

Скриплёнок Т.Н.¹, Мохорт Т.В.², Прилуцкая В.А.²

¹ РНПЦ «Мать и Дитя», Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Оценка обеспеченности витамином Д и уровней некоторых адипоцитокинов у беременных с сахарным диабетом 1-го типа

Согласно данным Международной федерации диабета (IDF), одна из шести женщин, родивших живого ребенка, имеет нарушение углеводного обмена во время беременности [1]. Несмотря на то, что у 84% из них констатируется гестационный сахарный диабет, доля беременных с прегестационным сахарным диабетом (в частности, с СД 1-го типа) достаточно велика и составляет группу высокого риска неблагоприятных перинатальных исходов.

СД 1-го типа у матери оказывает наиболее неблагоприятное влияние на внутриутробное состояние плода и адаптационные возможности новорожденного. Так, частота внутриутробного страдания плода (92,2%) при СД 1-го типа у матери выявляется в 1,5 раза чаще, чем при СД 2-го типа (69,6%) и почти в 2 раза чаще, чем при ГСД (54,6%) [2].

Рост количества беременных женщин с СД 1-го типа в настоящее время связан с одной стороны с ростом заболеваемости СД, а с другой стороны, с желанием женщин иметь второго, третьего, а иногда и четвертого ребёнка на фоне улучшения возможностей вынашивания, благодаря постоянному совершенствованию системы оказания медицинской помощи (появлению аналогов инсулина, систем непрерывного мониторинга глюкозы и введения инсулина, систематизации обучения и самоконтроля).

Ключевым, но не единственным, фактором риска неблагоприятных исходов беременности и родов является гипергликемия.

Гипергликемия у матери и, как следствие, у плода, способствует целому спектру негативных событий: самопроизвольным абортam, врождённым порокам развития (ВПР), развитию преэклампсии, кетоацидоза, многоводия, рецидивирующих инфекций мочеполового тракта, преждевременным родам, родовому травматизму и рождению детей с диабетической фетопатией (ДФ).

Механизм негативного влияния гипергликемии на течение беременности и развивающийся плод многогранен и связан в первую очередь с оксидативным (окислительным) стрессом, вызванным нарушением внутриклеточных функций на фоне стресса эндоплазматического ретикулула (СЭР) и дисфункции митохондрий (ДМ) [3], а также снижением выработки основных антиоксидантных ферментативных систем (глутатион и тиоредоксин пероксидаз). Дисбаланс внутриклеточных прооксидантных и антиоксидантных систем приводит к нарушению сигнальных путей протеомного генеза, что лежит в основе ВПР [4]. Также гипергликемия вызывает избыточную продукцию оксида азота эмбриональными клетками, который при взаимодействии с активными формами кислорода образует ещё более токсичный радикал – пероксинитрит, который является мощным фактором разрушения клеточных мембран [5]. Оксидативный стресс универсален и затрагивает всех участников процесса беременности: эмбрион (плод), плаценту и материнский организм. Исследования, проведённые в эксперименте на крысах, показали, что в плаценте на фоне гипергликемии наблюдается снижение экспрессии рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом α и γ (PPAR α и PPAR γ) [6].

Интересен тот факт, что внутриутробная активация PPAR может быть достигнута с помощью изменения рациона матери, обогащенного полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК), что требует превентивной коррекции питания путём обучения в «Школе СД» [7].

Также повышенный уровень глюкозы в крови матери во время беременности связан с повышенным фосфорилированием рецептора инсулиноподобного фактора роста (IGF-1R) и экспрессией рецептора инсулина (IR-A) в плаценте. Оба эти механизма могут способствовать чрезмерному росту плода [8].

К дополнительным факторам, которые усиливают оксидативный стресс и оказывают неблагоприятное влияние на исходы беременности и родов, относятся: высокая вариабельность гликемии [9], избыточный прегестационный вес и его чрезмерный набор во время беременности, дефицит витамина Д.

Наиболее часто встречающаяся и клинически значимая патология у новорожденных от матерей с СД 1 – это перинатальное поражение ЦНС. В его основе также лежит гипергликемия матери, которая вызывает задержку структурного развития ЦНС (в частности, дыхательного центра из-за дистрофии клеток ствола, гипоплазии ретикулярной формации, что обуславливает респираторную депрессию при рождении, апноэ или транзиторное тахипноэ после рождения), развитие тяжелых форм гипогликемии у новорождённого, длительный метаболический ацидоз и тканевую гипоксию, тромбгеморрагический синдром на фоне полицитемии,

обуславливающий нарушение микроциркуляции [2]. Кроме этого в последнее время рассматривается роль материнского витамина Д в развитии и поддержании нормального функционирования нервной системы плода и новорожденного.

По данным исследований на 20–22-й неделе внутриутробного развития в нейронах и глиальной ткани головного мозга плода формируются рецепторы к витамину Д (VDR). Затем VDR определяются в многочисленных клетках мозга, таких как олигодендроциты, астроциты, микроглия и нейроны. В первые годы жизни ребенка при условии достаточного поступления витамина Д плотность VDR в ЦНС возрастает в десятки раз [10].

