

## СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ У БЕРЕМЕННЫХ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ИНФИЦИРОВАНИЕМ И ВИТАМИН-D-ДЕФИЦИТНЫМ СТАТУСОМ

Манасова Г.С., Зелинский А.А., Чумак З.Н., Казаренко О.Н., Глоба С.С.

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса*

**Резюме.** Представлены результаты сравнительного исследования состояния костной ткани у беременных с верифицированным перинатальным инфицированием (ВПИ) и витамин-D-дефицитным статусом (VDDS), а также у здоровых беременных. При ВПИ уровень VD соответствовал норме только у 22,5% пациенток, у 55% выявлен VDDS, у 22,5% – недостаточность VD. Уже во втором триместре у 71,9% беременных с ВПИ в сочетании с VDDS диагностирована остеопения, у 9,78% – остеопороз. К концу беременности при инфицировании и VDDS процесс потери костной массы был более выраженным. Содержание VD при ВПИ было в 1,3 раза меньшим, чем у здоровых женщин. При инфицировании выявлена положительная корреляционная зависимость уровня VD и ФНО- $\alpha$ , что, вероятно, свидетельствует об участии VD в формировании синдрома системного воспалительного ответа при перинатальном инфицировании.

**Ключевые слова:** беременность, инфицирование, витамин-D-дефицитный статус, костная ткань.

### Актуальность

Проблема дефицита витамина D рассматривается в настоящее время как новая неинфекционная метаболическая эпидемия XXI века: в период времени года с ноября по февраль месяцы, вся территория земного шара, которая расположена выше 42° северной широты, является зоной повышенного риска заболеваний, связанных с недостаточностью или дефицитом VD [1, 2]. В зависимости от региона проживания, времени года, уровня солнечной инсоляции и многих других факторов, недостаточность или дефицит витамина D (VD) встречается у 1-78% населения [3, 4].

В силу открытия во многих органах и тканях организма экспрессии специализированных рецепторов к активной форме VD (1,25(OH)<sub>2</sub>D), так называемых витамин D рецепторов (VDR) и комплексного взаимодействия активаторов или супрессоров VDR на процессы транскрипции генома, активная форма VD считается мощным стероидным гормоном с уникальным спектром «классических» и «неклассических» метаболических эффектов. В целом VD регулирует несколько десятков тысяч генов, что составляет около 3% генома человека [5, 6, 7].

К наиболее изученным «классическим» эффектам витамин-D-дефицитного статуса (VDDS) является риск развития остеопороза и рахита [8, 9, 10, 11].

С точки зрения влияния VDDS на механизмы реализации внутриутробных инфекций имеют значение «неклассические» иммунотропные

эффекты VD, которые стали широко изучаться в последние годы [12, 13, 14, 15, 16]. В свете указанных эффектов VD представляется интересным направление исследований, связанных с VDDS и перинатальным инфицированием.

**Цель** – изучить влияние VDDS на структурно-функциональное состояние костной ткани у беременных с верифицированным перинатальным инфицированием (ВПИ).

### Материалы и методы

В динамике гестационного процесса обследовано 363 беременных в возрасте 18-44 лет; из них 192 составили основную группу женщин с верифицированным перинатальным инфицированием (ВПИ), 128 – контрольную группу здоровых женщин с физиологическим течением беременности.

Все пациентки прошли полное клинико-лабораторное обследование в соответствии с регламентирующими приказами МЗ Украины.

Верификация перинатального инфицирования различными инфекционными агентами группы TORCH осуществлялась на основании иммуноферментного анализа (ИФА) крови (двукратное исследование с определением авидности антител), полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также традиционных бактериоскопического и бактериологического методов исследования.

