

ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ВИТАМИНА D ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

Л. В. Ширинян, Е. Ю. Гуркина, И. Е. Зазерская

*ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия*

Ширинян Лариса Владиславовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИЛ репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России (СЗФМИЦ); *Гуркина Елена Юрьевна* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ диагностики и лечения патологии детского возраста Института перинатологии и педиатрии СЗФМИЦ; *Зазерская Ирина Евгеньевна* — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии послевузовского образования СЗФМИЦ.

Контактная информация: ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: larisadoc@mail.ru (Ширинян Лариса Владиславовна).

Резюме

В статье обсуждаются принятые в разных странах мира рекомендации к назначению препаратов витамина D во время беременности: минимальная потребность для беременных и кормящих женщин составляет 600 МЕ в день, однако для поддержания 25-(ОН)D на достаточном уровне (т. е. выше 30 нг/мл) может потребоваться повышение ежедневной дозы до 1500–2000 МЕ. По данным исследования, проведенного в Санкт-Петербурге в 2013–2014 гг, через 20–25 недель от начала приема препаратов холекальциферола в группе беременных, получавших 500 МЕ витамина D, количество женщин с дефицитом уменьшилось почти вдвое. Применение витамина D в дозировке 1200 МЕ в течение месяца лишь на $6,8 \pm 0,5$ нг/мл увеличивало концентрацию 25-(ОН)D в сыворотке крови и 25% беременных даже на фоне приема витамина D имели его дефицит. Однако, назначение холекальциферола в суточной дозе 2000 МЕ в течение всей беременности показало более высокие уровни насыщения организма витамином D.

Ключевые слова: беременность, невынашивание беременности, витамин D — дозы, минеральный обмен, остеопения, 25-ОН-D, 1,25-ОН-D, антенатальный и постнатальный рост плода.

REVIEW OF MODERN STUDIES ON USE OF VITAMIN D DURING PREGNANCY AND THE POSTPARTUM PERIOD

L. V. Shirinyan, E. Yu. Gurkina, I. E. Zazerskaya

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

Corresponding author: Federal North-West Medical Research Centre, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia, 197341. E-mail: larisadoc@mail.ru (Larisa V. Shirinyan — PhD, Researcher at the Laboratory of Reproduction and Women's Health Institute of Perinatology and Pediatrics).

Abstract

This article discusses the worldwide adopted recommendations for appointment of vitamin D during pregnancy: a minimal need for pregnant and lactating women is 600 IU per day, however, a daily dose may need

to be increased to 1500–2000 IU to maintain a 25-(OH)D at a sufficient level (i. e. above 30 ng/ml). According to a study carried out in St. Petersburg in 2013–2014 years, after 20–25 weeks from the beginning of cholecalciferol supplementation in a group of pregnant women who received 500 IU of vitamin D, the number of women with a deficit almost halved. Applying vitamin D 1200 IU per dose for one month increased the concentration of 25-(OH)D in the blood serum by only $6,8 \pm 0,5$ ng/ml, and 25% of pregnant women had a vitamin D deficiency even receiving it. However, the appointment of a daily dose of cholecalciferol 2000 IU during pregnancy showed higher levels of saturation of the body with vitamin D.

Keywords: pregnancy, incomplete pregnancy, vitamin D — dose, mineral metabolism, osteopenia, 25-OH-D, 1,25-OH-D, antenatal and postnatal fetal growth.

Статья поступила в редакцию 16.01.2015, принята к печати 01.02.2015.

В современном научном сообществе интерес к исследованиям, касающимся влияния витамина D на организм беременной женщины и плод, по-прежнему актуален. Изучается роль витамин D, начиная с прегравидарной подготовки, течения I триместра беременности (имплантация, формирование плаценты, органогенез) и заканчивая пуэрперальным периодом. Несомненно, фактором риска развития дефицита витамина D является весь гестационный период. Подтверждением этому могут служить результаты ряда научных исследований по выявлению дефицита витамина D у разных групп населения, проведенных с учетом новых научных данных. В том числе, исследования были проведены и у беременных женщин разных этнических групп в разных странах мира, определена корреляция между дефицитом витамина D у матери и развитие последствий у потомства [1–14]. В большинстве случаев, у беременных женщин выявляются сниженные концентрации 25-(OH)D, свидетельствующие о недостаточности или дефиците витамина D. При этом, в некоторых случаях, низкий уровень 25-(OH)D у беременных выявлялся даже несмотря на дополнительный пероральный прием витамина D [15, 16].