Согласно данным Fu X, Dolnikowski GG и соавторов, в головном мозге человека присутствует основная циркулирующая форма витамина Д – 25-гидроксивитамин D3 (25 (OH) D3), и его активная гормональная форма 1,25-гидроксивитамин D3 (1,25 (OH) 2D3). Предполагается, что в мозге их концентрация меньше, чем в кровотоке [11, 12].

Исследования последних 20 лет доказали, что витамин Д является не просто витамином, а нейростероидом, играющим важную роль как для развивающегося, так и для взрослого мозга.

Экспериментально индуцированные вариации статуса витамина Д влияют на дифференцировку клеток мозга, экспрессию нейротрофинов, регуляцию цитокинов, синтез нейромедиаторов, внутриклеточную передачу сигналов кальция, антиоксидантную активность и экспрессию генов/белков, участвующих в структуре нейронов, физиологической функции и метаболизме [13, 14, 15, 16].

В астроцитах 1,25(OH)2D активирует синтез нейротрофинов: фактора роста нервов (nerve growth factor, NGF), нейротрофина 3 (neurotrophin-3, NT3) и нейротрофического фактора глиальных клеток (Glial cell-derived neurotrophic factor, GDNF). Эти соединения являются важнейшими факторами нейропластичности [17]. Обеспеченность витамином Д плода и новорожденного напрямую зависит от содержания витамина Д у матери. Согласно данным литературы, концентрация основной транспортной формы витамина Д – 25-гидроксиколекальциферола (25(OH)D) в пуповинной крови ребенка составляет 50–80% от уровня 25(OH)D в крови его матери, независимо от срока гестации.

Широкой распространенностью дефицита витамина Д среди беременных женщин объясняется и высокая частота дефицита витамина Д у новорожденных и детей первых месяцев жизни [18, 19, 20].

Дефицит витамина Д программирует задержку формирования структур мозга у плода, развитие неонатального сепсиса, врожденной катаракты, определяет в будущем развитие у детей и взрослых сердечно-сосудистых, аллергических и онкологических заболеваний, а также сахарного диабета.

С другой стороны, в настоящее время рассматривается роль недостаточности витамина Д в патогенезе ожирения и избыточной массы тела.

Гипоталамус – классический гомеостатический центр, состоящий из множества ядер, все из которых в совокупности регулируют энергетический гомеостаз. Эта структура мозга служит интегративным датчиком энергии, обнаруживая ряд питательных веществ и связанных с ними гормональных сигналов с периферии и интегрируя эту информацию с другими сигналами мозга, чтобы выразить высокоорганизованные ответы через эндокринные, вегетативные и поведенческие эффекторы. Методом тандемной масс-спектрометрии в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса была определена наибольшая плотность VDR [21]

Крупноклеточные нейроны в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах дают начало гипоталамо-гипофизарному пути (супраоптикогипофизарному пути), нисходящему в нейрогипофиз (заднюю долю). Любое стрессовое событие (психологическое, физическое или физиологическое), к которому условно можно отнести и беременность на фоне СД, нарушает нормальный гомеостаз, и физиологические системы предпринимают попытку восстановления дисбаланса. Гипоталамус, а особенно гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС) – неотъемлемая часть этого восстановительного механизма. Паравентрикулярное ядро получает информацию от структур ствола мозга, реагирующих на различные физиологические стрессовые факторы, а также от лимбической системы, участвующей в эмоциональных реакциях. Кортикотропин-рилизинг гормон, выделяемый паравентрикулярным ядром (действие усиливается одновременным высвобождением вазопрессина), приводит к секреции АКТГ аденогипофизом, который стимулирует выделение кортизола корой надпочечников, который, в свою очередь, активирует процесс сохранения энергии в организме. По-видимому, таков один из механизмов набора веса на фоне хронического стресса или частых гипогликемических эпизодов [22].

Возможно, существует взаимосвязь между высокой концентрацией рецепторов витамина Д в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса, дефицитом витамина Д и энергетическим дисбалансом.

Интересны исследования, которые показали, что у мышей, которые находились на диете с пониженным содержанием витамина Д и кальция в 55% случаев наблюдались преждевременные роды, а в группе родивших в срок средний вес плода увеличился на 8% по сравнению с мышами, получавшими дополнительно кальций и витамин Д ($p < 0,05$), что было связано с повышенной эффективностью плаценты ($p = 0,05$) в результате изменения микроструктуры [23].

Возможно, роль витамина Д как важного фактора регуляции внутреннего гомеостаза организма и нейростероида недооценивается.

Согласно данным сравнительного исследования биопсий плацент у женщин с ожирением и без него, материнское ожирение связано с подавлением систем лептин / адипонектин в доношенной плаценте и, таким образом, с потерей благотворного воздействия этих двух адипокинов на развитие плаценты. Уровни лептина выше со стороны плода, чем со стороны матери, что позволяет предположить, что этот цитокин играет ключевую роль в росте плода. Кроме этого, ожирение у матери связано с повышенным метилированием ДНК промотора лептина только на стороне плода, гипометилированием промотора адипонектина только на материнской стороне, значительно более низкими уровнями белка рецептора лептина и значительно более низкими уровнями экспрессии мРНК рецептора 1 адипонектина только на материнской стороне [24].