Структурное состояние костной ткани определяли методом ультразвуковой денситометрии пяточной кости с помощью аппарата «Sonost-2006» (Южная Корея) на основании измерения индек-

са жесткости кости (ИЖК), стандартных отклонений от пиковой и возрастной костной массы (Т- и Z-критериев). Оценка минеральной плотности костной ткани (МПКТ) осуществлялась при компьютерной обработке полученных данных с учетом рекомендаций ISCD (International Society for Clinical Densitometry, 2013 г.): при показателе стандартного отклонения (SD) от возрастной костной массы (Z-критерия, рекомендованного для оценки состояния костной ткани у женщин репродуктивного возраста) от (-1,1) до (-1,9) SD констатировали начальную, а от (-2,0) до (-2,4) SD – тяжелую остеопению. При показателях Z-критерия (-2,5) SD и выше устанавливали диагноз остеопороза.

Уровень витамина D (1,25(OH)D) в сыворотке крови беременных определяли электрохемилуминесцентным методом на анализаторе «Elecys-2010» (Roche Diagnostics, Германия). Исследование в крови женщин концентрации ФНО- $\alpha$  (тест IMMULITE-1000) методом твердофазного хемилуминесцентного иммуноферментного анализа позволяло оценивать активность синдрома системного воспалительного ответа организма.

Исследования проводили в сроки беременности 24-26 и 37-38 недель; забор пуповинной крови осуществляли сразу после родов.

### Результаты и обсуждение

По возрасту, паритету родов, по общесоматической патологии, антропометрическим характеристикам группы были однородными. Средний рост беременных в основной группе (I группа) составил  $161 \pm 1,3$  см, средняя масса тела  $67,3 \pm 1,1$  кг, в контрольной (II группа) средний рост соответствовал  $160 \pm 1,4$  см, средняя масса тела –  $71,2 \pm 1,3$  кг.

С нормальной массой тела (индекс массы тела – ИМТ=18-25) в основной группе было 29,8%, в контрольной – 26,6%; с предожирением при показателях ИМТ=25-30 было 30,6 и 28,9% соответственно основной и контрольной группам. У 21,7% из I-ой и у 27,78% из II-ой группы беременных ИМТ соответствовал 30-35, что характерно для ожирения первой степени. У 17,9% женщин основной и у 18,8% контрольной группы отмечался дефицит массы тела при показателях ИМТ 16-18.

В основной группе 129 женщинам (54,9%) предстояли первые роды, 106 (45,1%) – вторые. В группе контроля первородящими были 57 жен-

щин, что составило 44,5%, повторнородящими – 71 (55,6%) беременных.

При анализе результатов ультразвуковой денситометрии получены данные, свидетельствующие о достоверном снижении минеральной плотности костной ткани у беременных с верифицированным перинатальным инфицированием (рис.1).



Рис. 1. Структурное состояние костной ткани у беременных с VDDS и у здоровых беременных

Показатели МПКТ, соответствующие норме, были определены только у 18,3% беременных с VDDS и инфицированием; у 9,8% был выявлен остеопороз, а у 71,9% – остеопенический синдром. В группе контроля остеопенический синдром был выявлен только у 23,4% пациенток.

По-видимому, при персистирующей инфекции и синдроме системного воспалительного ответа (ССВО), который в настоящее время рассматривается как одна из причин многих осложнений гестационного процесса, активность провоспалительных цитокинов, в частности, наиболее активного из них – фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), сопровождается изменени-

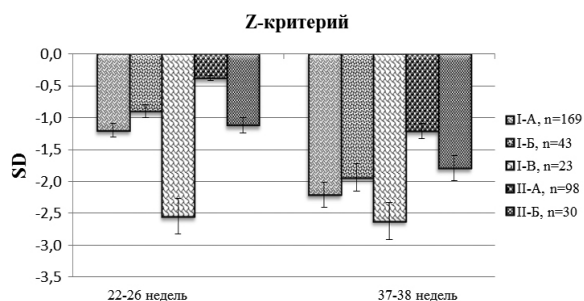


Рис. 2. Показатели стандартного отклонения от возрастной костной массы у обследованных беременных

ем адгезивных свойств клеток сосудистого эндотелия и лимфоцитов во всех тканях, облегчает миграцию фагоцитов и лейкоцитов из кровотока в ткани, окружающие очаг воспаления, в т.ч. и в костной ткани. Выраженная активность провоспалительных цитокинов, вероятно, способствует резорбции костной ткани.