Известна связь между уровнем метаболитов витамина D и паратгормоном. Так Davis O. K. и Seely E. W. [17, 18] в своих работах отметили общую тенденцию к снижению концентрации паратгормона у беременных, а Delvin E. E. и Speker B. пишут о том, что 1,25-(OH)2D может повышаться за счет синтеза плацентой [9, 19, 20].

Исследования, результаты которых свидетельствуют в пользу положительного влияния дополнительного назначения витамина D на кальций-фосфорный обмен у беременных женщин и их потомства, проводились еще с начала 80-х гг. XX века. Так, Cockburn F. и соавторы исследовали 506 беременных женщин, получавших 400 МЕ витамина D с 12 недели и 633 женщины из группы контроля, получавших плацебо. Результаты показа-

ли, что у детей, матери которых получали витамин D, на 6 сутки жизни выше уровни кальция и 25-(OH)D, ниже уровень фосфора, частота гипокальциемии меньше, чем в группе детей от матерей, не получавших витамин D [15]. Delvin E. E. и соавторы также отметили, что снижение уровня кальция и 25-(OH)D к 4 суткам жизни, отмеченное у детей от женщин, получавших 1000 МЕ с 6 месяца беременности, было менее значимым и продолжительным, по сравнению с контрольной группой, при этом уровень 1,25-(OH)D оставался стабильным, но, судя по повышенным уровням паратгормона, в данном случае уровень потребления витамина D мог быть недостаточным [17].

Проанализировав данные целого ряда исследований, В. Hollis вывел критерии адекватного потребления витамина D на основании концентраций его метаболитов, в частности, 25-(OH)D. В качестве нижней границы нормы признан уровень метаболита 25-(OH)D 80 нмоль/л (32 нг/л) уровень ниже 50 нмоль/л (20 нг/л) соответствует дефициту, при котором снижение концентрации кальция стимулирует синтез паратгормона и как следствие приводит к деминерализации костной ткани. Содержание в крови 25-(OH)D в пределах от 50 до 80 нмоль/л отражает «недостаточность» витамина D [24].

В разных странах существуют свои национальные рекомендации, касающиеся назначения витамина D с целью профилактики его дефицита. Такие рекомендации разработаны и для беременных женщин [21].

Французские специалисты из Committee for nutrition (1995 год) рекомендуют беременным из северных стран ежедневный прием 400 МЕ в течение всей беременности с повышением суточной дозы до 1000 МЕ в III триместре. Альтернативой этой схеме является однократный прием 100000 МЕ или 200000 МЕ на 28 неделе беременности [22].

Canadian Pediatric Society ссылается на рекомендации, предложенные Министерством здравоохранения Канады (Health Canada), согласно

которым ежедневная доза витамина D для беременных женщин составляет 200 МЕ, но в то же время говорит о накоплении опыта о необходимости применения гораздо более высоких доз. В качестве максимальной безопасной ежедневной дозы при длительном приеме установлена доза в 2000 МЕ [1].

Ученые из Institute of Medicine (США, 2010 г) рекомендуют принять в качестве ежедневной потребности беременных и кормящих женщин в витамине D дозу в 400 МЕ, для обеспечения которой необходим ежедневный прием 600 МЕ в течение всей беременности и периода лактации. Однако, авторы не отрицают возможности использования гораздо более высоких доз (до 4000 МЕ ежедневно) [23, 24].

Рекомендации The Endocrine Society, (США, 2011 год), содержат данные по минимальной потребности для беременных и кормящих женщин, которая составляет 600 МЕ в день, но при этом отмечают тот факт, что в некоторых случаях для поддержания 25-(ОН)D на достаточном уровне (т.е. выше 30 нг/мл) может потребоваться повышение ежедневной дозы до 1500–2000 МЕ. В этих же рекомендациях установлены верхние границы ежедневного потребления витамина D, назначение которых не требует дополнительного наблюдения врача, на уровне 4000 МЕ в сутки для всех взрослых [2, 24].