Согласно данным метаанализа 22 исследований, отмечена слабая положительная связь между адипонектином в пуповинной крови и макросомией при рождении ($r = 0,201$; 95% ДИ 0,125–0,277). Лептин пуповинной крови был положительно связан с избыточной массой тела при рождении ($r = 0,487$; 95% ДИ 0,444–0,531), но обратно пропорционален избытку массы тела до 3 лет [25].

Также повышенный уровень лептина и адипонектина пуповинной крови был слабо связан с увеличением жировой массы в позднем детском и подростковом возрасте [26].

Выявление дополнительных прогностических факторов неблагоприятного течения беременности и родов у женщин с СД 1 представляет научный и практический интерес.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить обеспеченность витамином Д и уровни адипоцитокинов (лептина и адипонектина) у женщин с СД 1-го типа перед родоразрешением с различной прегравидарной массой тела.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Беременные с СД 1, родоразрешённые в РНПЦ «Мать и дитя» в 2017–2021 гг. (n=77) в сроке доношенного плода в период с октября по май были разделены на 4 группы в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) до беременности, который высчитывался с использованием прегравидарной массы тела. В группу 1 (Гр 1) были включены пациентки с СД 1 и прегравидарным $ИМТ < 25,0 \text{ кг/м}^2$ – 38 женщин, в группу 2 (Гр 2) – 39 женщин с $ИМТ \geq 25,0 \text{ кг/м}^2$, группу 3 (Гр 3) составили беременные без СД и с $ИМТ \geq 25,0 \text{ кг/м}^2$, группу 4 (Гр 4) – беременные без СД и с $ИМТ < 25,0 \text{ кг/м}^2$.

Критерии включения в исследование: 1) беременные женщины с СД 1 и без диабета, 2) родоразрешение в сроке 37 и более недель, 3) родоразрешение с октября по май, 4) письменное информированное согласие пациентки. Критерии исключения из исследования: 1) срок родоразрешения менее 37 недель, 2) время родоразрешения июнь–сентябрь, 3) ХБП С3–С5, 4) хроническая патология печени в стадии суб- и декомпенсации, 5) синдром мальабсорбции.

У всех беременных женщин перед родоразрешением осуществлялся забор крови из локтевой вены, а также забор пуповинной крови. Определение уровня 25(OH)D, лептина проводилось в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа наборами DRG (Германия) (нормальные референтные значения лептина для небеременных женщин – $7,36 \pm 3,73 \text{ нг/мл}$), адипонектина – Demeditec Diagnostics (Германия) на полуавтоматическом анализаторе (медиана для женщин (Me) = $9,1 \text{ мкг/мл}$ и интерквартильный размах (5%–95%) $4,0\text{--}19,4 \text{ мкг/мл}$, в возрасте 20–29,99 лет, Me= $6,38$ ($2,5\text{--}12,25$) мкг/мл , 30–39,99 лет – $6,69$ ($1,98\text{--}19,29$) мкг/мл). Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) контролировался методом боронатной аффинности путём забора цельной капиллярной крови.

В таблице 1 приведены данные по характеристике групп исследования.

