

## Ассоциация дефицита витамина D и развития преждевременной родовой деятельности

Т.Г. Денисова<sup>1,2,3</sup>, Э.Н. Васильева<sup>2,4</sup>, А.Е. Сидоров<sup>2</sup>, Е.А. Денисова<sup>2</sup>, В.М. Левицкая<sup>2</sup>,  
Т.Н. Сидорова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт усовершенствования врачей Минздрава Чувашской Республики  
428018, г. Чебоксары, ул. Михаила Сеспеля, 27

<sup>2</sup> Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова  
428015, г. Чебоксары, Московский пр., 15

<sup>3</sup> Марийский государственный университет  
424000, г. Йошкар-Ола, пл. Ленина, 1

<sup>4</sup> Городская клиническая больница № 1 Минздрава Чувашской Республики  
428028, г. Чебоксары, пр. Тракторостроителей, 46

### Резюме

В 70 % случаев неонатальной смертности, в 36 % случаев младенческой смертности, в 25–50 % случаев отдаленных неврологических последствий у детей одной из причин являются преждевременные роды. От обеспеченности витамином D зависит течение беременности. Целью исследования явились определение уровня витамина D и анализ акушерско-гинекологического анамнеза у пациенток с преждевременными родами. **Материал и методы.** В исследование вошли 35 пациенток с преждевременными родами и 30 женщин с физиологическим течением родовой деятельности. У обследованных оценивалась обеспеченность витамином D по содержанию 25(OH)D в сыворотке крови, которое определяли согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, с использованием метода иммуноферментного анализа. **Результаты.** У пациенток с преждевременными родами выявлен дефицит витамина D и высокий уровень хронических воспалительных заболеваний органов дыхания, почек и органов малого таза. **Заключение.** При ведении беременных необходимо учитывать обеспеченность их витамином D и, возможно, рекомендовать прием препаратов витамина D с периода прегравидарной подготовки и в течение гестации.

**Ключевые слова:** преждевременные роды, дефицит витамина D, факторы риска, недоношенные новорожденные, качество жизни.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Денисова Т.Г., e-mail: tomadenisova@rambler.ru

**Для цитирования:** Денисова Т.Г., Васильева Э.Н., Сидоров А.Е., Денисова Е.А., Левицкая В.М., Сидорова Т.Н. Ассоциация дефицита витамина D и развития преждевременной родовой деятельности. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(5):143–147. doi: 10.18699/SSMJ20230515

## Association of vitamin D deficiency and preterm birth

T.G. Denisova<sup>1,2,3</sup>, E.N. Vasileva<sup>2,4</sup>, A.E. Sidorov<sup>2</sup>, E.A. Denisova<sup>2</sup>, V.M. Levitskaya<sup>2</sup>,  
T.N. Sidorova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute for Advanced Training of Doctors of the Ministry of Health of the Chuvash Republic  
428018, Cheboksary, Mikhaila Sespelya st., 27

<sup>2</sup> Chuvash State University named after I.N. Ulyanov  
428015, Cheboksary, Moskovsky ave., 15

<sup>3</sup> Mari State University  
424000, Yoshkar-Ola, Lenina sq., 1

<sup>4</sup> City Clinical Hospital No. 1 of Minzdrav of the Chuvash Republic  
428028, Cheboksary, Traktorostroiteley ave., 46

## Abstract

In 70 % of cases of neonatal death, in 36 % of cases of infant mortality, in 25–50 % of cases of long-term neurological consequences in children, one of the causes is preterm birth. The course of pregnancy depends on the availability of vitamin D. The aim of the study was to determine the level of vitamin D and to analyze the obstetric and gynecological history in patients with preterm labor. **Materials and methods.** The study included 35 patients with preterm delivery and 30 women with the physiological course of labor. In the surveyed, vitamin D sufficiency was assessed by the content of 25(OH)D in blood serum, which was determined according to the clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists, using the enzyme immunoassay method. **Results.** In patients with preterm labor, vitamin D deficiency and a high level of chronic inflammatory diseases of the respiratory, kidney and pelvic organs were revealed. **Conclusions.** Therefore, when managing pregnant women, it is necessary to take into account their availability of vitamin D and, possibly, recommend taking vitamin D preparations from the period of preconception preparation and during gestation.