Как уже было отмечено, для постановки диагноза остеопения/остеопороз использовали показатель стандартного отклонения (SD) от возрастной костной массы – Z-критерий: полученные нами данные представлены на рисунке 2.

В основной группе у 169 (71,9% – группа I-A) женщин выявлен остеопенический синдром уже во втором триместре беременности (Z-критерий – (-1,31) SD), остеопороз – у 23 (9,8% – группа I-B) пациенток (Z-критерий – (-2,55) SD).

В группе контроля только у 30 (23,4% – группа II-A) женщин МПКТ соответствовала остеопении (Z-критерий – (-1,12) SD), у остальных 98 (76,6% – группа II-B) – соответствовала возрастной костной массе (Z-критерий – (-0,38) SD). По мере прогрессирования беременности стандартное отклонение от возрастной костной массы в группе женщин с ВПИ и остеопенией уменьшилось до (-1,98) SD, с остеопорозом до – (-2,62) SD.

Снижение МПКТ наблюдалось также и у здоровых беременных: стандартное отклонение от возрастной костной массы уменьшилось до (-1,22) SD в группе II-A и до (-1,79) SD – в группе II-B.

Динамика индекса жесткости костной ткани (ИЖК) у беременных во всех группах свидетельствовала об ухудшении структурного состояния костной ткани по мере увеличения срока беременности, но у здоровых пациенток показатели были достоверно лучшими ( $93,9 \pm 1,6$  и  $83,9 \pm 1,5$ ;  $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ ), соответственно 2-ому и 3-ему триместрам беременности в подгруппе II-A ( $81,7 \pm 2,2$  и  $77,9 \pm 1,7$ %) по сравнению с показателями в группах I-A, I-B и I-B (со-

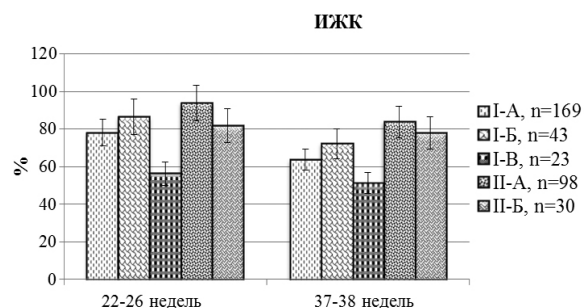


Рис. 3. Показатели индекса жесткости костной ткани у здоровых беременных и у беременных с ВПИ

ответственно  $78,1 \pm 1,2$  и  $63,8 \pm 1,3$ %;  $86,5 \pm 0,7$  и  $72,3 \pm 0,9$ %;  $56,4 \pm 2,2$  и  $51,3 \pm 2,5$ %) (рис. 3).

При изучении корреляционных взаимосвязей между исследуемыми показателями установлено, что у беременных с ВПИ с исходным остеопеническим синдромом (группа I-A) параметры Z-критерия в 3-м триместре прямо зависят от уровня витамина D (70% уровень надежности –  $RI=0,02$ ;  $p > 0,05$ ). У женщин с ВПИ без начальной остеопении (группа I-B) во 2-м триместре наблюдалась отрицательная корреляционная зависимость между содержанием витамина D ( $r=-0,31$ ), то есть даже имевшее место сниженное содержание витамина D еще обеспечивало сохранение массы костной ткани. По мере увеличения срока беременности показатели структурного состояния кости свидетельствовали об уменьшении МПКТ и наибольшее влияние на этот процесс оказывало содержание витамина D ( $p < 0,001$ ; ДИ 70%,  $RI=0,236$ ;  $F < 0,05$ ).

Таким образом, структурное состояние костной ткани у беременных основной и контрольной групп характеризовалось постепенным снижением костной массы по мере прогрессирования срока гестации, но при ВПИ снижение МПКТ было достоверно более выраженным.