Таблица 1

Характеристика групп исследования беременных женщин

Показатель	Группы				Статистическая значимость различий	
	Гр 1 (n=38)	Гр 2 (n=39)	Гр 3 (n=31)	Гр 4 (n=32)	z, U, χ^2	p
Возраст, лет	28 (25-31)	28 (26-31)	30 (27-34)	30,5 (28-34)	$z_{1-2}=0,59$ $z_{1-3}=2,25$ $z_{2-3}=1,97$ $z_{2-4}=2,15$ $z_{1-4}=2,51$ $z_{3-4}=0,10$	$p_{1-2}=0,556$ $p_{1-3}=0,000$ $p_{2-3}=0,049$ $p_{2-4}=0,032$ $p_{1-4}=0,012$ $p_{3-4}=0,918$
Стаж СД, лет	12(7-17)	13,5(8-16)	-	-	$U_{1-2}=708,5$	$p_{1-2}=0,169$
ИМТ, кг/м ²	22, 0 (21-23,0)	28,4 (26-33)	31 (27,6-33)	21,6 (19,9-23,0)	$z_{1-2}=-7,73$ $z_{1-3}=-7,28$ $z_{2-3}=-2,01$ $z_{2-4}=7,25$ $z_{1-4}=1,38$ $z_{3-4}=-6,81$	$p_{1-2}=0,000$ $p_{1-3}=0,000$ $p_{2-3}=0,044$ $p_{2-4}=0,000$ $p_{1-4}=0,169$ $p_{3-4}=0,000$
Прибавка массы тела во время беременности, кг	13(11-15)	10 (7-13)	10,2 (5-14)	12 (10-16)	$z_{1-2}=2,52$ $z_{1-3}=2,08$ $z_{2-3}=0,19$ $z_{2-4}=2,72$ $z_{1-4}=0,29$ $z_{3-4}=2,12$	$p_{1-2}=0,012$ $p_{1-3}=0,038$ $p_{2-3}=0,853$ $p_{2-4}=0,007$ $p_{1-4}=0,772$ $p_{3-4}=0,034$
Срок родоразрешения, дней	266 (264-269)	264 (260-267)	274 (270-280)	274,5 (273-278)	$z_{1-2}=0,29$ $z_{1-3}=5,06$ $z_{2-3}=5,79$ $z_{2-4}=6,39$ $z_{1-4}=5,95$ $z_{3-4}=0,18$	$p_{1-2}=0,773$ $p_{1-3}=0,000$ $p_{2-3}=0,000$ $p_{2-4}=0,000$ $p_{1-4}=0,000$ $p_{3-4}=0,858$
Масса тела новорождённых, г	3780 (3420-4000)	3795 (3355-4150)	3530 (3300-3770)	3490 (3190-3730)	$z_{1-2}=0,26$ $z_{1-3}=1,94$ $z_{2-3}=1,55$ $z_{2-4}=1,94$ $z_{1-4}=2,59$ $z_{3-4}=0,69$	$p_{1-2}=0,795$ $p_{1-3}=0,053$ $p_{2-3}=0,122$ $p_{2-4}=0,052$ $p_{1-4}=0,009$ $p_{3-4}=0,492$
Родоразрешение путём операции кесарева сечения, % (n)	81,6 (31)	87,2 (17)	32 (10)	15,6 (5)	$\chi^2_{1-2}=11,8$ $\chi^2_{1-3}=17,2$ $\chi^2_{2-3}=0,9$ $\chi^2_{2-4}=6,4$ $\chi^2_{1-4}=30,3$ $\chi^2_{3-4}=2,4$	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,333$ $p_{2-4}=0,011$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,121$
Уровень HbA1c в 1-м триместре, %	6,9 (6,08-8,3)	6,9 (6,45-7,85)			$U_{1-2}=514,5$	$p_{1-2}=0,875$
Уровень HbA1c во 2-м триместре, %	6,2 (5,5-7,5)	6,5 (6-6,9)			$U_{1-2}=436,0$	$p_{1-2}=0,235$
Уровень HbA1c в 3-м триместре, %	6,6 (6-7,4)	6,8 (6,3-7,3)			$U_{1-2}=554,0$	$p_{1-2}=0,773$
Количество беременных с уровнем HbA1c <6,1% в 3-м триместре, % (n)	26,3 (10)	17,9 (7)			$\chi^2=0,8$	$p_{1-2}=0,376$

Как видно из представленных в таблице 1 данных, группы исследования были сопоставимы по возрасту, длительности и тяжести СД, уровню HbA1c на протяжении всей беременности. Так возраст женщин в 1-й группе составил 28 (25–31) лет, во 2-й – 28 (26–31) лет, $p=0,556$, средний стаж заболевания – 12 лет (7–17) и 13,5 лет (8–16) соответственно, $p=0,169$.

В качестве критериев оценки исходов беременности и родов использовались: срок родоразрешения, масса тела новорожденного, набор веса во время беременности, частота презклампсии и родоразрешения путём операции кесарева сечения. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы STATISTICA for Windows (версия 10,0). Для отличного от нормального распределения количественных величин рассчитывались медиана (Me) и интерквартильный размах (25%–75%). С учётом непараметрического распределения количественных признаков использовали критерий Манна – Уитни (U), при сравнении трёх и более групп – критерий χ^2 или Фишера (F).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика исследуемых групп беременных представлена в таблице 2.

Так как критерием включения в исследование была доношенная беременность (срок родоразрешения – 37 и более недель), достоверной разницы между Гр 1 и Гр 2 по сроку родоразрешения не было. Средний срок родоразрешения в основной группе составил 266 (264–269) дней, в группе сравнения – 264 (260,0–267) дня ($z=-0,29$, $p=0,773$). Средний вес новорождённых в основной группе составил 3780 (3420–4000) грамм и 3795 (3355–4150) грамм в группе сравнения ($z=0,26$, $p=0,795$), что говорит об отсутствии достоверной разницы. Средний уровень HbA1c перед родоразрешением составил 6,6 (5,5–7,7)% в основной группе и 6,6 (6,0–7,9)% в группе сравнения ($z=-0,29$, $p=0,773$), также не обнаружено достоверных различий в 1 и 2 триместрах беременности.

В результате исследования обнаружен недостаточный уровень 25 (ОН)D во всех группах исследования. У беременных с СД 1 в 1-й группе уровень 25(ОН)D был статистически значимо выше, чем у беременных 2-й группы ($p<0,05$).