**Key words:** preterm birth, vitamin D deficiency, risk factors, premature newborns, quality of life.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author:** Denisova T.G., e-mail: tomadenisova@rambler.ru

**Citation:** Denisova T.G., Vasileva E.N., Sidorov A.E., Denisova E.A., Levitskaya V.M., Sidorova T.N. Association of vitamin D deficiency and preterm birth. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(5):143–147. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230515

## Введение

К преждевременным родам (ПР) относятся роды с 22 до 36<sup>6</sup> недель гестации. В 70 % случаев ПР служат основной причиной неонатальной смертности, в 36 % случаев – младенческой смертности, в 25–50 % случаев – отдаленных неврологических последствий в детстве и будущей взрослой жизни. ПР составляют 6–10 % от всего количества родов и делятся в зависимости от срока гестации: с 22 до 27<sup>6</sup> недель – экстремально ранние ПР (5–7 %), с 28 до 31<sup>6</sup> недель – ранние ПР (33–42 %), с 32 до 33<sup>6</sup> недель – ПР и с 34 до 36<sup>6</sup> – поздние ПР (50–60 %). Среди детей, родившихся в 22–23<sup>6</sup> недель гестации, смертность составляет 97–98 % в течение нескольких недель, лишь 1 % новорожденных развивается без поражений со стороны нервной системы. При рождении в 24–24<sup>6</sup> недель выживаемость младенцев повышается до 55 %, из них лишь 32 % без неврологических отклонений в последующие 2 года жизни [1–3].

Учитывая социальную и медицинскую значимость и важность ПР для качества жизни и здоровья новорожденных, в Порядке оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» (приказ МЗ РФ № 1130 от 20.10.2020) на сроке 11–14 и 19–21 недели беременности указано на проведение антенатального скрининга для выявления синдрома задержки роста плода, преэклампсии, ПР [4].

У 30–40 % женщин ПР на сроках 22–27<sup>6</sup> недель вызваны присутствием инфекции и патологии плода, на сроке 28–33<sup>6</sup> недель гестации инфекционный фактор выявлен в 50 % случаев ПР. ПР после 34 недель имеют множество других причин. В патогенезе ПР при инфекции играет роль повышение выброса цитокинов; прежде-

временный разрыв амниотических оболочек происходит вследствие инфицирования нижнего полюса плодного пузыря, что часто встречается при истмико-цервикальной недостаточности вследствие абортов. Цитокины могут вырабатываться в хорионе, амнионе и децидуа. Провоспалительным цитокинам характерны токсические свойства, они способствуют повышению тонуса матки в децидуа, миометрии и плаценте, вызывают ремоделирование сосудов матки, разрыв амниотических оболочек, отслойку плаценты. Действие инфекционного фактора на иммунный механизм репродуктивной сферы до конца не изучен [5–7].

По данным литературы, от обеспеченности витамином D зависит течение беременности. Отмечена высокая частота недостаточности витамина D в репродуктивном периоде и течении беременности. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови < 32 нг/мл увеличивает риск развития осложнений течения беременности – плацентарной недостаточности, диабета, ПР, преэклампсии, бактериального вагиноза, формирования синдрома задержки роста плода, низкой массы тела при рождении, младенческой сердечной недостаточности, краниотабеца, острой инфекции нижних дыхательных путей, гипокальциемии, а также повышения количества операций кесарева сечения [8–10].

