамина D значительно повышена, что свидетельствует в пользу усиления остеорезорбции. Уровень маркера остеорезорбции β -СТТК подгруппы №3 в 1,3 раза выше подгруппы №1, и в 1,2 раза выше подгруппы №2 ($p < 0,05$) (рис.2).

Таким образом, при недостаточности и дефиците витамина D биохимические маркеры ремоделирования костной ткани продемонстрировали усиление как остеосинтеза, так и остеорезорбции в подгруппах наблюдения.

Выводы: При недостаточном насыщении организма беременной женщины витамином D изменяется скорость и направление костного обмена, усиливается как остеосинтез, так и остеорезорбция: уровень остеокальцина в сыворотке крови повышается в два раза, уровень β -СТТК повышается в 1,3 раза. У беременных при недостаточном насыщении организма витамином D имеет место повышение паратиреоидного гормона, что свидетельствует о возможности сохранения костного обмена с функцией остеосинтеза и остеорезорбции. Беременные женщины с выявленной недостаточностью и дефицитом витамина D относятся к группе риска развития остеопении и переломов в послеродовом периоде.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 266–281.
- Thorne-Lyman A, Fawzi WW. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012; 26 Suppl 1:75-90.
- Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.

4. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr.* 2008; 62(1): 68-77.

5. Wagner CL, Greer FR. Prevention of Rickets and Vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008; 122(5):1142-1152.

6. Bischoff-Ferrari HA, Burckhardt P, Quack-Loetscher K, et al. Vitamin D deficiency: Evidence, safety, and recommendations for the Swiss population. Report written by a group of experts on behalf of the Federal Commission for Nutrition (FCN) 2012. <http://www.iccid.org/p142000804.html>

7. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010; 21(7): 1151-1154

8. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, et al. Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2011; 1:53-64.

9. Lesnyak OM, Benevolenskaya LI. Osteoporosis. 2-nd edition, M.: GEOTAR-Media, 2009. p. 272. In Russian [Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Остеопороз. 2-е изд, М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009 с.272].

10. The North American Menopause Society (NAMS). Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2010;17(1):25-54

11. Carneiro RM, Prebehalla L, Tedesco MB, et al. Lactation and bone turnover: a conundrum of marked bone loss in the setting of coupled bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(4):1767-76.

12. Kettail VM, Arki PA. Pathophysiology of the endocrine system: translation from English. M.: BINOM, 2007. p.336. In Russian [Кеттайл В. М., Арки Р. А. Патологическая физиология эндокринной системы: пер. с англ. М.: БИНОМ, 2007. с. 336].

13. Sudakov DS, Zazerskaya IE, Galkina OV, et al. Risk factors for the development of the disorders of bone metabolism during pregnancy. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei=Russ. Journal of obstetrics and women diseases.* 2011; LX(1):66–75. In Russian. [Судаков Д.С., Зазерская И.Е., Галкина О.В. и др. Факторы риска развития нарушений костного обмена во время беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2011; LX(1): 66–75].

14. Kovac CS, Fuleihan G. Calcium and bone disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006 Mar;35(1):21-51.

15. Abramchenko VV. Prophylaxis and treatment of the disorders of calcium metabolism in obstetrics, gynaecology and perinatology. SPb.: ELBI, 2006. p.240. In Russian [Абрамченко, В.В. Профилактика и лечение нарушений обмена кальция в акушерстве, гинекологии и перинатологии. СПб.: ЭЛБИ, 2006. с.240].

Информация об авторах:

Шелепова Екатерина Сергеевна — научный сотрудник НИЛ репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Хазова Елена Леонидовна — научный сотрудник НИЛ репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Новикова Татьяна Васильевна — научный сотрудник НИЛ репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Алиева Кяниз Ханкишиевна — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Кузнецова Любовь Владимировна — кандидат медицинских наук, зав. НИЛ репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Зазерская Ирина Евгеньевна — доктор медицинских наук, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Author information:

Ekaterina S. Shelepova, researcher of Department of Reproduction and Women Health Institute of perinatology and pediatrics of Federal Almazov North-West Medical Research Centre

Elena L. Khazova, researcher of Department of Reproduction and Women Health Institute of perinatology and pediatrics of Federal Almazov North-West Medical Research Centre

Tatiana V. Novikova, researcher of Department of Reproduction and Women Health Institute of perinatology and pediatrics of Federal Almazov North-West Medical Research Centre

Kianiz Kh. Alieva, clinical ordinator of department of Obstetrics and Gynecology Institute of perinatology and pediatrics of Federal Almazov North-West Medical Research Centre

Lubov V. Kuznetsova, PhD, head of Department of Reproduction and Women Health Institute of perinatology and pediatrics of Federal Almazov North-West Medical Research Centre

Irina E. Zazerskaya, MD, head of department of Obstetrics and Gynecology Institute of perinatology and pediatrics of Federal Almazov North-West Medical Research Centre