Аналогичная картина была выявлена у женщин 3-й и 4-й групп, степень недостаточности витамина Д была более значимой у пациенток с ИМТ >25 кг/м². Анализ данных по оценке уровня 25(ОН)D в пуповинной крови позволил констатировать различия с материнской обеспеченностью. Во 2-й группе медиана 25(ОН)D в сыворотке крови беременных

Таблица 2

Содержание витамина Д, лептина и адипонектина в сыворотке крови беременных и пуповинной крови их новорожденных в исследуемых группах

Показатель	Группы				Статистическая значимость различий	
	Гр 1 (n=38)	Гр 2 (n=39)	Гр 3 (n=31)	Гр 4 (n=32)	z	p
25(ОН)D в сыворотке крови беременных, нмоль/л	33 (26,1–44,1)	25,5 (17,4–40,8)	24,9 (22–35,5)	27,2 (20,7–34,5)	$z_{1-2}=1,99$ $z_{1-3}=1,83$ $z_{2-3}=-0,12$ $z_{2-4}=0,15$ $z_{1-4}=2,21$ $z_{3-4}=-0,34$	$p_{1-2}=0,046$ $p_{1-3}=0,067$ $p_{2-3}=0,904$ $p_{2-4}=0,882$ $p_{1-4}=0,027$ $p_{3-4}=0,738$
25(ОН)D в пуповине новорожденных, нмоль/л	31,7 (22,8–46,3)	28,5 (23,1–33,61)	29,7 (20,6–37,8)	29,9 (25,6–43,9)	$z_{1-2}=1,31$ $z_{1-3}=1,25$ $z_{2-3}=0,07$ $z_{2-4}=-0,79$ $z_{1-4}=0,42$ $z_{3-4}=-0,93$	$p_{1-2}=0,190$ $p_{1-3}=0,211$ $p_{2-3}=0,943$ $p_{2-4}=0,431$ $p_{1-4}=0,678$ $p_{3-4}=0,354$
Лептин в сыворотке крови беременных, нг/мл	8,5 (5–17)	13 (7–22)	23,0 (14,0–28,0)	8,0 (4,5–10)	$z_{1-2}=-2,16$ $z_{1-3}=-4,95$ $z_{2-3}=-2,69$ $z_{2-4}=2,92$ $z_{1-4}=-0,79$ $z_{3-4}=5,53$	$p_{1-2}=0,031$ $p_{1-3}=0,000$ $p_{2-3}=0,007$ $p_{2-4}=0,004$ $p_{1-4}=0,431$ $p_{3-4}=0,000$
Лептин в пуповине новорожденных, нг/мл	18,5 (8–38)	12 (5–30)	10,0 (7,0–19,0)	5,0 (2,5–7)	$z_{1-2}=-0,96$ $z_{1-3}=2,15$ $z_{2-3}=0,94$ $z_{2-4}=4,09$ $z_{1-4}=5,26$ $z_{3-4}=4,15$	$p_{1-2}=0,337$ $p_{1-3}=0,032$ $p_{2-3}=0,348$ $p_{2-4}=0,000$ $p_{1-4}=0,000$ $p_{3-4}=0,000$
Адипонектин в сыворотке крови беременных, мкг/мл	20,6 (12,4–27,1)	12,3 (9,3–22,7)	9,5 (6,4–18,4)	9,8 (9,0–13,1)	$z_{1-2}=-2,29$ $z_{1-3}=3,69$ $z_{2-3}=1,83$ $z_{2-4}=2,00$ $z_{1-4}=4,22$ $z_{3-4}=-0,47$	$p_{1-2}=0,022$ $p_{1-3}=0,000$ $p_{2-3}=0,067$ $p_{2-4}=0,045$ $p_{1-4}=0,000$ $p_{3-4}=0,635$
Адипонектин в пуповине новорожденных, мкг/мл	25,8 (21,7–33,9)	25,9 (19–31,1)	31,3 (27,9–36,0)	31 (27,6–31,9)	$z_{1-2}=-0,79$ $z_{1-3}=-2,61$ $z_{2-3}=-3,28$ $z_{2-4}=-2,52$ $z_{1-4}=-1,76$ $z_{3-4}=1,34$	$p_{1-2}=0,425$ $p_{1-3}=0,009$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{2-4}=0,012$ $p_{1-4}=0,078$ $p_{3-4}=0,180$

была 25,5 нмоль/л, а в пуповинной крови имела тенденцию к повышению и составила 28,5 нмоль/л, в отличие от 1-й группы.

По данным литературы, частота недостаточности витамина Д у беременных и новорожденных варьирует в разных странах в зависимости от расы, образа жизни, вскармливания, времени года и приема витамина Д во время беременности в широком диапазоне – от 18 до 92% [27, 28, 29].

В то же время отмечено значительное улучшение обеспеченности витамином Д беременных и новорожденных при использовании добавок витамина Д во время беременности [30]. Считается, что уровень 25(OH)D у плода и в пуповинной крови ниже, чем у взрослых, и значительно ниже, чем в крови матери, что может быть фактором, определяющим дефицит витамина Д в неонатальном периоде с последующими негативными влияниями на состояние ребенка.

В нашем исследовании не наблюдалось снижения 25(OH)D в пуповинной крови, что прогностически является благоприятным.

Для экзогенно-конституционального ожирения характерно развитие гиперлептинемии и лептинрезистентности, а также снижение уровня адипонектина [31, 32].

