

Оценка влияния экзогенных факторов на выраженность дефицита витамина D у беременных женщин Санкт-Петербурга

Е.Л.Хазова[✉], Н.Ю.Яковлева, Е.Н.Беляева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Витамин D – предшественник кальцитриола, секостероидного гормона, регулирующего кальциево-фосфорный обмен и широкий спектр пролиферативных и иммунных реакций. Витамин D синтезируется в коже человека под действием ультрафиолетового излучения в диапазоне 290–315 нм. В северных широтах количество такого излучения, достигающего земной поверхности, меньше, чем в южных, что может быть причиной широкого распространения дефицита витамина D в Северо-Западном регионе. Гиповитаминоз приобретает особую актуальность у женщин в прегравидарный период и во время беременности, поэтому исследование данного вопроса представляется чрезвычайно актуальным.

Материалы и методы. В рамках настоящего исследования у 178 женщин, находящихся на 12–14-й неделях беременности, определена концентрация кальцидиола и проведено антропометрическое обследование. Учитывался календарный месяц включения в исследование. Женщины разделены на 2 группы: 1-я (n=65) – женщины с уровнем кальцидиола выше 30 нг/мл, 2-я (n=113) – ниже 30 нг/мл.

Результаты. В обеих группах средние концентрации кальцидиола были ниже в зимний период. Выявлен общий тренд, отражающий влияние времени года на продукцию кальцидиола, и определена продолжительность «зимы витамина D» – периода, когда эндогенный синтез витамина D недостаточен. Продолжительность этого периода для Северо-Западного региона составила 8 мес – с октября по май включительно. В этот период необходимо экзогенное введение колекальциферола либо дополнительное облучение кожных покровов ультрафиолетовым излучением.

Ключевые слова: витамин D, 25(OH)D, кальцидиол, дефицит витамина D, сезонность.

[✉]kamishi77@mail.ru

Для цитирования: Хазова Е.Л., Яковлева Н.Ю., Беляева Е.Н. Оценка влияния экзогенных факторов на выраженность дефицита витамина D у беременных женщин Санкт-Петербурга. Гинекология. 2017; 19 (5): 37–39. DOI: 10.26442/2079-5696_19.5.37-39

Estimation of the influence of exogenous factors on the vitamin D deficiency in pregnant women in Saint Petersburg

E.L.Khazova, N.Yu.Yakovleva, E.N.Belyaeva

V.A.Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akkuratova, d. 2

Vitamin D is a precursor of calcitriol, a secosteroid hormone regulating calcium-phosphorus metabolism and a wide range of proliferative and immune responses. Solar UV radiation (290–315 nm) is an initiator of vitamin D production in the human skin. In the northern latitudes, the amount of such radiation reaching the earth's surface is less than in the southern ones, which can be the reason for the wide spread of vitamin D deficiency in the North-West region. Hypovitaminosis takes on particular urgency in women during the pregravid period and during pregnancy, therefore the study of this issue is extremely topical.

Materials and methods. The study involved 178 women in the first trimester of pregnancy. The concentration of calcifediol was determined and anthropometric examination was performed. The calendar month of inclusion in the study was taken into account. Women are divided into 2 groups: Group 1 (n = 65) women with a calcifediol level above 30 ng/ml, group 2 (n=113) – below 30 ng/ml.

Results. In both groups, the average concentrations of calcifediol were lower in winter. The total variability of the values of calcifediol is not due to the trend, but due to the seasonal component. The seasonal difference of calcifediol fluctuates above and below zero on the graph of the seasonal component, with the "summer vitamin D" season comprising the months from June to September, and the "winter vitamin D" season from October to May. In this period is necessary the exogenous introduction of cholecalciferol or additional irradiation of the skin with UV radiation.

Key words: vitamin D, 25(OH)D, calcifediol, vitamin D deficiency, seasonality.