Что касается профилактики дефицита витамина D у беременных женщин, то пределы увеличения дозы витамина D в этой группе ограничиваются возможностью его тератогенного влияния при назначении высоких доз. Подтверждением этой гипотезы могут служить исследования на животных, в которых ученые связывают возникновение пороков развития у потомства с назначением высоких доз витамина D [25, 26]. Существует опасность подобных влияний и у человека.

На настоящий момент Dawson-Hughes в 2005 г., проанализировав данные существующих публикаций, рекомендует для поддержания оптимального соотношения показателей минерального обмена у беременных назначать 20–25 мкг витамина D (800–1000 МЕ) в день [27]. Существуют исследования (Франция, Индия, Англия, США, Польша), в которых беременным и кормящим женщинам назначались большие дозы витамина D [7–9, 20, 24, 28–33]. Считается возможным применение витамина D от 1000 МЕ до 5000 МЕ в сутки, предельно допустимо — 50000 МЕ в месяц. Данных о тератогенных и токсических эффектах ни в одном из перечисленных исследований не получено. С целью профилактики осложнений беременности,

послеродового периода и состояния плода, по данным современных авторов, безопасным может считаться ежедневное применение доз витамина D до 6000 МЕ. Назначение доз свыше 6000 МЕ требует лабораторного контроля 25-(ОН)D каждые 2–3 месяца для исключения гипервитаминоза и предотвращения токсических эффектов.

Представляет интерес изучение назначаемых доз холекальциферола у женщин в Российской Федерации, в частности, проживающих в Северо-Западном регионе для оптимизации уровня 25-ОН-D в сыворотке крови и коррекции гиповитаминоза D. В 2013–2014 гг. в Санкт-Петербурге проведен анализ применения различных доз витамина D на протяжении беременности. Через 20–25 недель от начала приема препаратов холекальциферола в группе беременных получавших 500 МЕ витамина D количество женщин с дефицитом уменьшилось почти вдвое. Остальная их часть перешла из состояния дефицита в состояние недостаточности, тем самым улучшив свои показатели. Однако, ни у одной из них уровень 25-ОН-D не достиг состояния нормы. В результате проводимой терапии холекальциферолом в суточной дозе 2000 МЕ, в течение беременности были показаны более высокие уровни насыщения организма витамином D. Получены результаты, доказывающие эффективность использования этой дозировки [34].

Изучение динамики насыщаемости организма витамином D (25-(ОН)-D) в двух группах женщин с угрозой прерывания беременности, показал, что при общем повышении уровня концентрации 25-ОН-D в группе беременных, принимавших 1200 МЕ холекальциферола, менее 50% (41,7%) пациенток повысили содержание витамина D, так и не достигнув его нормального уровня. Применение витамина D в дозировке 1200 МЕ в течение месяца лишь на $6,8 \pm 0,5$ нг/мл увеличивает концентрацию 25-ОН-D в сыворотке крови и 25% беременных даже на фоне приема витамина D имеют его дефицит. В группе беременных без дополнительного приема витамина D значимых изменений в сторону нормализации показателей 25-ОН-D сыворотки крови не произошло. Исследование показало безопасность дозы 1200 МЕ холекальциферола и может быть рекомендовано для дополнительного приема во время беременности [35].

Учитывая вышеизложенное, изучение распространенности дефицита витамина D имеет значение для предотвращения связанных с ним осложнений беременности. На сегодняшний день необходимость применения профилактических доз витамина D не вызывает сомнения. В одних странах его принимают в виде поливитаминных комплексов,

в других — в виде масляного или водного раствора холекальциферола. Выбор дозы по настоящее время остается дискуссионным.

Рекомендации по применению витамина D в прегравидарной подготовке:

1. Определение уровня 25-ОН-D.
2. При выявлении уровня 25-ОН-D < 20 нг/мл — применение витамина D от 2000 до 4000 МЕ с последующим лабораторным контролем через 8 недель. При достижении целевого уровня 30 нг/мл — назначение профилактической дозы 1000 МЕ.