При анализе динамики гестационной прибавки веса установлено, что у пациенток с избыточной прегравидарной массой тела из обеих групп (СД 1 и без него) набор веса был статистически значимо ниже, чем в группах пациенток с нормальной массой тела, что связано с системой профилактических мероприятий. Уровень сывороточного лептина у беременных с ИМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ был ожидаемо выше вне зависимости от наличия СД 1. В пуповинной крови новорожденных были выявлены более низкие уровни лептина при СД 1 в сочетании с ИМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$. У новорожденных от беременных с СД 1 и нормальной массой тела уровень лептина в сыворотке пуповинной крови был существенно выше, чем у их матерей (18,5 (8–38) нг/мл против 8,5 (5–17) нг/мл соответственно). Уровень лептина в пуповине детей, рожденных матерями с СД 1, был значимо выше, чем в группе сравнения (без СД 1). При избыточной массе тела и СД 1 это соотношение изменялось, и уровни лептина в сыворотке крови беременных и в пуповине новорожденных были практически одинаковыми, что отличалось от группы сравнения.

Согласно данным литературы, повышение лептина является ранним маркером преэклампсии, т.к. его повышение наблюдается ещё до появления клинических проявлений [33, 34].

В нашем ограниченном наблюдении у женщин с СД 1 и без него повышение уровня лептина было ассоциировано с увеличением доли пациенток с эклампсией 20,5% и 6,1% соответственно.

Интересные и неоднозначные данные получены при оценке уровней адипонектина. У беременных с СД 1 и нормальной прегравидарной массой тела уровень сывороточного адипонектина составил 20,6 (12,4–27,1) мкг/мл, что достоверно выше, чем у женщин с СД 1 и избыточной массой тела (12,3 (9,3–22,7) мкг/мл, $z=2,29$, $p=0,022$) и беременных без СД 1 (9,5 (6,4–18,4) мкг/мл, $z\ 1-3=3,69$, $p\ 1-3=0,000$ при ИМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ и 9,8 (9,0–13,1)

мкг/мл, $z_{1-4} = 4,22$, $p_{1-4} = 0,000$ при ИМТ < 25). Полученные данные позволяют свидетельствовать о более высоких уровнях адипонектина при СД 1 у беременных и более низких в сыворотке крови из пуповины их новорожденных.

Кроме этого, при анализе результатов исследования можно заключить, что степень компенсации СД 1 у обследованных женщин не соответствует целевым критериям. Отмечается низкий процент пациенток, достигших целевых уровней гликированного гемоглобина, у всех беременных с СД 1-го типа, в группе без избытка массы тела – 26,3%, в группе с избытком – 17,9%, что актуализирует необходимость совершенствования инсулинотерапии и более широкого внедрения систем непрерывного мониторингирования гликемии и подкожного введения инсулина.

Нами установлено снижение уровней 25(ОН)D в сыворотке крови женщин всех обследованных групп в осенне-зимне-весенний период. Согласно современной классификации оценки обеспеченности витамином Д [35, 36], выявленные медианные уровни находятся в диапазоне дефицита, что позволяет обосновать целесообразность коррекции. Выявленное нами более выраженное снижение уровня витамина Д у беременных с СД 1 и избыточной массой тела, ожидаемо и соответствует крупным когортным наблюдениям [37, 38].

Международные рекомендации указывают на необходимость использования удвоенной дозы витамина Д при ожирении, что вряд ли может быть экстраполировано на беременных с избыточной массой тела [35, 36].

Так как дефицит витамина Д программирует задержку формирования структур мозга у плода, более тяжелое перинатальное повреждение ЦНС, развитие неонатального сепсиса, врожденной катаракты, определяет в будущем развитие у детей и взрослых сердечно-сосудистых, аллергических и онкологических заболеваний, а также сахарного диабета, необходима его ранняя диагностика и устранение ещё на этапе прегравидарной подготовки.

Устранение недостаточности витамина Д в крови матери и, соответственно, плода и новорожденного ребёнка, возможно, будет способствовать уменьшению тяжести перинатального повреждения ЦНС, повышению адаптационных возможностей новорожденных за счёт увеличения синтеза нейротрофинов и повышения нейропластичности.

Т.к. материнское ожирение, кроме неблагоприятного влияния на течение беременности и родов, связано с эпигенетическими изменениями в системах лептина и адипонектина, важна профилактическая прегравидарная работа с женщинами для коррекции избыточной массы тела и обеспечения её адекватного набора во время беременности. Выявленные отклонения уровней адипоцитокинов у беременных с СД 1 (повышение уровня лептина при избыточной массе тела и адипонектина при нормальной массе тела) диктуют необходимость дополнительных исследований для определения их потенциального вклада в течение и исходы беременности.

В заключение следует подчеркнуть, что только комплексный мультидисциплинарный подход к ведению женщин с СД 1-го типа, направленный на поддержание нормальной прегравидарной массы тела, целевых уровней гликемии и HbA1c, должествующей обеспеченности витамином Д, позволит добиться оптимальных результатов беременности и родов.

Планирование и корректное ведение беременности у женщин с сахарным диабетом 1-го типа с учетом особенностей углеводного и жирового обмена, витаминной обеспеченности имеют определяющее значение в предотвращении рисков, как для матери, так и для плода и являются залогом рождения здорового младенца.