[✉]kamishi77@mail.ru

For citation: Khazova E.L., Yakovleva N.Yu., Belyaeva E.N. Estimation of the influence of exogenous factors on the vitamin D deficiency in pregnant women in Saint Petersburg. Gynecology. 2017; 19 (5): 37–39. DOI: 10.26442/2079-5696_19.5.37-39

Витамин D является прегормоном для кальцитриола – секостероидного гормона, регулирующего кальциевый обмен и широкий спектр иммунных и пролиферативных реакций (плейотропные эффекты). Синтез витамина D осуществляется в коже под действием ультрафиолетового излучения с длиной волны 290–315 нм – так называемый спектр UVB. Однако лишь небольшое количество излучения данного спектра достигает поверхности Земли: большая часть задерживается озоновым слоем и рассеивается в атмосфере. Когда солнце находится в зените, расстояние, которое требуется преодолеть солнечному свету, чтобы достичь поверхности Земли, минимально, а количество эффективного излучения максимально. И наоборот: когда солнце находится низко над горизонтом, свет проходит максимальное расстояние до земной поверхности и практически не содержит UVB. Подобная ситуация характерна для высоких северных широт, где большую часть года солнце не поднимается высоко над горизонтом.

В классическом эксперименте, который в 1980 г. провели A.Webb и соавт. [1], исследователи подвергли образцы кожи воздействию солнечного света в разное время дня, в зимний и летний периоды в Бостоне (42,2° северной широты) и Эдмонтоне (52° северной широты), измеряя затем количество образовавшегося в ней превитамина D₃. Резуль-

таты эксперимента подтвердили теоретические расчеты: в расположенном севернее Эдмонтоне, где солнце в зимние месяцы проходило низко над горизонтом, не достигая зенита, в период с октября по март солнечный свет был не способен обеспечивать синтез превитамина D₃ из 7-дегидрохолестерола. Для характеристики времени года, когда солнечный свет не содержит или содержит крайне мало эффективного для образования в коже витамина D₃ излучения, исследователи предложили термин «зима витамина D».

Однако существуют и другие факторы, способствующие недостаточно эффективному солнечному облучению кожных покровов. В исследовании C.Palacios и L.Gonzalez, проведенном в 2013 г., проанализированы научные исследования, посвященные распространенности дефицита и недостаточности витамина D в разных странах по всему миру. Из 3226 научных статей, опубликованных в период с 2003 до 2013 г., были отобраны 103 статьи, которые полностью соответствовали критериям достоверности и репрезентативности, и подготовлен сводный отчет [2]. В результате полученных данных было установлено, что недостаточность и дефицит витамина D широко распространены среди разных групп населения вне зависимости от уровня жизни в стране или ее географического расположения. Среди взрослого населения США дефицит витамина D [25-гидрокси-



кальциферол – 25(OH)D<20 нг/мл] наблюдался у 34–37% населения, в Великобритании – 47%, Германии – 58%, Финляндии – 65%. В странах, расположенных ближе к экватору, распространенность дефицита оказалась не меньше: в Иране – 51%, Индии – 66%, Пакистане – 58%, Бангладеш – 80%. Несмотря на то, что жители стран, расположенных ближе к экватору, подвергаются большей инсоляции, культурные факторы, такие как ношение одежды, полностью покрывающей кожные покровы, или использование средств, защищающих от ультрафиолетового излучения, неизбежно приводят к состояниям дефицита витамина D. Еще в большей степени недостаточность и дефицит витамина D наблюдались среди беременных и кормящих женщин.

Санкт-Петербург расположен почти на 60-м градусе северной широты (59°56'23") и является самым северным городом мира с населением более 1 млн человек – численность населения на начало 2017 г. составляла 5 281 579 человек. Северо-Западный федеральный округ, в котором проживают почти 14 млн человек, в свою очередь, расположен между 54° и 81° северной широты. 84,26% населения Северо-Западного региона проживают в городах. Повышенный уровень загрязнения воздуха, запыленность и загазованность, сопровождающие городскую среду, также поглощают UVB. В день зимнего солнцестояния на широте Санкт-Петербурга зенитный угол солнца достигает 84°, т.е. солнце поднимается над горизонтом всего на 60° и солнечному свету приходится преодолевать значительное расстояние, прежде чем он достигнет земной поверхности (рис. 1). Таким образом, можно предположить, что значительное число населения, проживающие в Северо-Западном регионе, в течение длительного времени с ранней осени до поздней весны не подвергаются воздействию солнечного света, содержащего спектр, необходимый для эффективного синтеза витамина D₃.