Сравнительное исследование VD-статуса у здоровых беременных и у беременных с ВПИ

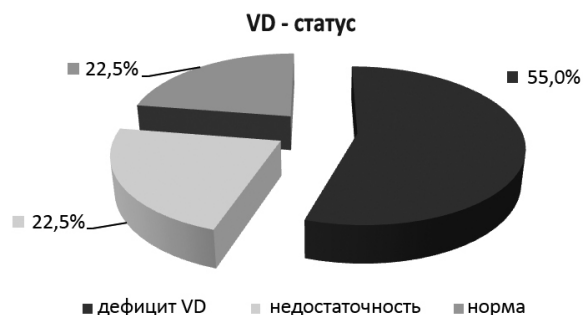


Рис. 4. Характеристика витамин D-статуса у беременных с перинатальным инфицированием

Таблица 1. Содержание витамина D и TNF- $\alpha$  в крови обследованных беременных

Сроки исследования	I группа, n=192	II группа, n=128	Достоверность
Витамин D, нмоль/л			
22-26 недель	77,8 $\pm$ 1,2	87,4 $\pm$ 2,4	p<0,01
37-38 недель	72,2 $\pm$ 1,6	84,2 $\pm$ 2,5	p<0,001
Пуповинная кровь	85,4 $\pm$ 3,3	51,4 $\pm$ 1,5	
ФНО- $\alpha$ , пг/мл			
22-26 недель	10,3 $\pm$ 0,2	5,4 $\pm$ 0,2	p<0,001
37-38 недель	13,0 $\pm$ 0,2	6,9 $\pm$ 0,2	p<0,001

показало, что при перинатальном инфицировании уровень VD соответствовал нормальным показателям только у 22,5%, у 55,0% пациенток констатируется VD-дефицитный статус, у 22,5% беременных содержание витамина D было недостаточным (рис.4).

По мере увеличения срока гестации содержание витамина D в обеих группах характеризовалось снижением: 87,4 $\pm$ 2,4 и 84,2 $\pm$ 2,5 нмоль/л, соответственно 2 и 3-ему триместрам в группе контроля и 77,8 $\pm$ 1,2 и 72,2 $\pm$ 1,6 нмоль/л – в основной группе. В группе беременных с ВПИ концентрация витамина D была достоверно ниже, чем в контрольной группе, по мере прогрессирования беременности разница стала более выраженной (p<0,01 во 2-ом, p<0,001 – в третьем триместрах беременности) (табл. 1).

Можно предположить, что снижение содержания VD у беременных с инфицированием отражает нарушение или дисфункцию определенных этапов синтеза (гидроксилирования) активных форм витамина в печени и почках по причине наличия системной воспалительной реакции на персистенцию того или иного инфекционного агента.

В пуповинной крови уровень VD во II группе составил 51,4 $\pm$ 1,5 нмоль/л, у беременных I группы – 85,4 $\pm$ 3,3 нмоль/л (p<0,001); то есть при ВПИ уровень витамина D в пуповинной крови почти в два раза превысил его содержание у здоровых беременных. Известно, что при физиологическом течении беременности существует четкая корреляция между содержанием витамина D в плазме матери и пуповинной крови: уровень витамина D у ребенка составляет 75-80% от такового у матери. Полученный нами результат требует дальнейших исследований.

Наличие синдрома системного воспалительного ответа и его активности при ВПИ подтверждалось исследованием одного из провоспалительных цитокинов в крови беременных: концентрация ФНО- $\alpha$  в основной группе в 2 раза

превышала его уровень в группе контроля при показателях 10,3 $\pm$ 0,2 и 5,4 $\pm$ 0,2 пг/мл во 2-ом и 13,0 $\pm$ 0,2 и 6,9 $\pm$ 0,2 пг/мл (p<0,001) – в 3-ем триместрах беременности.

При наличии клинических признаков системной воспалительной реакции была выявлена корреляционная связь между уровнем витамина D и уровнем ФНО- $\alpha$  ( $r=0,7$ ; p<0,01).