ВЫВОДЫ

Недостаточность витамина Д выявлена во всех группах обследованных женщин, родоразрешенных в осенне-зимне-весенний период независимо от наличия или отсутствия СД 1-го типа.

Медиана концентрации витамина Д у беременных обследуемых групп находится в диапазоне дефицита.

У беременных с СД 1 и избыточной прегравидарной массой тела уровень витамина Д статистически значимо ниже, чем в группе с нормальной массой.

Медиана концентрации лептина в сыворотке крови беременных с избыточной прегравидарной массой тела выше, чем у беременных с нормальной массой вне зависимости от наличия СД 1.

Медианные значения адипонектина в сыворотке крови беременных с СД 1 и нормальной прегравидарной массой тела выше, чем у аналогичной группы без СД.

Отмечается низкая доля беременных с СД 1-го типа, достигших целевых уровней гликированного гемоглобина в 3 триместре (в группе без избытка массы тела – 26,3%, в группе с избытком – 17,9%).

ЛИТЕРАТУРА

1. International Diabetes Federation. IDF Atlas. Ninth Edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019
2. Дети от матерей с сахарным диабетом. Сахарный диабет у новорождённых. Клинические рекомендации 2016 Солодкова И. В., Мельникова Л. Н. и др.
3. Osborn O, Olefsky J.M. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat. Med.* 2012;18:363–374. doi: 10.1038/nm.2627.
4. Djordjevic V.B. Free radicals in cell biology // *Int. Rev. Cytol.*2004.Vol.237. P 57–89
5. Jaberbaum A, Higa R, White V, Capobianco E, Pustovrh C, Sinner D, Martínez N, González E. Peroxynitrites and impaired modulation of nitric oxide concentrations in embryos from diabetic rats during early organogenesis. *Reproduction.* 2005 Nov;130(5):695–703. doi: 10.1530/rep.1.00699. PMID: 16264098
6. Capobianco E, Fornes D, Linenberg I, Powell TL, Jansson T, Jaberbaum A. A novel rat model of gestational diabetes induced by intrauterine programming is associated with alterations in placental signaling and fetal overgrowth. *Mol Cell Endocrinol.* 2016; 422:221–232. doi: 10.1016/j.mce.2015.12.020 PMID: 26747729
7. Jaberbaum A, Capobianco E. Review: Effects of PPAR activation in the placenta and the fetus: implications in maternal diabetes. *Placenta.* 2011 Mar;32 Suppl 2:S212–7. doi: 10.1016/j.placenta.2010.12.002. Epub 2010 Dec 30. PMID: 21194748
8. Tumminia A, Scalisi NM, Milluzzo A, Ettore G, Vigneri R, Sciacca L. Maternal Diabetes Impairs Insulin and IGF-1 Receptor Expression and Signaling in Human Placenta. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12:621680. doi: 10.3389/fendo.2021.621680. PMID: 33776919; PMCID: PMC7988311
9. Skott E.M. Circadian variation in glucose during diabetic pregnancy is associated with macrosomia in the newborn. / E.M. Skott et al. // *Diabetologia.* - 2013; 56: [Suppl 1] S515.
10. Garcion E., Wion-Barbot N., Montero-Menei C.N. et al. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13(3):100–105
11. Holmøy T, Moen SM. Assessing vitamin D in the central nervous system. *Acta Neurol Scand.* 2010; 122(S190): 88– 92. Wiley Online Library Web of Science®Google Scholar;
12. Fu X, Dolnikowski GG, Patterson WB, et al. Determination of vitamin D and its metabolites in human brain using an ultra-pressure LC-tandem mass spectra method. *Curr Dev Nutr.* 2019; 3(7): nzz074
13. Melcangi RC, Panzica G. Neuroactive steroids: an update of their roles in central and peripheral nervous system. *Psychoneuroendocrinology.* 2009; 34(Suppl 1): S1– 8. Crossref CAS PubMed Web of Science®Google Scholar
14. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat.* 2005; 29(1): 21–30;
15. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab.* 2002; 13(3): 100– 5
16. Landel V, Stephan D, Cui X, Eyles D, Feron F. Differential expression of vitamin D-associated enzymes and receptors in brain cell subtypes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018; 177: 129–34
17. Garcion E., Wion-Barbot N., Montero-Menei C.N. et al. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13(3):100–105.
18. Eichenwald E.C., Hansen A.R., Stark A.R. et al. Cloherty and Stark's Manual of neonatal care. 8th ed. Wolters Kluwer; 2016:1124.
19. Monangi N., Slaughter J.L., Dawodu A. et al. Vitamin D status of early preterm infants and the effects of vitamin D intake during hospital stay. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(2):166–168.
20. Streym V.S., Moller K.U., Rejnmark L. et al. Maternal and infant vitamin D status during the first 9 months of infant life-a cohort study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2013;67(10):1022–1028
21. Shin, A.C.; Zheng, H.; Berthoud, H.R. An expanded view of energy homeostasis: Neural integration of metabolic, cognitive, and emotional drives to eat. *Physiol. Behav.* 2009, 97, 572–580
22. https://meduniver.com/Medical/Neurology/funkcii_gipotalamusa.html MedUnive
23. Wilson RL, Phillips JA, Bianco-Miotto T, McAninch D, Goh Z, Anderson PH, Roberts CT. Reduced Dietary Calcium and Vitamin D Results in Preterm Birth and Altered Placental Morphogenesis in Mice During Pregnancy. *Reprod Sci.* 2020 Jun;27(6):1330–1339. doi: 10.1007/s43032-019-00116-2. Epub 2020 Jan 1. PMID: 32046423
24. Noguez P, Dos Santos E, Jammes H, Berveiller P, Arnould L, Vialard F, Dieudonné MN. Maternal obesity influences expression and DNA methylation of the adiponectin and leptin systems in human third-trimester placenta. *Clin Epigenetics.* 2019 Feb 7;11(1):20. doi: 10.1186/s13148-019-0612-6. PMID: 30732639; PMCID: PMC6367801
25. Bagias C, Sukumar N, Weldeeselassie Y, Oyebo O, Saravanan P. Cord Blood Adipocytokines and Body Composition in Early Childhood: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Feb 16;18(4):1897. doi: 10.3390/ijerph18041897. PMID: 33669328; PMCID: PMC7920289
26. Simpson J, Smith AD, Fraser A, Sattar N, Lindsay RS, Ring SM, Tilling K, Davey Smith G, Lawlor DA, Nelson SM. Programming of Adiposity in Childhood and Adolescence: Associations With Birth Weight and Cord Blood Adipokines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Feb 1;102(2):499–506. doi: 10.1210/jc.2016-2342. PMID: 27841944; PMCID: PMC5413167
27. Mimouni F.B. Vitamin D in the newborn. Part I: Assessment of status and deficiency risk factors. *Vitamin D in the newborn, Part II: Bases for current dietary recommendations in term and preterm neonates. Neoreviews.* 2014;15:e187–e198.
28. Hashemipour S., Lalooha F., Mirdamadi S.Z. et al. Effect of vitamin D administration in vitamin D-deficient pregnant women on maternal and neonatal serum calcium and vitamin D concentrations: a randomised clinical trial. *Br. J. Nutr.* 2013;110(9):1611–1616