В России проведено ограниченное число исследований распространенности дефицита витамина D в разных популяционных группах. Так, среди молодых женщин и мужчин в возрасте от 18 до 27 лет оптимальное содержание 25(OH)D было выявлено лишь у 6,4% обследованных [3]. Другое исследование, проведенное в г. Чебоксары, показало снижение концентрации витамина D у 89% женщин в возрасте от 25 до 56 лет [4]. **В Москве среди женщин в постменопаузе дефицит витамина D в крови был выявлен у 70,3% обследованных, при этом отмечались сезонные колебания уровня 25(OH)D и самые низкие средние показатели регистрировались в январе.** Среди жителей Северо-Западного региона Российской Федерации в возрасте от 18 до 70 лет в период с сентября по май недостаток и дефицит витамина D были установлены в 82,2% случаев [5].

Проблема дефицита витамина D приобретает особую актуальность в период беременности [6]. Помимо хорошо известной способности кальцитриола регулировать кальциевый обмен, обеспечивая тем самым нормальное развитие скелета плода, плейотропные эффекты кальцитриола могут быть связаны с регуляцией аутоиммунных процессов, подавляя иммунные реакции организма матери на антигены плода или регулируя пролиферацию клеток в трофобласте. Особая роль, которую кальцитриол играет во время беременности, подчеркивается тем фактом, что с самого начала беременности концентрация этого гормона в крови женщины повышается в несколько раз. По мнению некоторых авторов, эта реакция настолько специфична, что может являться своеобразным «тестом на беременность» [7]. Данный факт нельзя объяснить только необходимостью регулировать кальциевый обмен, потому что



подъем концентрации наблюдается в I триместре, когда со стороны плода еще нет потребности в большом количестве кальция, а прекращается во время лактации, когда женщина активно теряет кальций [8, 9].

Выявление факторов, влияющих на формирование дефицита, а также изучение влияния витамина D на организм беременной женщины приобретают особую актуальность с учетом географического положения Северо-Западного региона РФ. В настоящем исследовании оценивается корреляция сезона года и уровня кальцидиола у беременных женщин, проживающих в Санкт-Петербурге.

Материалы и методы

В период с 2013 по 2015 г. обследованы 178 беременных женщин, находящихся на 12–14-й неделе гестации. Все пациентки по поводу настоящей беременности наблюдались в женских консультациях Санкт-Петербурга по месту жительства и находились на диспансерном учете.

Критерии включения в исследование:

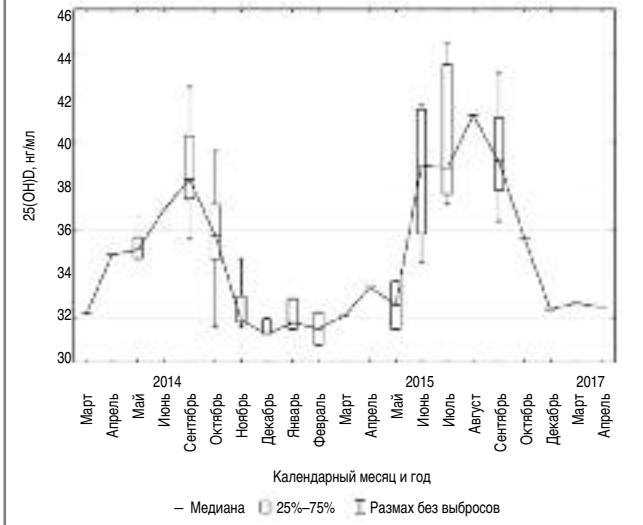
- возраст от 20 до 40 лет;
- срок гестации 12–14 нед;
- одноплодная беременность;
- постановка на учет в женской консультации в I триместре беременности и выполнение всех обязательных лабораторных и инструментальных обследований на протяжении всей беременности;
- прием 500 МЕ колекальциферола в составе поливитаминных комплексов ежедневно в течение беременности до момента включения в исследование;
- подписание информированного согласия на участие в программе исследования.