Установлено, что от сезонных воздействий солнечного света и витамина D зависит количество ПР – самое низкое при зачатии летом и осенью, самое высокое – зимой и весной. Также доказано, что физиологические показатели содержания витамина D в сыворотке крови сопряжены с уменьшением количества ПР. К ПР могут привести другие осложнения течения беременно-

сти с дефицитом витамина D: преэклампсия, плацентарная недостаточность и бактериальный вагиноз. Установлено, что у пациенток с ПР низкий уровень 25(OH)D, трансформирующего фактора роста  $\beta$ , экспрессии рецептора к витамину D и повышенный уровень интерлейкина-17 и интерлейкина-23 в сравнении при доношенных сроках гестации. Нарушенная регуляция роста плаценты приводит к формированию фетоплацентарной недостаточности, развитию воспалительных реакций, повышению риска ПР [11–14].

Витамин D участвует в регуляции работы иммунной системы через специфические рецепторы, идентифицированные во многих органах и клетках иммунной системы и способствующие преобразованию 25(OH)D в 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Кальцитриол способен оказывать действие на Т-хелперы, Т-регуляторы, активированные Т-лимфоциты и дендритные клетки. Недостаточность витамина D влияет на формирование аутоиммунных заболеваний, обусловленных его иммуносупрессивным действием, что играет важную роль в возникновении привычных потерь беременности на разных сроках гестации [13–16].

Цель исследования состояла в изучении обеспеченности витамином D пациенток с ПР и анализе их соматического и акушерско-гинекологического анамнеза.

### Материал и методы

В исследование вошли 35 пациенток с ПР и 30 женщин с физиологическим течением родовой деятельности. У обследованных оценивалась обеспеченность витамином D по содержанию 25(OH)D в сыворотке крови, которое определяли согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов [17] (норма –

30–100 нг/мл, недостаточность – 20–30 нг/мл, дефицит – менее 20 нг/мл), с использованием метода иммуноферментного анализа. Материалом исследования явилась венозная кровь. У беременных оценивалась обеспеченность витамином D по значениям 25(OH)D в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы Biomedica Medizinprodukte GmbH (Австрия).

Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического значения и ошибки среднего ( $M \pm m$ ), номинальные данные – в виде относительных частот объектов исследования ( $n, \%$ ). Для оценки различий количественных данных использовали критерий Стьюдента, для номинальных данных – точный критерий Фишера. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

### Результаты

Возраст пациенток с ПР составил 29–38 лет ( $34,5 \pm 7,8$  года), у пациенток, родивших в срок, – 24–34 года ( $27,3 \pm 6,4$  года,  $p > 0,05$ ). Содержание витамина D в сыворотке крови пациенток с ПР равнялось  $16,7 \pm 3,7$  нг/мл, что значительно ниже нормы и статистически значимо меньше ( $p = 0,045$ ), чем у рожениц с физиологическим течением родов ( $32,5 \pm 7,1$  нг/мл).

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза женщин показал, что у пациенток с ПР отягощен в 65,7 % случаев (воспалительные заболевания органов малого таза, самопроизвольные аборт, медицинские аборт, ПР), тогда как у женщин, родивших в срок, – в 23,3 % случаев (в основном медицинские аборт) ( $p = 0,0007$ ) (таблица). Соматический анамнез женщин с ПР также был отягощен чаще (48,6 %) (хроничес-

*Сравнительный анализ соматического и акушерско-гинекологического анамнеза у женщин исследуемых групп*

*Comparative analysis of somatic and gynaecological anamnesis of women in the study groups*

