

© Коллектив авторов, 2016  
УДК 618.39-06+612.017.1-055.26

**Т. Н. Савченко<sup>1</sup>**

ДОКТ. МЕД. НАУК

**Л. А. Щеплягина<sup>2</sup>**

ДОКТ. МЕД. НАУК

**Ю. Э. Доброхотова<sup>1</sup>**

ДОКТ. МЕД. НАУК

**И. А. Дергачёва<sup>1</sup>**

**М. И. Агаева<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва

<sup>2</sup> Московский областной научно-исследовательский клинический институт;

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Москва

## Витамин *D* как маркер иммунного статуса женщин с невынашиванием беременности инфекционного генеза

Проанализирован уровень обеспеченности витамином *D* у беременных с физиологическим течением беременности и при угрозе прерывания беременности инфекционного генеза. В ходе работы всем беременным определяли концентрацию 25(OH)*D*<sub>3</sub> в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Для диагностики инфекционного фактора невынашивания беременности проведены бактериоскопическое и бактериологическое исследования мазка. Диагностику инфицирования в крови и соскобе цервикального канала проводили определением ДНК микроорганизмов. Также определяли специфические антитела (антитела класса *M*, *G*) к ВПЧ-1, -2, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна–Барр типа *IgM*, *IgG* в крови методом иммуноферментного анализа. Установлено, что у всех женщин (100 % случаев) уровень 25(OH)*D*<sub>3</sub> ниже нормы и колеблется от 7,57 до 29,5 нг/мл. Значения ниже 20 нг/мл обеспеченности витамином *D* во время гестации при наличии инфекции чаще сопровождаются развитием угрозы прерывания беременности. Уровень 25(OH)*D*<sub>3</sub> в крови и его значения ниже 30 нг/мл позволяют прогнозировать течение беременности на фоне инфекции.

**Ключевые слова:** угроза прерывания беременности, иммунный статус, витамин *D*

Урогенитальные инфекции у женщин репродуктивного возраста являются фактором риска развития бесплодия, осложнений во время гестации, повышают вероятность невынашивания беременности и инфицирования плода [1]. Персистирующая инфекция часто сопутствует развитию хронического эндометрита, может приводить к эндокринопатиям и аутоиммунным нарушениям в эндометрии, что угрожает физиологической имплантации и дальнейшему развитию эмбриона и беременности.

В последнее время считают, что наличие инфекции является одним из важных этиологических факторов и повышает риск невынашивания беременности. Доказано, что воспаление, сопровождающее хронический эндометрит, увеличивает интенсивность лейкоцитарной инфильтрации эндометрия, маркерами чего может быть увеличение иммунокомпетентных клеток. Возрастает количество *T*-лимфоцитов, естественных киллеров (*NK*), макрофагов, уровень *IgM*, *IgA*, *IgG* [2]. На фоне активного воспаления в эндометрии часто нарушается формирование геста-

ционной иммуносупрессии, что сопровождается увеличением продукции хелперов 1-го типа (*Th1*) [3]. Одновременно отмечается повышение концентрации провоспалительных цитокинов (*IFN-γ*, *IL-8*, индекса *IFN-γ/IL-4*) в слизи цервикального канала, которые считаются маркерами риска прерывания беременности [4]. Изменения соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в пользу провоспалительных повышает генерализацию инфекции.

В последние годы достигнуты значительные успехи в клеточном и молекулярном определении врожденных и приобретенных иммунных защитных механизмов, влияющих на репродуктивное здоровье женщины. Состояние локальной иммунной системы у женщины является ключевым для нормальной имплантации плодного яйца и последующего развития эмбриона. Несмотря на огромное число исследований, уточняющих наиболее значимые факторы риска персистирования инфекции и ее влияние на течение беременности, появляются новые данные для понимания дополнительных механизмов иммунного ответа организма на клеточном уровне.

Последние 10 лет при изучении факторов риска развития персистирующей инфекции во время беременности особое внимание уделя-

Ирина Анатольевна Дергачёва  
e-mail: ira\_ignatenko@mail.ru

ется витамину *D*. До настоящего времени недостаточно данных о возможном участии витамина в поддержании гомеостаза иммунной системы, о влиянии дефицита витамина *D* на формирование и персистенцию инфекционного процесса.