Рекомендации по применению витамина D на протяжении беременности и периода лактации:

1. Определение уровня 25-ОН-D.
2. При выявлении уровня 25-ОН-D < 20 нг/мл — применение витамина D 2000 МЕ с последующим лабораторным контролем через 8 недель. При достижении целевого уровня 30 нг/мл — назначение профилактической дозы 1000 МЕ.
3. При невозможности выполнения лабораторного контроля — назначение профилактической дозы 1000 МЕ витамина D на протяжении беременности и периода лактации.

Список литературы:

1. Canadian Pediatric Society. Vitamin D supplementation: recommendations for Canadian mothers and infants. *Pediatr Child Health*. 2007;12(7):583–589.
2. Bishoff-Ferrari HA. Vitamin D — role in pregnancy and early childhood. *Ann Nutr Metab*. 2011;59(1):17–21.
3. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Shafaei AR, Karimi F, Madani FS, Larijani B. Vitamin D status in mothers and their newborns in Iran. *BMC Pregnancy and childbirth*. 2007; 7:1–6. doi:10.1186/1471–2393–7-1.
4. Farrant HJ, Krishnaveni GV, Hill JC, Boucher BJ, Fisher DJ, Noonan K et al. Vitamin D insufficiency is common in Indian mothers but is not associated with gestational diabetes or variation in newborn size. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(5):646–652. doi: 10.1038/ejcn.2008.14.
5. Akcakus M, Koklu E, Budak N, Kula M, Kurtoglu S, Koklu S. The relationship between birth weight, 25-hydroxyvitamin D concentrations and bone mineral status in neonates. *Ann Trop Paediatr*. 2006;26(4):267–275. doi: 10.1179/146532806x152782
6. Dawodu A, Nath R. High prevalence of moderately severe vitamin D deficiency in preterm infants. *Pediatr Int*. 2011;53(2):207–210. doi: 10.1111/j.1442–200X.2010.03209.x
7. Mallet E, Gügi B, Brunelle P, Hénocq A, Basuyau JP, Lemeur H. Vitamin D supplementation in pregnancy: a controlled trial of two methods. *Obstet Gynecol*. 1986;68(3):300–304. doi: 10.1097/00006250–198609000–00002.
8. Yu CK, Sykes L, Sethi M, Teoh TG, Robinson S. Vitamin D deficiency and supplement during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(5):685–690. doi: 10.1111/j.1365–2265.2008.03403.x.
9. Datta S, Alfaham M, Davies DP, Dunstan F, Woodhead S, Evans J, Richards B. Vitamin D deficiency in pregnant women from a non-European ethnic minority population — an interventional study. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2002;109(8):905–908. doi: 10.1111/j.1471–0528.2002.01171.x.
10. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *Nutr*. 2007;137(2):447–452. doi: 10.1097/ogx.0b013e3181605cfd.
11. Nicolaidou P, Hatzistamatiou Z, Papadopoulou A, Kaleyias J, Floropoulou E, Lagona E et al. Low vitamin D status in mother-newborn pairs in Greece. *Calcif Tissue Int*. 2006;78(6):337–342. doi: 10.1007/s00223–006–0007–5.
12. Cavalier E, Delanaye P, Morreale A, Carlisi A, Mourad I, Chapelle JP, Emonts P. Vitamin D deficiency in recently pregnant women. *Rev Med Liege*. 2008;63(2): 87–91. doi: 10.1097/tp.0b013e31819575a1.
13. van der Meer IM, Karamali NS, Boeke AJ, Lips P, Middelkoop BJ, Verhoeven I, Wuister JD. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in The Hague, Netherlands. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(2):350–353. doi: 10.1371/journal.pone.0043868.
14. Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)*. 2007;46(1):42–44. doi: 10.1177/0009922806289311.
15. Cockburn F, Belton NR, Purvis RJ, Giles MM, Brown JK, Turner TL et al. Maternal vitamin D intake and mineral metabolism in mothers and their newborn infants. *Br Med J*. 1980;281(6232):11–14. doi: 10.1136/bmj.281.6232.11.
16. Thomson K, Morley R, Grover SR, Zacharin MR. Postnatal evaluation of vitamin D and bone health in women who were vitamin D-deficient in pregnancy, and in their infants. *Med J Aust*. 2004;181(9):486–488. doi: 10.1177/000992287701600411.
17. Davis OK, Hawkins DS, Rubin LP, Posillico JT, Brown EM, Schiff I. Serum parathyroid hormone (PTH) in pregnant women determined by an immunoradiometric assay for intact PTH. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; 67(4): 850–852. doi: 10.1210/jcem-67–4–850.
18. Seely EW, Brown EM, DeMaggio DM, Weldon DK, Graves SW. A prospective study of calciotropic hormones in pregnancy and post partum: reciprocal changes in serum intact parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176(1):214–217. doi: 10.1016/s0002–9378(97)80039–7.
19. Seely EW, Brown EM, DeMaggio DM, Weldon DK, Graves SW. Vitamin D supplementation during pregnancy: effect on neonatal calcium homeostasis. *J Pediatr*. 1986;109(2):328–334. doi: 10.1016/s0022–3476(86)80396–1.
20. Specker B. Vitamin D requirements during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6):1740–1747. doi: 10.1017/s0029665111003053.