Показатель	Беременные с ПР ( $n = 35$ )	Женщины с физиологическим течением беременности ( $n = 30$ )	$p$
Хронические воспалительные заболевания органов дыхания	23 (65,7 %)	9 (30,0 %)	0,0041
Хронические воспалительные заболевания почек	16 (45,7 %)	7 (22,9 %)	0,0517
Нейроциркуляторная дистония	8 (22,9 %)	7 (23,3%)	0,5968
Воспалительные заболевания органов малого таза	26 (74,3 %)	11 (36,7 %)	0,0024
Медицинские аборт	6 (17,1 %)	3 (10,0 %)	0,3222
Самопроизвольные аборт	11 (31,4 %)	2 (6,7 %)	0,0127
ПР	7 (20,0 %)	1 (3,3 %)	0,0446
Заболевания желудочно-кишечного тракта	7 (20,0 %)	6 (20,0 %)	0,6199
ОРВИ во время беременности	21 (60,0 %)	5 (16,7 %)	0,0004

кие воспалительные заболевания носоглотки и почек, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ)), чем у родивших в срок (16,7 %,  $p = 0,0065$ ). Высокий уровень хронических воспалительных заболеваний органов дыхания, почек и органов малого таза является фактором риска ПР. Согласно литературным данным, дефицит витамина D влияет на состояние иммунной системы, в частности на активность клеточного иммунитета [18], поэтому, возможно, прием витамина D имеет значение в профилактике ПР. Кроме того, количество самопроизвольных аборт и ПР в группе женщин с ПР также больше, чем у пациенток с физиологическими родами.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о связи дефицита витамина 25(OH) D и развитии преждевременной родовой деятельности. Несомненно, метаболиты витамина D участвуют в процессе активации нервно-мышечной передачи импульсов в миометрии, кроме того, дефицит витамина D способствует ослаблению местного иммунитета и, тем самым, развитию воспалительной реакции во влагалище, что приводит к преждевременному излитию околоплодных вод.

Учитывая литературные данные и результаты собственных исследований, можно рекомендовать пациенткам, встающим на диспансерный учет по беременности, и женщинам, планирующим беременность, исследование уровня витамина D и при обнаружении недостаточной обеспеченности назначать прием препаратов витамина D.

## Список литературы / References

1. Акушерство. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 1080 с.  
Obstetrics. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. 1080 p. [In Russian].
2. Преждевременные роды. Клинические рекомендации. 2020. 43 с.  
Premature birth. Clinical guidelines. 2020. 43 p. [In Russian].
3. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. Geneva, 2015. 108 p.
4. Приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология».  
Order of the Ministry of Health of Russia dated October 20, 2020 № 1130n "On approval of the procedure for the provision of medical care in the field of obstetrics and gynecology". [In Russian].
5. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г., Гарифуллова Ю.В. Влияние витамина D на течение и исходы беременности у женщин. *Практ. мед.* 2020;18(2):12–20.
6. Maltseva L.I., Vasilyeva E.N., Denisova T.G., Garifullova Yu.V. Influence of vitamin D on the course and outcomes of pregnancy in women. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2020;18(2):12–20. [In Russian].
7. Ancel P.Y., Lelong N., Papiernik E., Saurel-Cubizolles M.J., Kaminski M., EUROPOP. History of induced abortion as a risk factor for preterm birth in European countries: results of the EUROPOP survey. *Hum. Reprod.* 2004;19(3):734–740.
8. Bodnar L.M., Klebanoff M.A., Gernand A.D., Platt R.W., Parks W.T., Catov J.M., Simhan H.N. Maternal vitamin D status and spontaneous preterm birth by placental histology in the US Collaborative Perinatal Project. *Am. J. Epidemiol.* 2014;179(2):168–176. doi: 10.1093/aje/kwt237
9. Васильева Э.Н., Мальцева Л.И., Денисова Т.Г., Герасимова Л.И. Возможности витамина D для снижения риска преэклампсии. *Акушерство, гинекол. и репрод.* 2019;13(2):103–110. doi: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.103-110
10. Vasilyeva E.N., Maltseva L.I., Denisova T.G., Gerasimova L.I. Therapeutic significance of vitamin d and calcium in reducing the risk of preeclampsia. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(2):103–110. [In Russian]. doi: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.103-110
11. Bodnar L.M., Platt R.W., Simhan H.N. Early-pregnancy vitamin D deficiency and risk of preterm birth subtypes. *Obstet. Gynecol.* 2015;125(2):439–447. doi: 10.1097/AOG.0000000000000621
12. Hollis B.W., Wagner C.L. Vitamin D supplementation during pregnancy: Improvements in birth outcomes and complications through direct genomic alteration. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2017;453:113–130. doi: 10.1016/j.mce.2017.01.039
13. Liu N.Q., Hewison M. Vitamin D, the placenta and pregnancy. *Arch. Biochem. Biophys.* 2012;523:37–47. doi: 10.1016/j.abb.2011.11.018
14. Boyle A.K., Rinaldi S.F., Norman J.E., Stock S.J. Preterm birth: Inflammation, fetal injury and treatment strategies. *J. Reprod. Immunol.* 2017;119:62–67. doi: 10.1016/j.jri.2016.11.008
15. Gernand A.D., Bodnar L.M., Klebanoff M.A., Parks W.T., Simhan H.N. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D and placental vascular pathology in a multi-center US cohort. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013;98(2):383–388. doi: 10.3945/ajcn.112.055426
16. Hollis B.W., Wagner C.L. Vitamin D and pregnancy: skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes. *Calcif. Tissue Int.* 2013;92(2):128–139. doi: 10.1007/s00223-012-9607-4
17. Davey M.A., Watson L., Rayner J.A., Rowlands S. Risk scoring systems for predicting preterm birth with the aim of reducing associated adverse outcomes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;2015(10):CD004902. doi: 10.1002/14651858.CD004902.pub5