Особое внимание к витамину *D* связано с наличием рецепторов (*Vitamin D Receptor* — *VDR*) к нему во всех клетках организма, в том числе в иммунокомпетентных, а также с его влиянием на молекулярном уровне на ряд биологических энзимов, способных повышать инфекционную резистентность у матери. Витамин *D* влияет на продукцию антимикробных пептидов (каталепидина и  $\beta$ -дефензина). Это влияние осуществляется путем активации *TOLL*-рецепторов в ответ на инфекцию. Взаимодействие *VDR* с *VDRE*-промотором генов *DEF4A* и *CAMP* обуславливает индукцию синтеза антимикробных пептидов:  $\beta$ -дефензинов (*HBD-2*) и кателицидина (*LL-37*), соответственно. *VDR*-опосредованная индукция антимикробных пептидов является характерной особенностью миелоидных клеток, кератиноцитов, эпителиоцитов пищеварительного и респираторного трактов, трофобластов. Доказано также, что витамин *D* ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов *Th1*, сопровождающуюся патологией процессов имплантации, роста и развития эмбриона, повышает секрецию *Th2*, активизирует противовоспалительные цитокины (*IL-2*, *-10*) и способствует сохранению беременности [5–7].

В последние годы появилась информация о связи дефицита витамина *D* со многими воспалительными заболеваниями, среди которых туберкулез [8], бактериальный вагиноз, [9] воспалительная болезнь кишечника [10], ВПГ [11] и др. Несмотря на данные о связи дефицита витамина *D* с развитием инфекции и ее персистенцией, окончательно механизмы влияния недостаточности витамина *D* на развитие инфекционного процесса не выяснены. В частности, не выяснены вопросы, которые помогли бы понять взаимосвязь уровня витаминной обеспеченности с инфекцией. Нет четких данных, какая степень снижения витамина может влиять на иммунитет, какой уровень витамина *D* в течение гестации формирует риск инфицирования не только матери, но и возникновение инфекционной патологии у ребенка, влияет не только на течение, но и на возникновение осложнений как инфекционного, так и другого характера.

Цель — анализ уровня обеспеченности витамином *D* у беременных с физиологическим те-

чением беременности и при угрозе прерывания беременности инфекционного генеза.

### Материалы и методы

Обследованы 50 беременных в зимне-весенний период (январь–май). Из них обследованы 27 (54 %) женщин первобеременных и 23 (46 %) — повторобеременных. Средний возраст женщин —  $27,5 \pm 0,5$  года. Срок беременности не должен был превышать 20 нед и составил в среднем  $15,5 \pm 4,5$  нед. К критериям исключения относили использование вспомогательных медицинских технологий. В ходе работы всем пациенткам проведены специальное гинекологическое исследование, УЗИ органов малого таза, общеклиническое обследование. Для диагностики инфекционного фактора невынашивания беременности проведены следующие исследования: бактериоскопическое (микроскопическое исследование мазка по Граму) и бактериологическое исследования мазка. Диагностику инфицирования в крови и соскобе цервикального канала проводили определением ДНК следующих микроорганизмов: *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis* в слизи цервикального канала и ДНК цитомегаловируса, ВПГ-1, -2, вируса Эпштейна–Барр в крови и слизи цервикального канала. Также определяли специфические антитела (антитела класса *M*, *G*) к ВПГ-1, -2, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна–Барр типа *IgM*, *IgG* в крови методом иммуноферментного анализа.

В ходе работы всем беременным определяли концентрацию 25-гидроксивитамина  $D_3$  ( $25(OH)D_3$ ) в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Сывороточная концентрация  $25(OH)D_3$  является лучшим показателем статуса витамина *D*, поскольку отражает суммарное количество витамина *D*, производимого в коже и получаемого из пищевых продуктов и пищевых добавок, и имеет довольно продолжительный период полураспада в крови — порядка 15 дней, в отличие от активной формы витамина *D* —  $1,25(OH)_2D$ . Критерии нормальной обеспеченности витамином *D* по содержанию в крови  $25(OH)D_3$  представлены в таблице [12].

Все беременные были распределены на три группы. В 1-ю основную группу вошли 15 женщин с угрозой прерывания беременности инфекционного генеза. 2-ю основную группу составили женщины с прервавшейся беременностью на момент обследования ( $n=10$ ). Группа

**Критерии обеспеченности витамином *D* по содержанию в крови  
25-гидроксивитамина  $D_3$  ( $25(OH)D_3$ )**

Критерий	Концентрация $25(OH)D_3$ , нм/мл
Норма	> 30
Гиповитаминоз	< 30
Недостаточность	< 20
Дефицит	< 10

сравнения — 25 женщин с нормально протекающей беременностью. Отмечено, что из всех пациенток, принимающих участие в исследовании, 20 (40 %) принимали поливитамины, в состав которых входит холекальциферол (витамин  $D_3$ ) в дозировке 400–500 МЕ, в то время как 30 (60 %) беременных не принимали препараты, содержащие витамин *D*. Срок приема препарата отмечен с 11–12 нед беременности, и на время исследования женщины находились на поливитаминовой компенсации от 1 до 2 мес.