21. Dietary reference intakes for calcium, magnesium, phosphorus, vitamin D and fluoride. Food and Nutrition Board. Washington DC: Institute of Medicine. National Academy Press, 1997.
22. Vitamin D supplementation in pregnancy: a necessity. Committee for nutrition [article in French]. Arch Pediatr. 1995;2(4):373–376. doi: 10.1016/0929-693x(96)81161-4.
23. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Institute of medicine, 2010. Available at: <http://www.iom.edu>.
24. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. National guideline clearing house, 2011. Available at: <http://guideline.gov/content.aspx?id=34761#Section439>.
25. De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2012 Feb 15;2: CD008873. doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub2.
26. Aruyuki F. Growth retardation induced in rat fetuses by maternal fasting and massive doses of ergocalciferol. J Nutr. 1987;117:342–348.
27. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. Osteoporos Int. 2005;16(7):713–716. doi: 10.1007/s00198-005-1867-7.
28. Marya RK, Rathee S, Dua V, Sangwan K. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on fetal growth. Indian J Med Res. 1988;88:488–492.
29. Sahu M, Das V, Aggarwal A, Rawat V, Saxena P, Bhatia V. Vitamin D replacement in pregnant women in rural north India. Eur J Clin Nutr. 2009;63(9):1157–1159. doi: 10.1038/ejcn.2009.27.
30. D. Washington, IOM. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D: The National Academies Press (Institute of Medicine), 2011.
31. Holick M. Vitamin D Deficiency. N Engl J Med. 2007;357:266–281. doi: 10.1056/nejmra070553.
32. Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, Erba P, Saggese G. Prevalence of hypovitaminosis D and predictors of vitamin D status in Italian healthy adolescents. Ital J Pediatr. 2014;40:54. doi: 10.1186/1824-7288-40-54.
33. Paxton GA, Teale GR, Nowson CA, Mason RS, McGrath JJ, Thompson MJ et al. Australian and New Zealand Bone and Mineral Society. Vitamin D and health in pregnancy, infants, children and adolescents in Australia and New Zealand: a position statement. Med J Aust. 2013;198(3):142–143. doi: 10.5694/mja11.11592.
34. Хазова ЕЛ, Барт ВА, Зазерская ИЕ. Оценка насыщенности организма беременной витамином D при применении различных доз холекальциферола. Гинекология. 2014;6:49–53.
35. Ширинян ЛВ, Васильева ЕЮ, Иванова МЛ, Дубленников ОВ, Судаков ДС, Зазерская ИЕ. Насыщенность организма витамином D при угрозе прерывания беременности. Бюллетень ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова. 2013;5:4–6. [Shirinyan LV, Vasilyeva EY, Ivanova ML, Dublennikov OB, Sudakov DS, Zazerskaya IE. The level of vitamin D in women with threat of miscarriage at early gestation. Bulletin of Almazov Federal Medical Research Centre. 2013;5:4–6. In Russian].