### Выводы

У беременных с верифицированным перинатальным инфицированием и недостаточностью витамина D состояние костной ткани характеризуется остеопенией у 71,9%, остеопорозом – у 9,8%, тогда как у здоровых беременных остеопенический синдром диагностируется лишь у 23,4% пациенток. По мере увеличения срока беременности структурное состояние костной ткани характеризуется снижением минеральной плотности кости, при инфицировании скорость потери МПКТ достоверно более выражена.

Витамин D статус у беременных с верифицированным перинатальным инфицированием соответствует норме только у 22,5% пациенток, более чем у половины (55%) пациенток выявлен дефицит витамина D, а недостаточный его уровень – у 22,5% беременных с перинатальным инфицированием. При инфицировании содержание витамина D в 1,3 раза меньше, чем у здоровых беременных.

Таким образом, перинатальное инфицирование у беременных сопровождается витамин D-дефицитным статусом и является достоверным фактором риска снижения минеральной плотности костной ткани. Положительная корреляционная зависимость уровня VD и ФНО- $\alpha$  может свидетельствовать об участии VD в формировании синдрома системного воспалительного ответа при перинатальном инфицировании.

## Литература

1. *Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Гусакова Д.А. и др.* Витамин D как новый стероидный гормон и его значение для мужского здоровья // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2015. – Спец (27). – С. 38-47.
2. *Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – 96 (7). – P. 1911-1930.
3. *Holick M.F.* The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal of action // Mol. Aspects Med. – 2008. – 29 (6). – P. 361-368.
4. *Rovner A.J., O'Brien K.O.* Hypovitaminosis D among healthy children in the United States: a review of current evidence // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 2008. – 6 (162). – P. 513-519.
5. *Castro L.C.* The vitamin D endocrine system // Arq Bras Endocrinol Metabol. – 2011. – 55 (8). – P. 566-575.
6. *Haussler M.R., Norman A.W.* Chromosomal receptor for a vitamin D metabolite // Proc Natl AcadSci, USA. – 1979. – 62. – P. 155-162.
7. *Norman A.W.* From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health // American Society for Clinical Nutrition. – 2008. – 2 (88). – P. 491-499.
8. *Лукьянова Е.М., Антипкин Ю.Г., Омельченко Л.И., Апуховская Л.И.* Витамин D и его роль в обеспечении здоровья детей и беременных женщин / К.: Издательство «Эксперт», 2005. – 230 с.
9. *Holick M.F.* Resurrection of vitamin D deficiency and rickets // J.Clin. Invest. – 2006. – 116. – P. 2062-2072.
10. *Lee J.M., Smith J.R., Philipp B.L. et al.* Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants // Clin Pediatr (Phila). – 2007. – 46 (1). – P. 42-44.
11. *Майданик В.Г.* Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике витамин-дефицитного рахита у детей / К., 2014. – 58 с.
12. *Leventis P., Patel S.* Clinical aspects of vitamin D in the management of rheumatoid arthritis // Rheumatology. – 2008. – 47 (11). – P. 1617-1621.
13. *Mathieu C., van Etten E., Decallonne B. et al.* Vitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D3 as modulators in the immune system // J Steroid Biochem Mol. – 2005. – 48 (7). – P. 1247-1257.
14. *Fensterl V., Sen G.C.* Interferons and viral infections // Biofactors. – 2009. – 1 (35). – P. 14-20.
15. *Macedo M.F., De Sousa M.* Transferrin and the transferring receptor: of magic bullets and other concerns // Inflamm Allergy DrugTargets. – 2008. – 7 (1). – P. 41-52.
16. *Cannell J.J., Grant W.B., Holick M.F.* Vitamin D and inflammation // Dermato-Endocrinology. – 2014. – 6 (1). – e 983401.

## СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ВАГІТНИХ З ПЕРИНАТАЛЬНИМ ІНФІКУВАННЯМ ТА ВІТАМІН-D-ДЕФІЦИТНИМ СТАТУСОМ

Манасова Г.С., Зелінський О.О., Чумак З.М., Казаренко О.М., Глоба С.С.