16. Li N., Wu H.M., Hang F., Zhang Y.S., Li M.J. Women with recurrent spontaneous abortion have decreased 25(OH) vitamin D and VDR at the fetal-maternal interface. *Brazil J. Med. Biol. Res.* 2017;50(11):6527. doi: 10.1590/1414-431X20176527

17. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. М., 2015. 75 с.

Clinical recommendations. Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention. Moscow, 2015. 75 p. [In Russian].

18. Qin L.L., Lu F.G., Yang S.H., Xu H.L., Luo B.A. Does maternal vitamin D deficiency increase the risk of preterm birth: A meta-analysis of observational studies. *Nutrients.* 2016;8(5):301. doi: 10.3390/nu8050301

#### **Сведения об авторах:**

**Денисова Тамара Геннадьевна**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-0517-2632, e-mail: tomadenisova@rambler.ru

**Васильева Эльвира Николаевна**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-7677-7735, e-mail: elnikvas@mail.ru

**Сидоров Анатолий Евгеньевич**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1244-5923, e-mail: chebbox@gmail.com

**Денисова Елена Алексеевна**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5054-3826, e-mail: gubanova.elena@gmail.com

**Левицкая Валентина Михайловна**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-2610-0611, e-mail: valentinalevickaya@mail.ru

**Сидорова Татьяна Николаевна**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3140-8262, e-mail: sidorovat339@gmail.com

#### **Information about the authors:**

**Tamara G. Denisova**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-0517-2632, e-mail: tomadenisova@rambler.ru

**Elvira N. Vasileva**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7677-7735, e-mail: elnikvas@mail.ru

**Anatoliy E. Sidorov**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1244-5923, e-mail: chebbox@gmail.com

**Elena A. Denisova**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5054-3826, e-mail: gubanova.elena@gmail.com

**Valentina M. Levitskaya**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2610-0611,

e-mail: valentinalevickaya@mail.ru

**Tatiana N. Sidorova**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3140-8262, e-mail: sidorovat339@gmail.com

*Поступила в редакцию 25.02.2023*

*После доработки 15.06.2023*

*Принята к публикации 21.07.2023*

*Received 25.02.2023*

*Revision received 15.06.2023*

*Accepted 21.07.2023*