

АНОТАЦІЯ

Діденкул Н.В. Вітамін-D статус при плацентарній дисфункції та внутрішньоутробному інфікуванні. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2020.

Метою проведеного дослідження стала профілактика перинатальних ускладнень шляхом розробки диференційованих підходів до прогнозування, діагностики та профілактики плацентарної дисфункції при внутрішньоутробному інфікуванні на підставі дослідження особливостей статусу та генотипу вітаміну D та їх взаємовідносин із маркерами синдрому системної запальної відповіді.

На першому етапі роботи проведено проспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у 96 жінок, з яких основну групу (ІА) склали 56 вагітних з встановленим діагнозом плацентарної дисфункції та ознаками внутрішньоутробного інфікування. Групу контролю (ІВ) склали 40 жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Обстеження вагітних здійснено в термін з 24 до 34 тижнів гестації при встановленні діагнозу плацентарна дисфункція на тлі внутрішньоутробного інфікування. В обох групах проводили аналіз забезпеченості організму вітаміном D, а також аналізували стан системної запальної відповіді шляхом визначення рівнів прокальцитоніну, лактату та С-реактивного білку та їх співвідношення з рівнем 25(OH)D в крові вагітних. Крім того, у вагітних аналізували розподіл генотипів *BsmI* поліморфізму генів, що кодують рецептори вітаміну D.

Середній рівень вітаміну D в крові у пацієток із групи ІА був достовірно нижче, ніж у вагітних з фізіологічним перебігом вагітності ($31,73 \pm 9$ нг / мл проти $43,38 \pm 13,41$ нг / мл; $U_{\text{емп}} = 2097,5$; $p < 0,01$). Частка пацієток із рівнем вітаміну D нижче 30 нг / мл склала 76,78% і 15% відповідно до груп, ($F = 0,0258$; $p < 0,01$). У групі ІА вітамін D-дефіцитний

статус було діагностовано у 38,39% жінок, ($F=0,0001$; $p < 0,01$), в групі контролю вагітних з рівнем вітаміну D менше 20 нг / мл не було, а у зазначених вище 15% був діагностований субоптимальний статус вітаміну D.

Оптимальний рівень вітаміну D виявлено у 23,22% та у 85% вагітних відповідно до IA та IB груп ($F = 0,0001$; $p < 0,01$). При оцінці гормональної функції плаценти встановлено, що між рівнем естріолу та вітаміну D виявлено сильний прямий статистично значимий зв'язок, ($r_s = 0,729$; $p < 0,01$), між рівнем хоріонічного гонадотропіну людини та вітаміном D з'ясовно слабкий прямий достовірний зв'язок, ($r_s=0,379$, $p < 0,01$). У вагітних з IA групи найнижчий вміст вітаміну D в крові був при порушенні плодово-плацентарного кровотоку 1B ступеня – $29,16 \pm 8,03$ нг/мл, тоді як у жінок з порушенням плодово-плацентарного кровотоку 1A ступеня він дорівнював $32,25 \pm 4,56$ нг/мл, а у жінок без порушень матково-плодово-плацентарного кровотоку цей показник дорівнював $40,81 \pm 0,73$ нг/мл. Рівень 25(OH)D був нижче 30 нг/мл у всіх вагітних з передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти; у 50% жінок із малою за площею та крайовим прикріпленням плаценти і у 42,86% з гіпертрофією плаценти. При низькій плацентазії та передчасному дозріванні плаценти – у 20% та 25% вагітних. У групі IA із супутньою преєклампсією вітамін D дорівнював $21,28 \pm 6,86$ нг/мл, що є достовірно нижчим, ніж у інших вагітних з плацентарною дисфункцією без преєклампсії ($31,73 \pm 9,0$ нг/мл, $p<0,01$) та в 2 рази нижчий, ніж у вагітних з фізіологічним перебігом вагітності ($43,38 \pm 13,41$ нг/мл, $U=240,5$; $p < 0,01$). В умовах поєднання плацентарної дисфункції з преєклампсією частота дефіциту вітаміну D була достовірно вищою (62,5%), ніж в цілому в групі з плацентарною дисфункцією та внутрішньоутробним інфікуванням – 38,39% ($F = 0,0007$; $p < 0,01$). Частота пологів шляхом кесаревого розтину в групі IA склала 42,85% проти 12,5% групи IB, що в 3,4 рази вище ($F = 0,00001$ $p < 0,01$). У випадках оптимального рівня вітаміну D в крові вагітних з плацентарною дисфункцією питома вага операцій кесаревого розтину склала 25% випадків, ($F=0,0007$; $p < 0,01$).

Кореляційний аналіз між показником ваги новонароджених та вмістом вітаміну D в крові вагітних показав наявність достовірного прямого зв'язку як в основній групі – $r_s = 0,707$, так і в групі контролю – $r_s = 0,427$, зв'язок статистично значимий при $p < 0,01$.

Вивчення Vsm1-поліморфізму гену, що кодує рецептори вітаміну D показало, що за генотипом A/A в IA (12,50%) та IB (17,5%) групах не має достовірної різниці (OR = 0,68; 95%CI 0,31-1,48; $\chi^2 = 1,013$, $p > 0,05$). У пацієток з групи IA генотип G/G спостерігався в 2,4 рази менше (19,64%), ніж в групі IB (47,50%; OR = 0,27; 95%CI 0,15-0,51; $\chi^2 = 16,71$, $p < 0,01$). Гетерозиготне поєднання алелей A/G зазначалося у 67,7% та у 35 % жінок відповідно до IA та IB груп (OR = 3,95; 95%CI 2,19-7,1; $\chi^2 = 20,88$, $p < 0,01$). Між плацентарною дисфункцією та генотипом A / G рецепторів вітаміну D встановлено пряму залежність середньої сили, (OR = 3,8; 95% CI 2,1-6,8; $\chi^2 = 20,88$; $p < 0,01$). Питома вага жінок з генотипом G/G серед вагітних групи IB 25(OH)D в крові склала 83,3%, але в цієї групі не спостерігався розвиток плацентарної дисфункції; серед жінок групи IA та низьким рівнем VD носіїв цього генотипу не було, ($F = 0,00001$; $p < 0,01$). Генотип A/A був притаманний для жінок обох груп 12,5% і 16,7% відповідно до групи IA та групи IB ($F = 0,553$; $p > 0,05$). Проведення розрахунків за законом Hardy-Weinberg в групі вагітних з плацентарною дисфункцією та внутрішньоутробним інфікуванням встановило, що частота найбільш поширеного в популяції гомозиготного генотипу G/G VDR склала 19,64% на відміну від очікуваної – 28,69%, рідкісного гомозиготного генотипу A/A – 12,5% проти 21,55%, а гетерозиготний генотип A/G був найбільш поширеним та склав 67,86% проти очікуваної частоти – 49,75%. На відміну від групи контролю, де відхилення від рівноваги Hardy-Weinberg не мало статистичної значимості ($\chi^2 = 2,57$, $p > 0,05$), в популяції вагітних з плацентарною дисфункцією відмічається статистично значиме відхилення від рівноваги Hardy-Weinberg, ($\chi^2 = 10,64$, $p < 0,01$), що вказує на асоціативний зв'язок поліморфізму гену VDR з розвитком плацентарної дисфункції на тлі внутрішньоутробного інфікування.

Вміст С-реактивного білку в крові у вагітних групи ІА достовірно перевищував цей показник в групі ІВ ($66,61 \pm 9,43$ мг / л проти $4,40 \pm 0,98$ нг / мл; $U_{\text{емп}} = 351$; $p < 0,01$), концентрація прокальцитоніну в крові жінок в основній групі ($0,25 \pm 0,17$ нг / мл) більш ніж в 3 рази була вищою за його рівень в групі контролю ($0,08 \pm 0,02$ нг / мл), ($U_{\text{емп}} = 390$; $p < 0,01$). У 60,71% жінок основної групи рівень прокальцитоніну був вищим за норму ($0,1$ нг / мл), у вагітних групи ІВ вміст прокальцитоніну не перевищував цієї межі в жодному з випадків. Між рівнем вітаміну D та прокальцитоніном в крові вагітних групи ІА встановлено достовірну нелінійну зворотню залежність ($r_s = 0,68213$; $p < 0,01$). Концентрація лактату також була достовірно більшою у жінок з плацентарною дисфункцією на тлі внутрішньоутробного інфікування ($2,79 \pm 0,83$ проти $1,25 \pm 0,63$ ммоль / л, $p < 0,01$). Між показниками вітаміну D та прокальцитоніну ($r_s = 0,68213$; $p < 0,01$), а також вітаміном D і С-реактивним білком ($r_s = 0,56419$; $p < 0,01$) знайдено достовірну залежність середньої сили, між вмістом лактату та рівнем VD взаємозв'язок був слабким, але достовірним, ($r_s = 0,42133$; $p < 0,01$).

На другому етапі в дослідження увійшли 57 жінок, попередня вагітність яких була ускладнена розвитком плацентарної дисфункції, та які мали дефіцит вітаміну D на момент звернення в жіночу консультацію. Із них 27 жінок увійшли в групу прегравідарної підготовки (група ІА), які звернулися на етапі планування вагітності, і яким проводили профілактику розвитку плацентарної дисфункції за розробленою методикою: поєднання 4000 МО вітаміну D та вітамінно-мінерального комплексу, який містить 800 мкг фолієвої кислоти та 500 МО холекальциферолу. Розроблений комплекс пацієнтки отримували на протязі трьох місяців. Жити відкритим статевим життям з метою завагітніти жінкам рекомендували після досягнення оптимального рівня вітаміну D в крові. В цій групі рівень вітаміну D визначали тричі: при першому зверненні в жіночу консультацію, через 3 місяці після замісної терапії та у терміні вагітності 6-7 тижнів. Групу порівняння (ІВ) склали 30 жінок, які звернулися в жіночу консультацію в

першому триместрі вагітності та при первинному обстеженні мали дефіцит вітаміну D, анамнез яких також був обтяженим плацентарною дисфункцією при попередній вагітності. Вагітні групи ІІВ отримували 4000 МО вітаміну D з моменту визначення вітамін-D дефіциту до досягнення цільових показників рівня 25(OH)D в крові 30 нг/мл і більше (перший контроль рівня вітаміну D на тлі його дотації здійснювали через 3 місяці). Після досягнення оптимального рівня вітаміну D в крові пацієнтки ІІА та ІІВ груп отримували підтримуючу дозу вітаміну D 2000 МО протягом всієї вагітності.

При первинному зверненні до жіночої консультації в обох групах рівень 25(OH)D в крові був нижче за 20 нг/мл: $15,72 \pm 2,59$ нг /мл в групі ІІА та $16,1 \pm 1,99$ нг/мл в групі ІІВ, ($U = 883$; $p > 0,05$). Після проведеного лікування за розробленою схемою, в обох групах рівень вітаміну D підвищився ($38,31 \pm 3,29$ нг/мл та $36,13 \pm 2,99$ нг/мл відповідно групам ІІА та ІІВ, ($U = 900$; $p > 0,05$). Після досягнення оптимального рівня вітаміну D жінки продовжували отримувати вітамін D в дозі 2000 МО. У пацієнок групи ІІА вагітність наступила впродовж 1-3 місяців. Після підтвердження вагітності за даними УЗД в строці 6-7 тижнів з підтвердженим серцебиттям плоду, рівень кальцидіолу в крові жінок групи ІІА визначали втретє, та порівнювали цей показник з рівнем вітаміну D в крові вагітних групи ІІВ при їх першому зверненні в жіночу консультацію. Виявлено, що у жінок групи ІІА в I триместрі рівень VD був достовірно вищий ($39,82 \pm 3,06$ нг/мл), на відміну від вагітних групи ІІВ, де процеси імплантації, плацентації та першої хвилі інвазії трофобласту проходили на фоні дефіциту вітаміну D – $16,1 \pm 1,99$ нг/мл, ($U = 558.5$; $p < 0,05$).

Частота ознак плацентарної дисфункції склала 22,2% в групі ІІА та 50% в групі ІІВ, ($F = 0,0001$; $p < 0,01$); дистресс плоду спостерігався у 3,7% і у 10%, ($F = 0,16$; $p > 0,05$); ознаки запалення навколоплодових оболонок – у 18,5% і 33,3%, ($F = 0,035$; $p < 0,05$); гіпер-, або гіпотрофія плаценти – у 7,4% і у 36,7% ($F = 0,00001$; $p < 0,01$). Прееклампсію було діагностовано у 3,7% і у 6,7% жінок відповідно до груп ІІА та ІІВ ($F = 0,54$; $p > 0,05$).

Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти спостерігалось тільки в групі ПВ у 3,3% з 30 жінок. Вагітність у всіх жінок в обох групах завершилась пологами в строк, але частота кесаревого розтину була майже в 2 рази вищою в групі ПВ – 40% проти 25,9% ($F= 0,034$; $p < 0,05$). Пологі ускладнилися передчасним розривом плодових оболонок в 2 рази частіше у жінок з групи ПВ : 7,4% проти 13,33 % в групі ПА ($F=0,238$; $p > 0,05$).

Наукова новизна представленої роботи полягає в тому, що приведені нові рішення актуального завдання акушерства, а саме профілактика розвитку плацентарної дисфункції та пов'язаних з нею акушерських ускладнень у жінок з групи ризику розвитку плацентарної дисфункції з ознаками внутрішньоутробного інфікування. Розроблено алгоритм прегравідарної підготовки пацієток з групи ризику розвитку плацентарної дисфункції, що включає визначення рівня вітаміну D на етапі планування вагітності з наступною корекцією вітамін-D дефіцитного стану за розробленою схемою.

З'ясовано, що у вагітних з плацентарною дисфункцією та внутрішньоутробним інфікуванням рівень вітаміну D достовірно нижчий, ніж у жінок з фізіологічним перебігом вагітності та частота вагітних з рівнем вітаміну D нижче за оптимальний в групі з плацентарною дисфункцією складає 76,78%. У вагітних з плацентарною дисфункцією на тлі внутрішньоутробного інфікування встановлено взаємозв'язок рівня вітаміну D з рівнями прокальцитоніну, лактату та С-реактивного білку, які характеризують наявність синдрому системної запальної відповіді. Визначення частоти *BsmI*-поліморфізму гену рецепторів вітаміну D виявило його асоціацію з частотою розвитку плацентарної дисфункції на тлі синдрому системної запальної відповіді.

Практичне значення отриманих результатів. У результаті проведених досліджень удосконалено тактику ведення пацієток з плацентарною дисфункцією на тлі внутрішньоутробного інфікування та запропонований

оптимізований метод ведення пацієток з групи ризику розвитку плацентарної дисфункції та недостатністю вітаміну D.

Пацієнтки, в анамнезі у яких була вагітність, ускладнена плацентарною дисфункцією, відносяться до групи ризику повторного її виникнення і потребують вироблення персоніфікованого плану ведення, починаючи з етапу преконцепційної підготовки.

У жінок з групи ризику розвитку плацентарної дисфункції, у т.ч. з високим інфекційним ризиком, є доцільним визначення забезпеченості організму 25(OH)D на етапі планування вагітності або в I триместрі та своєчасне проведення корекції порушеного вітамін-D дефіцитного стану.

Включення до програми догравідарної підготовки у жінок з обтяжливим акушерсько-гінекологічним анамнезом препаратів холекальциферолу є патогенетично обґрунтованим та перспективним підходом до профілактики ускладненого перебігу вагітності та поліпшення перинатальних наслідків.

За результатами дисертаційної роботи видано патенти на корисну модель № у 2019 00648 «Спосіб прогнозування ризику реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних», № у 2019 00647 «Спосіб прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності у вагітних», № у 2019 00573 «Спосіб прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції у вагітних».

Основні положення роботи впроваджені в навчальний процес кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного Університету, в практичну роботу пологових будинків м. Одеси, використовуються в програмі безперервного професійного розвитку лікарів акушерів-гінекологів, лікарів загальної практики на курсах тематичного удосконалення, вебінарах.

Ключові слова: вагітність, плацентарна дисфункція, профілактика, внутрішньоутробне інфікування, вітамін D, рецептори вітаміну D, системна запальна відповідь, прокальцитонін, С-реактивний білок, лактат, *BsmI* поліморфізм генів VDR, умовно-патогенна флора, невиношування.

Список публікацій здобувача

Праці, в яких опубліковані основні матеріали дисертації:

1. Особенности тактики родоразрешения у беременных с плацентарной дисфункцией с учетом концентрации витамина D. / Г.С. Манасова, Н. В. Диденкул, Н. В. Шаповал, Н. В. Кузьмин, К. В. Короткая. *Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук.* 2020. №17(1). С.70–77.
2. Частота дефицита кальцитриола и полиморфизма гена рецепторов витамина D у беременных с плацентарной дисфункцией на фоне перинатального инфицирования. / Г. С. Манасова, А. А. Зелинский, Н. В. Диденкул, Н. В. Кузьмин, З. В. Чумак. *Здоровье женщины.* 2018. №8(134). С. 75-78.
3. Значення дефіциту вітаміну D та рівня прокальцитоніну в прогнозуванні плацентарної дисфункції у вагітних з ризиком внутрішньоутробного інфікування. / Г. С. Манасова, Н. В. Діденкул, З. В. Чумак, Н. В. Кузьмин. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України.* 2019. № 2(44). С. 76-80.
4. Диденкул Н. В. Про можливість таргетної профілактики кальцитріол-асоційованих ускладнень вагітності на доклінічному етапі. *Здоровье женщины.* 2020. №4(150). С. 43-46.
5. Role of the hormonal system “vitamin D / vitamin D receptors” in the formation of some pregnancy complications. / G. S. Manasova, A. G. Andrievsky, N. V. Didenkul, I. V. Shpak, M. I. Turchyn, N. V. Kuzmin. *Репродуктивна ендокринологія.* 2020. № 1(51). P. 65-68.
6. Revisited the relationship between vitamin D level and receptors of *BsmI*-gene polymorphism with the pathogenetic mechanisms of placental dysfunction development. / G. S. Manasova, A. A. Zelinsky, N. V. Didenkul, V. V.

Artemenko, E. T. Makshayeva. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018. №8(3). P. 465-475.

7. Faulty placentation and attitude in pregnant women with placental dysfunction: revisited of calcitriol possible role in the formation of pathology. / G. S. Manasova, A. A. Zelinsky, N. V. Didenkul, O. V. Zhovtenko, N. V. Kuzmin. *Deutscher Wissenschaftsherold • German Science Herald*. 2018. №4. P. 23-28.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Манасова Г.С., Діденкул Н.В. Про можливий вплив поліморфізму генів, що кодують рецептори вітаміну D, на перебіг вагітності. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети». м. Чернівці, 20-21 лютого 2019р.

9. Манасова Г.С., Діденкул Н.В. Про питання забезпеченості кальцитріолом у вагітних з хронічними захворюваннями нирок. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. Приложение*. 2019. №1. С.34-37.

10. Манасова Г.С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В. Спосіб прогнозування ризику реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних: пат № 136131, Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01). № u201900648 ; заявл. 22.01.2019; опубл. 12.08.2019, Бюл.№ 15.

11. Манасова Г.С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В., Жовтенко О.В. Спосіб прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності у вагітних: пат №136130, Україна, МПК (2019.01) G01N 33|50 (2006.01), A61B 8/00. № u201900647 ; заявл. 22.01.2019; опубл. 12.08.2019, Бюл.№ 15.

12. Манасова Г.С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В. Спосіб прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції у вагітних:

пат. № 135046, Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01). № u201900573 ; заявл. 21.01.2019; опубл. 10.06.2019, Бюл.№ 11.

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації.

13. Про можливі механізми впливу кальцитріолу на розвиток прееклампсії вагітних. / Г. С. Манасова, А. А. Зелінський, Н. В. Діденкул, Н. В. Кузьмін, С. В. Дерішов. *Врачебное дело*. 2019. № 1–2. № 53-62.

14. Кальцитріол та поліморфізм гену рецепторів вітаміну D в патогенезі перинатального інфікування (огляд літератури). Г. С. Манасова, Н.В. Діденкул, С. В. Дерішов, О. В. Жовтенко. / *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2019. №1(31). С.78-85.