### Результаты и обсуждение

Установлено, что у всех женщин (100 %) уровень 25-гидроксивитамина  $D_3$  ниже нормы и колеблется от 7,57 до 29,5 нг/мл. Из них у 7 беременных (14 %) основных групп выявлен дефицит витамина *D*, — его уровень составлял менее 12 нг/мл  $25(OH)D_3$  в крови. Известно, что при уровне  $25(OH)D_3$  в крови ниже 12 нг/мл невозможен синтез  $1,25(OH)_2D$  [13]. У 20 (40 %) беременных концентрация  $25(OH)D_3$  не поднималась выше 20 нг/мл, что по критериям обеспеченности витамином *D* соответствует недостаточности содержания в крови. У 23 (46 %) женщин выявлен гиповитаминоз —  $25(OH)D_3 < 40$  нг/мл.

Несмотря на это, среднее значение  $25(OH)D_3$  у беременных контрольной группы составило  $24,8 \pm 1,8$  нг/мл, что достоверно выше, чем у женщин 1-й ( $17,8 \pm 1,2$  нг/мл) и 2-й ( $18,7 \pm 1,1$  нг/мл) групп ( $p < 0,05$ ). В группе женщин с угрозой прерывания беременности у 9 (60 %) была зафиксирована активация вирусной инфекции, среднее значение  $25(OH)D_3$  в крови при этом составило 19,98 нг/мл. У остальных беременных (6 женщин, 40 %) этой группы диагностирован неспецифический вульвовагинит, уровень  $25(OH)D_3$  составил 14,5 нг/мл.

Установлено, что средняя концентрация  $25(OH)D_3$  в сыворотке крови у беременных, принимающих поливитамины, составляет 21,9 нг/мл, что достоверно выше, чем у женщин, не принимающих витамины, — уровень витамина *D* в крови у них составляет 17,89 нг/мл ( $p < 0,05$ ). Однако необходимо отметить, что, несмотря на

достоверную разницу в полученных результатах, показатели уровня витамина *D* в сыворотке не превышают порог гиповитаминоза у беременных, принимающих поливитамины. Значения  $25(OH)D_3$  в сыворотке у женщин основной группы находятся в зоне недостаточной обеспеченности витамином *D*.

Оценка анамнестических данных позволила выявить взаимосвязь уровня витамина *D* в крови с массой тела беременных. Минимальная обеспеченность витамином *D* была у беременных с высоким индексом массы тела (ИМТ > 25), что согласуется с данными других авторов [14]. Сравнительная оценка возраста, числа беременностей в анамнезе у женщин с уровнем витамина *D* в крови не дала достоверных различий ( $p < 0,05$ ).

### Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что значения ниже 20 нг/мл обеспеченности витамином *D* во время гестации при наличии инфекции чаще сопровождаются развитием угрозы прерывания беременности. Низкие значения витамина *D*, как маркера иммунного статуса, характеризуют слабый иммунный ответ, которого недостаточно для защиты от инфекции. Внимание к витамину *D* связано не просто с его полимодальным действием, но и с тем, что продукцию целого ряда бактерицидных ферментов, отрицательно влияющих на микрофлору, связывают с витамином *D*. Значимой ролью витамина *D* в тонком молекулярном воздействии на иммунитет и прочей противомикробной защите является его участие через рецепторный аппарат клеток иммунной системы в синтезе дефензинов и кателицидина. Для понимания роли витамина *D* необходимы дополнительные исследования, связанные с анализом его многосторонних функций на клеточном, органном уровнях, влиянием на иммунную систему.

Таким образом, уровень  $25(OH)D_3$  в крови и его значения < 30 нг/мл, то есть ниже допустимого, позволяют прогнозировать течение беременности на фоне инфекции.