Критерии исключения:

- заболевания почек, хроническая почечная недостаточность;
- заболевания желудочно-кишечного тракта;
- операции на органах желудочно-кишечного тракта в анамнезе;
- онкологические заболевания; псориаз;
- ревматические заболевания: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, спондилоартрит;
- женщины, принимающие препараты, влияющие на усвоение витамина D: кортикостероиды, иммунодепрессанты, антиконвульсанты, антациды, содержащие алюминий, низкомолекулярные гепарины, нестероидные противовоспалительные препараты.

Произведен забор венозной крови, и определен уровень 25(OH)D. Женщины поделены на 2 группы в зависимости от концентрации кальцидиола: 1-ю группу (n=65) составили женщины, у которых уровень кальцидиола в сыворотке соответствовал критерию нормы (более 30 нг/мл), 2-ю (n=113) – пациентки, уровень кальцидиола у которых соответствовал критерию гиповитаминоза (менее 30 нг/мл).

Рис. 3. Концентрации 25(OH)D у женщин в 1-й группе в зависимости от календарного месяца.



Для определения 25(OH)D использован электрохемилюминесцентный метод с применением анализатора Architect 2000 на базе центральной клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова». При обработке данных использован статистический программный пакет Statistica 10 En (StatSoft, Inc.).

Результаты

В обеих группах наблюдается корреляция между уровнями кальцидиола и сезоном включения в исследование. Более высокие медианные концентрации 25(OH)D наблюдаются в летние месяцы, а более низкие – в зимние, причем подобная зависимость характерна как для 1-й, так и для 2-й групп.

В 1-й группе данные оказались распределены сходным образом (рис. 3).

Полученные данные проанализированы с точки зрения предположения о следующей модели изменения показателей 25(OH)D в зависимости от сезона:

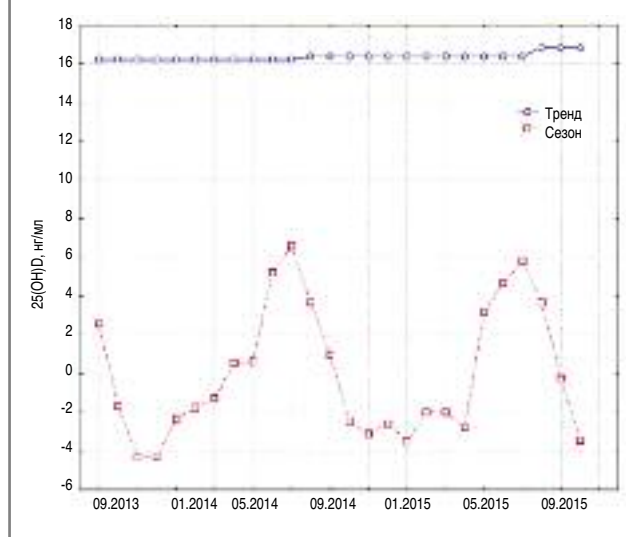
$$D_t = TC_t + S_t + e_t$$

где TC_t – тренд (постоянный в течении года), S_t – сезонная компонента, e_t – нормальный шум, t – время в месяцах.

Для более достоверного отделения влияния тренда от сезонной компоненты, учитывая существующий разброс собранных данных во времени, было выдвинуто предположение о совпадении сезонной компоненты S_t в обеих группах. Они были объединены и «уровнены» по средним (adjusted) методом ковариационного анализа. Из значений 2-й группы была вычтена разность значений концентраций 25(OH)D за период с лета 2014 по лето 2015 г. в указанных группах. На рис. 4 хорошо видно, что общая вариативность значений кальцидиола происходит не за счет тренда, а за счет сезонной компоненты. При этом «сезонная» дельта концентрации кальцидиола колеблется выше и ниже нуля на графике сезонной компоненты, причем в «летний» сезон входят месяцы с июня по сентябрь, а «зимний» – с октября по май. Полученный вывод был подтвержден с помощью однофакторного дисперсионного анализа для исправленных значений витамина D. Значимость различия по F-критерию Фишера составила: $p < 0,0001$.