29. Karatekin G., Kaya A., Salihoglu O., Balci H. et al. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2009;63(4):473–477
30. Thiele D. K., Ralph J., El-Masri M. et al. Vitamin D3 Supplementation During Pregnancy and Lactation Improves Vitamin D Status of the Mother–Infant Dyad. *Journal of Obstetric, Gynecologic and Neonatal Nursing*, 2017;46(1):135–147. DOI: 10.1016/j.jogn.2016.02.016
31. Martins Mdo, C., Lima Faleiro, L., and Fonseca, A. (2012). Relationship between leptin and body mass and metabolic syndrome in an adult population]. *Rev. Port. Cardiol.* 31, 711–719;
32. Ersilia Nigro, Olga Scudiero, Maria Ludovica Monaco, Alessia Palmieri, Gennaro Mazzarella, Ciro Costagliola, Andrea Bianco, Aurora Daniele, «New Insight into Adiponectin Role in Obesity and Obesity-Related Diseases», *BioMed Research International*, 2014, <https://doi.org/10.1155/2014/658913>
33. Samolis S, Papastefanou I, Panagopoulos P, Galazios G, Kouskousis A, Maroulis G. Relation between first trimester maternal serum leptin levels and body mass index in normotensive and pre-eclamptic pregnancies—role of leptin as a marker of pre-eclampsia: a prospective case-control study. *Gynecol Endocrinol.* 2010 May;26(5):338–43. doi: 10.3109/09513590903511463. PMID: 20050765.
34. Rao S, Kumari A, Sharma M, Kabi BC. Predicting Maternal Serum Adiponectin and Leptin Level as Biomarkers of Pre-eclampsia: A Prospective Study. *J Obstet Gynaecol India.* 2021 Feb;71(1):58–65. doi: 10.1007/s13224-020-01378-6. Epub 2021 Jan 1. PMID: 33814800; PMCID: PMC7960875
35. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1911–1930
36. Camacho PM, Petak SM, Binkley N et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis - 2016. *Endocr Pract.* 2016; 22(Suppl 4): 1–42
37. Vijay Ganji, Xu Zhang, Vin Tangpricha, Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Prevalence Estimates of Hypovitaminosis D in the U.S. Population Based on Assay-Adjusted Data, *The Journal of Nutrition*, Volume 142, Issue 3, March 2012, Pages 498–507, <https://doi.org/10.3945/jn.111.151977>
38. Ren Z, Zhao A, Wang Y, Meng L, Man-Yau Szeto I, Yang C, Wang M, Zhang J, Wu W, Wang P, Zhang Y. Association of serum 25-hydroxy vitamin D with obesity-related indices in Chinese adults: A cross-sectional study. *Food Sci Nutr.* 2021 Feb 26;9(4):2260–2268. doi: 10.1002/fsn3.2201. PMID: 33841842; PMCID: PMC8020955.