*Одеський національний медичний університет, Одеса*

**Мета** – порівняльне дослідження стану кісткової тканини у вагітних з верифікованим перинатальним інфікуванням (ВІІ) та вітамін-D-дефіцитним статусом (VDDS), а також у здорових вагітних.

**Матеріали та методи.** Основну групу склали 192 вагітних з ВІІ, групу контролю – 128 здорових жінок. Методом ультразвукової денситометрії визначали структурний стан кісткової тканини. Для визначення в крові пацієнток вмісту VD та ФНП-α застосовували хемілюмінесцентний імуноферментний аналіз. Усі дослідження проводили в другому та третьому триместрах вагітності.

**Результати.** При інфікуванні нормальний рівень вітаміну D був визначений тільки у 22,5% пацієнток,

у 55% вагітних діагностовано VDDS, недостатність вітаміну D – у 22,5%. ВІІ в поєднанні з VDDS супроводжувалося порушенням структурного стану кісткової тканини у вигляді остеопенічного синдрому у 71,9% вагітних уже з другого триместру вагітності, а у 9,8% жінок ступінь втрати мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) відповідала остеопорозу. До кінця вагітності втрата МЩКТ збільшувалась як у вагітних з ВІІ, так і у здорових жінок, але при інфікуванні процес був більш вираженим.

Вміст VD в крові вагітних з ВІІ був у 1,3 рази меншим, ніж у здорових вагітних. Достовірно більш значуще зниження рівня VD в динаміці гестаційного процесу виявлено при перинатальному інфікуванні.

**Висновки.** ВІІ у вагітних супроводжується вітамін-D-дефіцитним статусом і є достовірним чинником ризику зниження мінеральної щільності кісткової тканини. Позитивна кореляційна залежність рівня VD та ФНП-α може свідчити про участь VD у формуванні синдрому системної запальної відповіді при перинатальному інфікуванні.

*Ключові слова:* вагітність, інфікування, вітамін-D-дефіцитний статус, кісткова тканина.

STATE OF THE BONE TISSUE IN PREGNANT WOMEN WITH PERINATAL INFECTION AND VITAMIN-D-DEFICIENT STATUSES

Manasova G.S., Zelinsky A.A., Chumak Z.N., Kazarenko O.N., Globa S.S.

*Odessa National Medical University, Odessa*

**The aim:** the comparative study of the bone's tissue state in the pregnant women with verified perinatal infection (VPI) and vitamin-D-deficient statuses (VDDS), and also in healthy pregnant women.

**Materials and methods.** The study's group included 192 pregnant women with VPI, the control group – 128 healthy pregnant women. The structural condition of the bone tissue determined by the ultrasonic densitometry method's; to determine in the blood of the patients of the VD and TNF- $\alpha$  contents used chemiluminescent enzyme immunoassay. All studies were carried out in the second and third trimesters of pregnancy.

**Results** In pregnant women with infection of the vitamin's D normal levels has been identified only 22.5% of the patients, 55% of pregnant women diagnosed VDDS,

insufficiency of vitamin D was found in 22.5% patients. VPI with VDDS accompanied by the violation of the bone's structural state in the form of the osteopenic syndrome in 71.9% of pregnant women from the second trimester of the pregnancy, and in 9.8% of women degree of the bone's mineral density loss (BMD) corresponded to the osteoporosis. By the end of the pregnancy increased the loss of the bone mineral density in both women with VPI and healthy women, but in the infection process of the loss of the bone mineral density was more pronounced.

The contents of the VD in the blood of pregnant women with VPI was 1.3 times lower than in healthy pregnant women. Significantly greater reduction of the VD in the dynamics of the gestation revealed during the perinatal infection.

**Conclusions.** VPI in the pregnant women is accompanied by vitamin D-deficient status is the significant risk factor of the reduction in bone mineral density. The positive level's of the VD and TNF- $\alpha$  correlation may indicate involvement of the VD in the formation of systemic inflammatory response syndrome in the perinatal infection.

*Key words:* pregnancy, infection, vitamin-D-deficient status, bone tissue.