Таким образом, полученные данные подтверждают зависимость уровня кальцидиола от сезона года. Установлено, что средний уровень 25(OH)D у женщин ниже в зимний период и выше – в летний. Максимальные средние концентрации достигаются в августе-сентябре, после чего тренд переходит в нисходящую фазу, достигая минимальных значений в феврале-марте. Тренд изменяется на восходящий в марте и продолжает повышаться все летние месяцы вплоть до авгу-

Рис. 4. Влияние сезонной компоненты на изменение концентрации 25(OH)D.



ста-сентября. При проведении ковариационного анализа было выделено два значимых фазы синтеза кальцидиола сезона: «зимний» и «летний», причем «зимний» длится с октября по май, а «летний» – с июня по сентябрь.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что продолжительность периода, когда возможен достаточный эндогенный синтез кальцидиола, составляет всего 4 мес, а продолжительность «зимы витамина D» составляет 8 мес, что позволяет связать широкое распространение дефицита и недостаточности витамина D среди жителей Северо-Западного с климатическим фактором и предположить, что для компенсации гиповитаминоза нужно применение более высоких доз колекальциферола или дополнительное облучение кожных покровов ультрафиолетовым излучением, содержащим спектр, необходимый для синтеза витамина D.

Литература/References

1. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 373–8. DOI: 10.1210/jcem-67-2-373
2. Palacios G, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 144 (Pt A): 138–45. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.11.003
3. Маркова ТН, Марков ДС, Маркелова ТН и др. Распространенность дефицита витамина D и факторов риска остеопороза у лиц молодого возраста. *Вестн. Чувашского университета*. 2012; с. 441–6. / Markova TN, Markov DS, Markelova TN. *in dr. Rasprostranennost' defitsita vitamina D i faktorov riska osteoporozu u lits mladogo vozrasta. Vestn. Chuvashskogo universiteta*. 2012; s. 441–6. [in Russian]
4. Борисова ЛВ, Петрова АС. Сборник научных трудов, посвященных 55-летию ГУЗ «Республиканский эндокринологический диспансер» г. Чебоксары. 2011. / Borisova LV, Petrova AS. *Sbornik nauchnykh trudov, posviashchennykh 55-letiiu GUZ «Respublikanskii endokrinologicheskii dispanser» g. Cheboksary*. 2011. [in Russian]
5. Каронова ТЛ, Гринева ЕН, Никитина ИЛ. Распространенность дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска. *Остеопороз и остеопатия*. 2013; с. 3–7. <http://1000.com/work/item/3773647/resources/2804734/pdf> / Karonova TL, Grineva EN, Nikitina IL. *Rasprostranennost' defitsita vitamina D v Severo-Zapadnom regione RF sredi zhibitelei g. Sankt-Peterburga i g. Petrozavodsk. Osteoporoz i osteopatii*. 2013; s. 3–7. <http://1000.com/work/item/3773647/resources/2804734/pdf> [in Russian]
6. Зазерская ИЕ., Шеленова ЕС., Кузнецова ЛВ. Витамин D и гестационные риски. *Остеопороз и остеопатия*. 2016; 2: 48. / Zazerskaia IE., Shelenova ES., Kuznetsova LV. *Vitamin D i gestatsionnye riski. Osteoporoz i osteopatii*. 2016; 2: 48. [in Russian]
7. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: Improvements in birth outcomes and complications through direct genomic alteration. *Mol Cell Endocrinol* 2017. DOI: 10.1016/j.mce.2017.01.039
8. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 2341–57. DOI: 10.1002/jbmr.463
9. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev* 1997; 18: 832–72. DOI: 10.1210/edrv.18.6.0319

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хазова Елена Леонидовна – науч. сотр. НИЛ репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова».
E-mail: kamishi77@mail.ru

Яковлева Наталья Юрьевна – науч. сотр. НИЛ репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова»

Беляева Екатерина Николаевна – науч. сотр. НИЛ репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова»