

УДК 618.1/.2-06-08:615.356:577.161.2

І.В. Поладич, О.Ю. Костенко

Роль вітаміну D в генезі звичних репродуктивних втрат

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 5(168): 34-41; doi 10.15574/HW.2023.168.34

For citation: Poladich IV, Kostenko OYu. (2023). Role of vitamin D in the genesis of recurrent reproductive loss. Ukrainian Journal Health of Woman. 5(168): 34-41; doi 10.15574/HW.2023.168.34.

На сьогодні у світі активно обговорюється питання впливу дефіциту вітаміну D та проявів його імуносупресивних властивостей на розвиток звичного невиношування вагітності. Дефіцит та недостатність вітаміну D зустрічаються досить часто — з поширеністю від 35% до 80%. Незважаючи на сучасні молекулярно-генетичні технології, питання поліморфізмів генів рецептора вітаміну D (VDR) не втрачає актуальності.

Мета — проаналізувати зв'язок між поліморфізмами генів VDR у жінок, які страждають від звичних репродуктивних втрат.

Проведено систематичний пошук опублікованих оглядів літератури з метааналізом, використовуючи бази даних «PubMed», «Web of Science» і «Scopus» за період 2021–2022 рр. Проаналізовано зв'язок VDR у жінок зі звичними репродуктивними втратами. Існує зв'язок між низьким рівнем вітаміну D і ризиком розвитку різних соматичних захворювань. Підтверджено дані про супутню коморбідність захворювань, пов'язаних із дефіцитом або недостатністю вітаміну D. Отже, екстрагенітальна патологія створює несприятливі умови для виникнення повторних втрат вагітності, обмежує адаптаційні механізми та посилює ускладнення, які можуть виникнути внаслідок дефіциту або недостатності вітаміну D. Виявлено, що найбільш поширеними та добре вивченими є поліморфні варіанти гена VDR, такі як FokI (rs2228570), BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232), TaqI (rs731236) та Cdx2. Ці варіанти гена VDR пов'язані з різними захворюваннями, у тому числі з репродуктивними втратами. Зокрема, поліморфізм FokI (rs2228570) гена VDR виступає як незалежний фактор, здатний передбачати рівень вітаміну D у крові, який впливає на результати вагітності.

Висновки. Отримані дані є значущою інформацією для оцінювання ризику виникнення звичних репродуктивних втрат і для розроблення нових стратегій профілактики та лікування цих захворювань.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вагітність, звичне невиношування, ранні репродуктивні втрати, недостатність вітаміну D, дефіцит 25(OH)D, ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція).

Role of vitamin D in the genesis of recurrent reproductive loss

I.V. Poladich, O.Yu. Kostenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Currently, there is active discussion worldwide regarding the impact of vitamin D deficiency and the manifestations of its immunosuppressive properties on the development of recurrent pregnancy loss. Vitamin D deficiency and insufficiency are quite common, with prevalence ranging from 35% to 80%. Despite modern molecular-genetic technologies, the question of polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) genes remains relevant.

Purpose — analysis of the relationship between VDR genes polymorphisms in women affected by recurrent reproductive loss.

A systematic search of published literature with a meta-analysis was conducted using the PubMed, Web of Science, and Scopus databases for the period from 2021 to 2022. This review examines the association VDR in women with recurrent reproductive losses. There is a connection between low vitamin D levels and the risk of developing various somatic diseases. The review of scientific data confirmed information about the comorbidity of diseases related to vitamin D deficiency or insufficiency. Thus, extragenital pathology creates unfavorable conditions for recurrent pregnancy losses, limits adaptive mechanisms, and contributes to the exacerbation of complications that may arise due to vitamin D deficiency or insufficiency. During the review, it was found that the most prevalent and well-studied polymorphic variants of the VDR gene, such as FokI (rs2228570), BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232), TaqI (rs731236), and Cdx2, are associated with various diseases, including reproductive losses. In particular, the FokI polymorphism (rs2228570) of the VDR gene acts as an independent factor capable of predicting the level of vitamin D in the blood, influencing pregnancy outcomes.

Conclusions. The obtained data represent significant information for assessing the risk of recurrent reproductive losses and developing new strategies for the prevention and treatment of these conditions.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: pregnancy, recurrent miscarriage, early reproductive losses, vitamin D deficiency, 25(OH)D deficiency, PCR (polymerase chain reaction).

Вступ

Незважаючи на значний прогрес у вивченні факторів ризику та механізмів невиношування вагітності, а також на розробку нових терапевтичних підходів на їхній основі, кількість самовільних викиднів і частота передчасних пологів продовжують неухильно зростати. Це є головним фактором, що збільшує показники перинатальної захворюваності та смертності [15].

Дослідження у сфері невиношування вагітності мають велике наукове і клінічне значення, враховуючи медичний та соціальний вплив цієї проблеми на показники репродуктивного здоров'я жінок та їхні перинатальні втрати. Несприятливі результати вагітності мають серйозний емоційний вплив на батьків і набувають особливого соціального значення. Тому проведення наукових і клінічних досліджень у цій області вважається пріоритетним завданням сучасного медичного розвитку.

На сьогодні вивчення ролі вітаміну D під час вагітності та її наслідків є актуальною та поширеною проблемою. Серед вагітних жінок поширеність дефіциту та недостатності вітаміну D досить висока і становить від 35% до 80% [11].

У світі активно обговорюється вплив дефіциту вітаміну D і недостатньо виражених імуносупресивних властивостей на розвиток звичного невиношування вагітності.

Метаболізм вітаміну D і рецептор вітаміну D (VDR) об'єднані в ендокринну систему вітаміну D. Функції цієї системи включають здатність генерувати біологічні процеси в більш ніж 35 тканинах-мішенях. Це досягається шляхом регуляції транскрипції генів за допомогою VDR і швидких негеномних реакцій, що виникають у результаті взаємодії VDR із поверхневими рецепторами на різних клітинах.

Вітамін D як імуномодулятор регулює VDR в активованих T-клітинах, вироблення T-регуляторних клітин (Treg) і T-хелперів (Th) 17 [16]. Treg необхідні для підтримання імунної толерантності та нормальної вагітності. У разі звичного невиношування вагітності кількість Treg зменшена, а кількість прозапальних Th17 збільшена. Дендритні клітини відіграють важливу роль у диференціації клітин Th17. 1,25-дигідроксिवітамін D (1,25(OH)₂D) сприяє дозріванню дендритних клітин та опосередковано гальмує проліферацію клітин Th17. Вітамін D також пригнічує транскрипційні рецептори ретинової кислоти γ t та інтерлейкіна (IL) -23R, специфічні для клітин Th17. Крім того, А. Jennifer та співавт. стверджують, що 1,25(OH)₂D може зменшувати виділення цитокінів IL-17, тим самим інгібуючи активність клітин Th17 і збільшуючи кількість функціональних Treg [14,16].

Отже, вітамін D може впливати на ризик розвитку звичайного невиношування вагітності, регулюючи баланс між Treg і Th17. У дослідженні L.E. Kilpatrick та співавт. вивчено рівень 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) та експресію VDR в децидуальних тканинах у пацієнтів із невиношуванням [10]. Рівень 25(OH)D і трансформуючого фактора росту- β значно знижені у жінок із невиношуванням, тим часом рівні IL-17 та IL-23, навпаки, збільшені порівняно з контрольною групою. Експресія VDR також істотно знижена в групі зі звичайним невиношуванням вагітності порівняно з контрольною. Логістичний регресійний аналіз, вивчений J. Ji та співавт., показує значущу від'ємну коре-

ляцію між рівнем 25(OH)D в децидуальних тканинах і ризиком невиношування вагітності [9].

Під час вагітності збільшується вираженість рецепторів вітаміну D (VDR) і ферментів, які регулюють обмін речовин, у плаценті та децидуальній тканині матки. Це вказує на важливу роль в імуномодуляції між матір'ю та плодом. Рівень вітамін-D-зв'язуючого білка в крові також зростає під час вагітності з 45% до 107% [9].

M.F. Holick та співавт. показують позитивні ефекти застосування вітаміну D у пацієток зі звичайним невиношуванням вагітності [6]. У проспективному дослідженні за участю 1700 вагітних жінок досліджено зв'язок між рівнем 25(OH)D у матері та ризиком подальшого викидня, який відбувся у 62 пацієток. Ризик викидня значно підвищений у першому триместрі вагітності при дефіциті вітаміну D. Варто відзначити, що при концентрації вітаміну D понад 20 нг/мл не було випадків викидня. У дослідженні С. Jenkinson та співавт. виявлено зниження ризику передчасних пологів на 53% та зниження частоти інфекційних ускладнень у матері на 27% у групі жінок, які застосовували 4000 МО вітаміну D на добу, порівняно з тими, у яких доза вітаміну D становила від 400 до 2000 МО на добу [8]. Біологічно обґрунтовано вплив недостатності або дефіциту вітаміну D на зниження сили пологової діяльності, оскільки кальцитріол сприяє поліпшенню функції скелетних м'язів.

Мета дослідження — проаналізувати зв'язок між генетичними варіаціями в гені VDR і випадками звичного невиношування.

Завдання дослідження — виявити пацієток групи ризику щодо розвитку звичного невиношування вагітності на тлі дефіциту або недостатності вітаміну D. Формування цих груп необхідне для раннього та своєчасного лікування для профілактики перинатальних втрат.

Проведено систематичний пошук опублікованих оглядів літератури з метааналізом, використовуючи бази даних «PubMed», «Web of Science» і «Scopus» за період 2021–2022 рр. Для цього обрано ключові слова, враховуючи два критерії: по-перше, статті повинні були мати доказовий рівень і бути оглядом із метааналізом; по-друге, вони повинні були досліджувати вітамін D і невиношування вагітності.

Отже, підібрано список ключових слів, які охоплювали ці два критерії. Повноту пошуку перевірено за допомогою списків літератури

включених оглядів. Усього проаналізовано приблизно 85 джерел, з яких 21 відповідало вищезазначеним критеріям.

Діагностичні критерії дефіциту вітаміну D, встановлені на основі літературних даних, відповідали таким рівням: показник від 100 нмоль/л вважався нормальним, 50–100 нмоль/л — гіповітамінозом, 25–50 нмоль/л — дефіцитом легкого ступеня, 12,5–25 нмоль/л — дефіцитом середнього ступеня, а нижче 12,5 нмоль/л — тяжким ступенем дефіциту вітаміну D.

Складено список ключових слів, що відповідали цим критеріям. Для перевірки повноти пошуку використано списки літератури, включені до обраних оглядів. Метаогляд проведено згідно з рекомендаціями щодо перевагових елементів звітності для систематичних оглядів та метааналізів (PRISMA), (www.prisma-statement.org).

До систематичного огляду залучено лише найбільш значущі дослідження. Для цього використано критерії залучення, такі як етіологія, патогенез, клініка, діагностика та лікування пацієнтів, які страждають від дефіциту або недостатності вітаміну D на тлі звичного невиношування вагітності.

Дослідження проведено за допомогою електронного пошуку, після чого заголовки та анотації ретельно проаналізовано на першому етапі. При цьому дублікати вилучено, а ті дослідження, які не відповідали критеріям залучення, негайно вилучено після першого аналізу. Потім для всіх залишених потенційно важливих досліджень проведено аналіз повного тексту для визначення критеріїв залучення або вилучення.

Після цього з відібраних досліджень зібрано інформацію про імена авторів, рік публікації, країну, імпакт-фактор, фактори ризику, етіологію і патогенез, клініку, діагностику дефіциту або недостатності вітаміну D.

Проведено незалежну оцінку методологічної якості включених досліджень. У клінічних дослідженнях використано аналіз публікацій з вивчення алелей гена VDR за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції — поліморфізм довжин рестрикційних фрагментів (ПЛР-ПДРФ). ПЛР-ампліфікацію алелей гена VDR FokI і BsmI проведено згідно з протоколами за використанням праймерів VDR rs2228570 F GTATGAGGGCTCCGAAGGCA, VDR rs1544410 F CCCTCACTGCCCTTAGCTCT.

Для кожного дослідження зібрано дані, після чого за допомогою програми «Microsoft Excel 2018» виконано описову статистичну обробку даних, у тому числі розрахунок середнього значення і стандартного відхилення.

Під час проведеного огляду досліджень оцінки взаємозв'язку поліморфізмів генів VDR зі звичним невиношуванням вагітності виявлено неоднозначні дані, що містять суперечність.

Дотепер поширеність звичних репродуктивних становила 25% від усіх репродуктивних втрат [6,8]. Така патологія вагітності може бути розглянута як багатофакторне захворювання, а серед найбільш вивчених причин можна виділити генетичні та хромосомні аномалії ембріона, аномалії статевих органів, патологічні стани ендометрія, що характеризуються його недостатністю та нездатністю забезпечити ембріон під час вагітності, а також спадковий тромбофілії та антифосфоліпідний синдром.

Дані огляду вказують на те, що приблизно 15% усіх запліднень, що відбуваються до 12 тижнів вагітності, призводять до ранніх репродуктивних втрат [6,8]. Цей відсоток може значно варіюватися залежно від рівня вітаміну D.

Сьогодні недостатність вітаміну D є однією з важливих проблем охорони здоров'я у всьому світі і, згідно з Всесвітньою організацією охорони здоров'я, набула рис пандемії [9]. Дослідження M.F. Holick та співавт. свідчать, що понад 1 млрд людей страждає від дефіциту або недостатності вітаміну D [6]. У країнах Європи частка таких людей досягає 57,7% [6,8,9,17]. Проблема дефіциту вітаміну D також є актуальною для жителів Київщини. Нормальний рівень вітаміну D у плазмі крові виявлений лише в 4,6% населення, недостатність спостерігається в 13,6%, а дефіцит — у 81,8% мешканців.

Форма вітаміну D, відома як 25(OH)D, є основною циркулюючою формою в організмі та має період напіввиведення з кровотоку, що становить 2–3 тижні. І саме 25(OH)D вважається найкращим показником для оцінювання статусу вітаміну D та його моніторингу.

Дискусії щодо оптимального рівня 25(OH)D в крові тривали протягом численних років, і рекомендації щодо цього метаболіту практично щороку зазнавали змін. С. Jenkinson висловив діапазон від 50 до 75 нмоль/л як оптимальний рівень 25(OH)D у сироватці крові, оскільки при таких значеннях сповільнюється синтез паратиреоїдного гормону [8]. З іншого боку, Н. Zhao [21] аргументував вищі рівні —

Таблиця

Рівень 25(OH)D в сироватці крові

Показник	25(OH)D	
	нг/мл	нмоль/л
Недостатність вітаміну D, що потребує лікування	<20	50
Субоптимальний рівень вітаміну D	20–30	50–75
Оптимальний рівень вітаміну D	30–50	75–125
Підвищений рівень вітаміну D	50–100	125–250
Небезпечний рівень вітаміну D	>100	250
Токсичний і вимагає припинення застосування препаратів вітаміну D	>200	500

85 нмоль/л — для оптимізації кальцієзберігаючого травлення в кишечнику. Н. Deshmukh [4] зауважувала, що рівень 25(OH)D у сироватці крові, що наближається до 95 нмоль/л, пов'язаний з підвищенням нервово-м'язової активності в літніх людей, досягаючи піку. С. Pérez-Barríos [13] рекомендував рівень 25(OH)D понад 100 нмоль/л для досягнення максимального захисного ефекту від певних видів раку.

Враховуючи вищезгадані результати досліджень і обговорення, експерти з країн Центральної Європи зустрілися у Варшаві в жовтні 2012 року та розробили методичні рекомендації під назвою «Практичні настанови щодо призначення вітаміну D та лікування дефіцитів у Центральній Європі: Рекомендовані прийоми вітаміну D для населення та груп, які знаходяться під загрозою дефіциту вітаміну D» [19]. У цих рекомендаціях встановлено максимальні значення рівня 25(OH)D в сироватці крові, наведені в таблиці.

Сьогодні низький рівень вітаміну D асоціюється з ризиком розвитку різноманітної соматичної патології. Деякі автори вважають дефіцит вітаміну D фактором коморбідності.

Незважаючи на те, що основна функція вітаміну D полягає в регулюванні обміну кальцію та фосфору, сучасні дослідження вказують на інші його функції, такі як вплив на модуляцію вродженого та набутого імунітету, регуляцію клітинної проліферації, розвиток цукрового діабету та патологій серцево-судинної системи [19]. Багато *in vitro* та *ex vivo* досліджень свідчать про активацію вітаміном D рецепторів на макрофагах, моноцитах, лімфоцитах і дендритних клітинах залежно від його концентрації. Це має важливе значення для контролю як вродженого, так і набутого імунітету.

С. Jenkinson та співавт. стверджують, що в пацієнок із дефіцитом або недостатністю вітаміну D захворювання ендокринної системи виявляються у 25% випадків, аутоімунний

тиреоїдит — у 8%, ожиріння — у 7%, гіперандрогенія — у 5%, гіпотиреоз — у 3%, гіпертиреоз — у 2% [19]. Виявлено статистично значущий зв'язок дефіциту вітаміну D з високим рівнем поширеності ожиріння, $p < 0,05$. Взаємозв'язок між рівнем вітаміну D та кількістю жирової тканини можна пояснити наявністю в адипоцитах рецепторів для вітаміну D та наявністю специфічних ферментів, що відіграють роль у його метаболізмі. У таких пацієнтів поширеність інсулінорезистентності є дуже високою. Це можна пояснити тим, що вітамін D може стимулювати активність гена рецептора інсуліну. Ці стани в подальшому негативно впливають на репродуктивну функцію жінок.

Відомо, що низький рівень вітаміну D пов'язаний зі збільшенням ризику серцево-судинних захворювань. Результати дослідження показують, що дефіцит вітаміну D є поширеним серед жінок із захворюваннями серцево-судинної системи. Це може бути пов'язане з його роллю в регуляції активності ренін-ангіотензинової системи та здатністю впливати на судини, включаючи модуляцію запалення, тромбоутворення та проліферації гладеньких м'язів.

Вітамін D стимулює процес ангиогенезу в попередниках ендотеліальних клітин шляхом збільшення експресії судинного ендотеліального фактора росту та активності матриксної металопротеїнази 2. Відомо, що матриксні металопротеїнази відіграють роль у патогенезі судинної дисфункції, пов'язаної з різними захворюваннями. Метаболіт 1,25(OH)₂D, який синтезується в ендотеліальних клітинах судин, стимулює проліферацію гладеньких м'язів судин, тим самим сприяючи розвиток серцево-судинної патології.

Серед екстрагенітальної патології, за даними М. Fernando та співавт., друге місце посідає серцево-судинна патологія [5]. Вегетативно-судинна дистонія змішаного типу виявляється у 3,6% жінок, гіпотонічного типу — у 2,4%, гіпертонічного типу — у 2,6%. Артеріальна

гіпертензія становить 3%, а варикозна хвороба вен нижніх кінцівок – 2% [5,21].

Захворювання сечовидільної системи посідають третє місце за частотою випадків, становлячи 24,3% [3]. Серед нозологічних форм сечовидільної системи спостерігаються пієлонефрит, цистит і кам'яна хвороба, які є проявами метаболічних порушень і вікових змін у цій категорії об'єктів дослідження.

Останні роки принесли розуміння того, що дефіцит вітаміну D відіграє значущу роль у розвитку захворювань дихальної системи [3]. Захворювання шлункового тракту та органів дихання також помітно поширені серед пацієнтів із дефіцитом або недостатністю вітаміну D. Дослідження показують, що дефіцит вітаміну D є поширеним станом серед пацієнтів із різними хронічними захворюваннями легень. За даними деяких учених, до 59% пацієнтів із бронхообструктивними захворюваннями відчувають дефіцит вітаміну D, що пов'язане зі збільшенням кількості загострень бронхіальної астми, частішими респіраторними інфекціями та погіршенням контролю над хронічною обструктивною хворобою легень. Також виявлено, що синтетичні агоністи рецепторів вітаміну D мають антипроліферативні, диференційовані, антимикробні, імуномодулюючі та протизапальні властивості. Спостерігається значуще збільшення частоти захворювань шлунково-кишкового тракту при дефіциті вітаміну D, що підтверджується достовірними даними [3]. Отримані результати свідчать про значне поширення гастроінтестинальних захворювань при недостатності вітаміну D, яке може бути обумовлене порушенням гомеостазу слизової оболонки товстого кишечника, пошкодженням епітеліального бар'єра та порушенням здатності епітелію до регенерації.

Отже, наявність екстрагенітальної патології створює несприятливі умови для розвитку звичних репродуктивних втрат, обмежує адаптаційні механізми та сприяє посиленню ускладнень, що виникають на тлі дефіциту або недостатності вітаміну D.

Крім екстрагенітальної патології, у пацієнок із дефіцитом або недостатністю вітаміну D поширені різні гінекологічні проблеми. Загальні гінекологічні нозології включають запальні захворювання органів малого таза, пов'язані з патологією шийки матки в цих групах жінок.

Результати цього огляду підтверджують значне збільшення частоти виникнення міоми

матки, що пояснюється зменшенням антипроліферативної дії вітаміну D. Зв'язок між недостатністю вітаміну D і зростанням поширеності аденоміозу може бути обумовлений протизапальним впливом цього вітаміну та регуляцією процесу неангіогенезу [1].

У жінок із дефіцитом і недостатністю вітаміну D в анамнезі спостерігається високий відсоток операцій на органах репродуктивної системи з діагностичною або лікувальною метою. Ці операції найчастіше проводяться на матці (36,5%) і придатках (30,5%). Вони включають такі процедури, як одно- або двобічна тубектомія (використовується для лікування ендометріозу, гідро- та піосальпінксу, а також для підготовки до процедури екстракорпорального запліднення) та консервативна міомектомія (використовується для лікування лейоміоми матки).

Висока частота запальних захворювань статевих органів у жінок пояснюється зростаючою міграцією населення та змінами в статевій поведінці молоді. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, частота інфекцій, що передаються статевим шляхом, становить 1% від загального населення і 2–3% серед сексуально активної частини населення. Це вказує на зв'язок між дефіцитом вітаміну D і частотою виявлення запальних захворювань нижніх відділів репродуктивної системи.

Хронічний сальпінгофорит є найпоширенішою формою запальних захворювань жіночих статевих органів і причиною таких проблем, як безпліддя, позаматкова вагітність, тазовий біль і зменшення соціальної активності в жінок.

За результатами аналізу репродуктивних втрат у проведеному огляді виявлено вищу частоту передчасних репродуктивних втрат в анамнезі жінок із дефіцитом і недостатністю вітаміну D. У цих пацієнок збільшена частота випадкових викиднів у першому триместрі (48,5%), завмерлих вагітностей (22,1%) та ектопічних вагітностей (13,2%) [7]. Імовірно, ці фактори впливають на причини безпліддя. У всіх жінок із безпліддям відмічений дефіцит і недостатність вітаміну D. Особливо хвилює ситуація з рівнем вітаміну D у вагітних. Дослідження показують, що саме ця група населення є групою ризику стосовно недостатності вітаміну D. Під час вагітності відбуваються зміни в регуляції кальцієвого гомеостазу та обміну вітаміну D, щоб забезпечити достатнє постачання кальцію для ембріона. Протягом усього періоду вагітності потреба в кальції становить 30 г, що по-

яснює підвищену активність 1-альфа-гідроксилази в нирках вагітної жінки та плаценті, що призводить до збільшення синтезу кальцитріолу [1,7]. У вагітних із нормальним рівнем вітаміну D перед вагітністю рівень кальцитріолу підвищується. Це підвищення сприяє збільшеному всмоктуванню кальцію в шлунково-кишковому тракті, при цьому рівень паратгормону знижується. Отриманий кальцій передається від матері до дитини через плаценту. Важливо відзначити, що при недостатньому рівні вітаміну D, попередника кальцитріолу, або при обмеженому надходженні кальцію з їжею, описаний вище механізм стає недостатнім. У такому випадку єдиним джерелом кальцію стає кісткова тканина матері, що може призводити до демінералізації та розвитку остеопорозу у вагітної, а також до виникнення інших ускладнень, пов'язаних із дефіцитом кальцію в організмі.

Дослідження свідчать, що дефіцит вітаміну D є фактором ризику розвитку різних ускладнень вагітності, таких як прееклампсія, гестаційний діабет і передчасні пологи [7]. Для розуміння та запобігання розвитку таких станів, як рецидивні втрати вагітності, прееклампсія, гестаційний діабет і передчасні пологи, важливим і актуальним є вивчення ролі вітаміну D у їхньому формуванні, виходячи з патологічної структури цих станів, пов'язаних із материнською та немовлячою смертністю.

Незважаючи на те, що ці стани добре відомі, дослідження зв'язку з вітаміном D відкриває новий напрям у розумінні їхнього патогенезу. Підтверджено, що застосування вітаміну D під час вагітності зменшує ризик цих ускладнень і, отже, зменшує потребу в кесаревому розтині [20]. Останніми роками надійшло достатньо даних, які вказують на значущу роль вітаміну D у розвитку прееклампсії. Вітамін D діє як імуномодулятор, впливаючи на імунітет матері, та запобігає виділенню антиангіогенних факторів у крові, що призводить до розвитку артеріальної гіпертензії. У дослідженнях Deshmukh H. та співавт. показують, що метаболіт вітаміну D, 1,25(OH)2D, інгібує проліферацію Т-клітин, змінює профіль експресії цитокінів і знижує синтез гамма-інтерферону та IL-2.

Особливу увагу слід приділити дефіциту вітаміну D та схильності до інфекційної патології, зокрема, бактеріального вагінозу. Порушення мікрофлори вагіни, яке супроводжується

збільшеною кількістю анаеробних бактерій, призводить до збільшення виділення прозапальних цитокінів, простагландинів і фосфоліпази A2. Зв'язок між рівнем вітаміну D і розвитком бактеріального вагінозу досліджений у перспективному когортному дослідженні G. Barbaго та співавт. [2], у якому зниження рівня 25(OH)D до <30 нг/мл визначене як незалежний фактор ризику бактеріального вагінозу в жінок зі звичним невиношуванням. Середній рівень 25(OH)D у плазмі крові за наявності бактеріального вагінозу становить <11,8 нг/мл, тоді як за нормальної вагінальної мікрофлори він >16 нг/мл. Це стан може мати серйозні наслідки для репродуктивної функції, спричинити втрату плода та передчасні пологи.

На сьогодні встановлено, що дефіцит вітаміну D призводить до більш широкого спектра відхилень, ніж раніше припускалося. Молекулярно-генетичні дослідження підтверджують, що ген VDR є одним із факторів імунного захисту, а його поліморфізм пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку різних захворювань. Ген VDR є одним із генів-кандидатів, які можуть збільшувати ризик звичайного невиношування. Цей ген розташований на довгому плечі 12-ї хромосоми (12q13.1) і є найбільш активно досліджуваним геном на сьогодні. У гені VDR виявляється висока варіабельність поліморфних послідовностей, які можуть впливати на його функцію, змінюючи експресію гена. Метод виявлення алельних варіантів базується на аналізі поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів, отриманих після обробки специфічними рестриктазами. Існує значна кількість поліморфних варіантів гена VDR, деякі з них, такі як FokI (rs2228570), BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232), TaqI (rs731236) та Cdx2, пов'язані з різними захворюваннями, у тому числі з репродуктивними втратами. Результати досліджень, спрямованих на визначення зв'язку між поліморфізмами гена VDR і звичним невиношуванням, показують суперечність і залежать від популяційної специфіки. Наприклад, в європейському дослідженні типу «case-control» виявлено, що поліморфізми VDR пов'язані зі зміною рівня вітаміну D в крові і підвищеним ризиком невиношування [12,18]. У матерів, у яких відбулися передчасні пологи, рівень вітаміну D був значно нижчим. Генотипи TaqI/GG та BsmI/TT, а також певні комбінації генотипів (гаплотипи) AAG (TaqI/A-ApaI/A-FokI/G) та GCA (TaqI/G-ApaI/C-FokI/A) частіше спостерігаються в

матерів із передчасним розродженням, а генотипи TaqI/AG, ApaI/AA та FokI/AG пов'язані з істотним зниженням рівня вітаміну D. Генотипи BsmI/TT та ApaI/AA також пов'язані з дефіцитом вітаміну D і більш високим ризиком передчасного розродження в 2,5 та 7 разів, відповідно. Генотипи BsmI/TT, ApaI/AA, FokI/GG та гаплотип GAG (TaqI/G-ApaI/A-FokI/G) також частіше спостерігаються в жінок із передчасним розродженням. Однак дослідження польської групи показує, що виявлення одиноклеотидних поліморфізмів гена VDR, зокрема TaqI, BsmI та ApaI, не пов'язане з передчасним розродженням [18]. Тим не менше, за результатами вивчення комбінацій генотипів вони виявили, що при деяких комбінаціях ризик передчасного розродження значно зменшується.

У дослідженнях, проведених у жінок зі звичним невиношуванням, найчастіше спостерігаються генотипи G/G (47,3%) для поліморфізму rs1544410 (BsmI) та C/T (45,7%) для поліморфізму rs2228570 (FokI) гена VDR [18].

Результати досліджень свідчать, що поліморфізми генів, пов'язаних із синтезом вітаміну D та його гідроксилазами, можуть збільшувати ризик розвитку звичного невиношування вагітності. Тому необхідні додаткові дослідження для точнішої оцінки впливу цих поліморфізмів на статус вітаміну D та його ефекти. Це дасть змогу виділити групи жінок, які потребують підвищених доз вітаміну D для досягнення необхідних рівнів 25(OH)D в крові та для профілактики й лікування рецидивних втрат вагітності.

Подальші дослідження VDR, на додаток до генетичних та інших традиційних факторів ризику, допоможуть виявити нові критичні фактори, пов'язані з розвитком рецидивних втрат вагітності. Ці дані можуть бути використані в персоналізованій медицині для точнішої діагностики та адекватного лікування таких пацієнток.

У результаті проведених досліджень отримано важливі результати для оцінювання ризику виникнення повторних втрат вагітності та для розроблення нових підходів до їхньої профілактики та лікування. Однак для повнішого розуміння цієї проблеми потрібні подальші дослідження в цьому напрямі.

Висновки

За численними дослідженнями, вітамін D відіграє важливу роль у жіночому організмі. Актуальною і поширеною проблемою є дефіцит і недостатність вітаміну D в генезі звичного невиношування вагітності. Частота цієї патології не зменшується і продовжує залишатися на рівні приблизно 20% від загальної кількості вагітностей. Завдяки високій частоті ускладнень ця патологія є однією з основних причин захворюваності та смертності в перинатальному періоді в більшості країн світу. Результати вагітності, які призводять до несприятливих наслідків, мають значущий емоційний вплив на батьків і набувають особливого соціального значення. У зв'язку з цим наукові та клінічні дослідження в цьому напрямі вважаються пріоритетним завданням сучасної медицини. Низький рівень вітаміну D асоціюється з ризиком розвитку різної соматичної патології. В огляді підтверджені дані коморбідності захворювань, пов'язаних із дефіцитом і недостатністю вітаміну D. Отже, екстрагенітальна патологія створює несприятливі умови для виникнення звичних втрат вагітності, обмежує адаптаційні механізми та посилює ускладнення, які можуть виникнути внаслідок дефіциту або недостатності вітаміну D. Також під час проведеного огляду наукових даних виявлено, що найбільш поширеними та вивченими є поліморфні варіанти гена VDR — FokI (rs2228570), BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232), TaqI (rs731236) та Cdx2. Ці варіанти гена VDR пов'язані з різними захворюваннями, у тому числі з репродуктивними втратами. Поліморфізм FokI (rs2228570) гена VDR є незалежним фактором, здатним прогнозувати рівень вітаміну D в крові, який впливає на результати вагітності.

Отримані дані мають важливе значення для оцінювання ризику розвитку звичного невиношування та для розроблення нових стратегій профілактики та лікування цих втрат шляхом комплексного обстеження пацієнток групи ризику. До такого обстеження необхідно включити дослідження щитоподібної залози та гормональну репродуктивну панель для виявлення кореляційних зв'язків і для розроблення національних рекомендацій.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Anderson CM, Gillespie SL et al. (2018, Jun). Effects of Maternal Vitamin D Supplementation on the Maternal and Infant Epigenome. *Breastfeed Med.* 13(5): 371–380.
- Barbaro G, Inversetti A, Cristodoro M, Ticconi C, Scambia G, Di Simone N. (2023, Jan 29). HLA-G and Recurrent Pregnancy Loss. *Int J Mol Sci.* 24(3): 2557.
- Bosdou JK, Konstantinidou E, Anagnostis P. (2019, Jun 27). Vitamin D and Obesity: Two Interacting Players in the Field of Infertility. *Nutrients.* 11(7): 1455.
- Deshmukh H, Way SS. (2019, Jan 24). Immunological Basis for Recurrent Fetal Loss and Pregnancy Complications. *Annu Rev Pathol.* 14: 185–210.
- Fernando M, Ellery SJ, Marquina C, Lim S, Naderpoor N, Mousa A. (2020, May 20). Vitamin D-Binding Protein in Pregnancy and Reproductive Health. *Nutrients.* 12(5): 1489.
- Holick MF et al. (2021). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96: 1911–1930.
- Hong Li Y, Marren A. (2018, Jul). Recurrent pregnancy loss: A summary of international evidence-based guidelines and practice. *Aust J Gen Pract.* 47(7): 432–436.
- Jenkinson C. (2019). The vitamin D metabolome: an update on analysis and function. *Cell Biochem. Funct.* 37: 408–423.
- Ji J, Zhai H, Zhou H, Song S, Mor G, Liao A. (2019, Jun). The role and mechanism of vitamin D-mediated regulation of Treg/Th17 balance in recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol.* 81(6): e13112.
- Kilpatrick LE, Boggs ASP, Davis WC et al. (2020, Jan 23). Assessing a method and reference material for quantification of vitamin D binding protein during pregnancy. *Clin Mass Spectrom.* 16: 11–17.
- Lima GO, Menezes da Silva AL, Azevedo JEC et al. (2022, Mar 14). 100 years of vitamin D: Supraphysiological doses of vitamin D changes brainwave activity patterns in rats. *Endocr Connect.* 11(3): e210457.
- Nielsen OH, Gubatan JM, Juhl CB, Streett SE, Maxwell C. (2022, Jan). Biologics for Inflammatory Bowel Disease and Their Safety in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 20(1): 74–87.e3.
- Pérez-Barrios C, Hernández-Álvarez E, Blanco-Navarro I. (2016). Prevalence of hypercalcemia related to hypervitaminosis D in clinical practice. *Clin Nutr.* Dec. 35(6): 1354–1358.
- Poniedziałek-Czajkowska E, Mierzyński R. (2021, Oct 28). Could Vitamin D Be Effective in Prevention of Preeclampsia? *Nutrients.* 13(11): 3854.
- Sharif K, Sharif Y, Watad A, Yavne Y, Lichtbroun B, Bragazzi NL et al. (2018, Sep). Vitamin D, autoimmunity and recurrent pregnancy loss: More than an association. *Am J Reprod Immunol.* 80(3): e12991.
- Tamblын JA, Pilarski NSP, Markland AD et al. (2022, Jul). Vitamin D and miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 18(1): 111–122.
- Tieland M, Vaes AMM, de Regt MF, Wittwer J. (2018, Jun). Dose-response effects of supplementation with calcifediol on serum 25-hydroxyvitamin D status and its metabolites: A randomized controlled trial in older adults. *Clin Nutr.* 37(3): 808–814.
- Tiemeyer S, Shreffler K, McQuillan J. (2020, Apr). Pregnancy happiness: implications of prior loss and pregnancy intendedness. *J Reprod Infant Psychol.* 38(2): 184–198.
- Várbíró S, Takács I, Túú L, Nas K. (2022, Apr 15). Effects of Vitamin D on Fertility, Pregnancy and Polycystic Ovary Syndrome-A Review. *Nutrients.* 14(8): 1649.
- Zejnnullahu VA, Zejnnullahu VA, Kosumi E. (2021, Oct 16). The role of oxidative stress in patients with recurrent pregnancy loss: a review. *Reprod Health.* 18(1): 207.
- Zhao H, Wei X, Yang X. (2021, May). A novel update on vitamin D in recurrent pregnancy loss (Review). *Mol Med Rep.* 23(5): 382.

Відомості про авторів:

Поладич Ірина Володимирівна — к.мед.н., доц. каф. акушерства і гінекології № 1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-8494-2534>.

Костенко Ольга Юрійівна — к.мед.н., доц. каф. акушерства і гінекології № 1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0003-4384-7861>.

Стаття надійшла до редакції 05.08.2023 р.; прийнята до друку 20.10.2023 р.