## Литература

1. *Goncalves L. F., Chaiworapongsa T., Romero R.* Intra-uterine infection and prematurity // *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 2002. № 8. P. 3–13.
2. *Lachapelle M. H., Miron P. et al.* Endometrial T, B, and NK cells in patients with recurrent spontaneous abortions. Altered profile and pregnancy outcome // *J. Immunol.* 1996. Vol. 156 (10). P. 4027–4034.
3. Макаров О. В., Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В. и др. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. М.: Геотар-медиа, 2007. С. 100–105.
4. Савченко Т. Н. Микробиологические аспекты и факторы противомикробной защиты в генезе невынашивания беременности в I триместре: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2008.
5. *Bikle D.* Nonclassic action of vitamin D // *J. clin. Endocr. Metab.* 2009. Vol. 94. P. 26e34.
6. *Arnsen Y., Amital H., Shoenfeld Y.* Vitamin D and autoimmunity // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Sep. Vol. 66(9). P. 1137–1142.
7. Абатуров А. Е. Витамин-D-зависимая продукция анти-микробных пептидов // *Здоровье ребенка.* 2012. № 1 (36).
8. *Talat N., Perry S., Parsonnet J.* Vitamin D Deficiency and Tuberculosis Progression // *Emerg. Infect. Dis.* 2010. May. Vol. 16(5). P. 853–855.
9. *Bodnar L. M., Krohn M. A., Simhan H. N.* Maternal vitamin B deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy // *J. Nutr.* 2009. Vol. 139. P. 1157e61.
10. *Jahnsen J., Falch J. A., Mowinckel P., Aadland E.* Vitamin B status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease // *Scand. J. Gastroenterol.* 2002. Vol. 37. P. 192–199.
11. *Choi B., Lee E. S., Sohn S.* Vitamin D3 ameliorates herpes simplex virus-induced Behçet's disease-like inflammation in a mouse model through down-regulation of Toll-like receptors // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2011. Vol. 29. № 4. Suppl. 67. P. 13–19.
12. Дефицит витамина D: диагностика, лечение и профилактика // Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М., 2014.
13. *Hchberg Z., Bereket A., Davenport M. et al.* On behalf of the European Society for pediatric Endocrinology (ESPE).
14. *Earthman C. P., Beckman L. M., Masodkar K. et al.* The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications // *Int. J. Obes. (Lond).* 2012. Vol. 36(3). P. 387–396.

*T. N. Savchenko<sup>1</sup>, L. A. Shcheplyagina<sup>2</sup>, Y. E. Dobrochotova<sup>1</sup>, I. A. Dergacheva<sup>1</sup>, M. I. Agaeva<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>2</sup> Moscow Regional Research Clinical Institute, Federal Scientific and Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

#### **Vitamin D is a marker of womens immune status with miscarriage of infectious genesis**

The aim of the study was to carry out the analysis of the level of security of vitamin D in pregnant women with physiological pregnancy and threatened abortion of infectious genesis. All pregnant were with diagnosed urogenital infection. The concentration of 25(OH)D<sub>3</sub> in blood plasma was determined by high performance liquid chromatography (HPLC). For the diagnosis of infectious factor of miscarriage following studies were carried out: direct microscopic and bacteriological examination of smears. Diagnosis of infection in the blood and cervical scrapings was carried out to determine the DNA of microorganisms. Specific antibodies (types M, G) to Human herpes virus 1,2, Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, by enzyme immunoassay (ELISA) were also determined. It was found that all women (in 100 % of cases) the level 25 hydroxyvitamin D<sub>3</sub> below normal and ranged from 7,57 ng/ml to 29,5 ng/ml. Values below 20 ng/ml of vitamin D sufficiency during gestation in the presence of an infection often accompanied by the development of threatened abortion, the rate of 25(OH)D<sub>3</sub> in the blood below 30 ng/mL can be predictive for pregnancy against infection.

**Key words:** the threat of abortion, immune status, vitamin D

**Приглашаем Вас принять участие в X Междисциплинарной научно-практической конференции  
«УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ:  
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ»**

**Октябрь 2016 г.** Место проведения: г. Ялта

**Идеология конференции:** укрепление преемственности между клинической и лабораторной службами и междисциплинарного взаимодействия с целью повышения эффективности диагностики и терапии урогенитальных инфекций. **В рамках конференций будет проведен мастер-класс по кольпоскопии и патологии шейки матки с разбором клинических ситуаций.**

Требования к представлению докладов: заявка на доклад составляется в произвольной форме; в заявке необходимо указать: название доклада, ФИО докладчика, его должность, ученую степень, название и адрес учреждения, контактные телефоны и электронную почту; основные положения доклада изложить в тезисном виде. Заявки на выступление с научным докладом принимаются **до 1 сентября 2016 г.**

**За дополнительной информацией обращаться в Оргкомитет конференции:**

ООО «ДискавериМед», Издательский дом «Терра медика»

Елена Викторовна Прижевойт: тел./ф. (812) 274-08-62, 327-76-22

e-mail: expo@discoverymed.ru http://www.terramedica.spb.ru