

# Вплив вітаміну D на розвиток акушерських ускладнень

І. В. Поладич, Д. О. Говсєєв

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

Стаття присвячена ролі вітаміну D у генезі акушерських ускладнень. Вітамін D є важливим регулятором плацентації, судинного тону, ангіогенезу та імунних реакцій під час вагітності. Його активна форма (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) через рецептори вітаміну D, які експресуються в клітинах плаценти, забезпечує нормальний розвиток трофобласта, підтримку екстрацелюлярного матриксу та активацію генів, що відповідають за здоровий перебіг вагітності. Недостатність вітаміну D асоціюється з підвищеним ризиком порушення імплантації плаценти, ендотеліальної дисфункції та великими акушерськими синдромами: преєклампсією, передчасними пологам та затримкою росту плода.

**Мета дослідження:** оцінити взаємозв'язок між рівнем 25(OH)D і біохімічними плацентарними маркерами та підтвердити їх роль у прогнозуванні акушерських ускладнень.

**Матеріали та методи.** Дослідження проведено протягом 2023–2024 рр. Основну групу становили 164 вагітні з дефіцитом вітаміну D, які, залежно від рівня плацентарного фактора росту (placental growth factor – PlGF), поділені на дві підгрупи: I група – 90 жінок із дефіцитом вітаміну D та зниженим PlGF, II група – 74 жінки з дефіцитом вітаміну D та нормальним показником PlGF. Контрольну групу становили 86 вагітних з оптимальним рівнем вітаміну D та різною концентрацією PlGF: III група – 46 вагітних з оптимальним рівнем вітаміну D та зниженим PlGF, IV група – 40 вагітних з оптимальним рівнем вітаміну D та нормальним рівнем PlGF.

**Результати.** Середній рівень 25(OH)D в основній групі становив  $11,92 \pm 0,44$  нг/мл, тоді як у контрольній групі –  $33,90 \pm 0,32$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). Жінки з дефіцитом вітаміну D частіше мали підвищений індекс маси тіла (I група –  $27,49 \pm 0,31$  проти  $26,01 \pm 0,33$  кг/м<sup>2</sup> у III групі,  $p < 0,05$ ). Це підтверджує, що ожиріння разом із дефіцитом вітаміну D діють синергетично, посилюючи ризики ендотеліальної дисфункції, окиснювального стресу та запалення, що є ключовими патогенетичними механізмами розвитку преєклампсії. У жінок I групи значно частіше спостерігалось підвищене співвідношення sFlt-1/PlGF ( $> 110$  у 61,1%), що свідчить про серйозні порушення ангіогенезу та плацентарної функції. Це супроводжувалося високою частотою преєклампсії (34,4%), передчасних пологів (23,3%) та затримки росту плода (13,4%). Дослідження також виявило знижені рівні вільної бета-субодиниці хоріонічного гонадотропіну людини (β-HCG) і асоційований із вагітністю білок А-плазми (pregnancy-associated plasma protein A – PAPP-A) у жінок із дефіцитом вітаміну D, що асоціювалося з ризиком порушення імплантації трофобласта і ранніми ускладненнями вагітності. Високий рівень вільної β-HCG у контрольній групі корелював із нормальним розвитком плаценти, що підтверджує важливість вітаміну D для адекватного перебігу вагітності. Нормалізація рівня вітаміну D знижує ризик акушерських ускладнень на 30%, що доводить його роль у підтримці здоров'я матері та плода.

**Висновки.** Результати наголошують на необхідності моніторингу 25(OH)D як важливого предиктора преєклампсії та інших ускладнень. Включення вітаміну D у профілактичні програми сприяє зниженню материнської та перинатальної захворюваності.

**Ключові слова:** дефіцит вітаміну D, вагітність, преєклампсія, передчасні пологи, затримка росту плода, розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1, плацентарний фактор росту.

## The impact of vitamin D on the development of obstetric complications

I. V. Poladych, D. O. Govsieiev

The article is dedicated to the role of vitamin D in the genesis of obstetric complications. Vitamin D is an important regulator of placentation, vascular tone, angiogenesis and immune reactions during pregnancy. Its active form (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) through vitamin D receptors, which are expressed in placenta cells, ensures normal development of the trophoblast, maintenance of the extracellular matrix and activation of genes responsible for a healthy pregnancy. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of impaired placental implantation, endothelial dysfunction, and major obstetric syndromes: preeclampsia, premature birth, and fetal growth retardation.

**The objective:** to evaluate the relationship between the level of 25(OH)D and biochemical placental markers and confirm their role in the prognosis of obstetric complications.

**Materials and methods.** The study was conducted during 2023–2024. The main group consisted of 164 pregnant women with vitamin D deficiency, which were divided into two subgroups depending on the level of placental growth factor (PlGF): I group – 90 women with vitamin D deficiency and low PlGF, II group – 74 women with vitamin D deficiency and normal PlGF. The control group consisted of 86 pregnant women with an optimal level of vitamin D and different concentrations of PlGF: III group – 46 pregnant women with an optimal level of vitamin D and reduced PlGF, IV group – 40 pregnant women with an optimal level of vitamin D and a normal PlGF level.

**Results.** The average level of 25(OH)D in the main group was  $11.92 \pm 0.44$  ng/ml, while in the control group –  $33.90 \pm 0.32$  ng/ml ( $p < 0.05$ ). Women with vitamin D deficiency were more likely to have a higher body mass index (I group  $27.49 \pm 0.31$  kg/m<sup>2</sup>

versus  $26.01 \pm 0.33 \text{ kg/m}^2$  in III group,  $p < 0.05$ ). This confirms that obesity and vitamin D deficiency act synergistically, increasing the risk of endothelial dysfunction, oxidative stress and inflammation, which are the key pathogenetic mechanisms of preeclampsia development. An increased ratio of sFlt-1/PlGF ( $> 110$  in 61.1%) was observed significantly more often in women of I group, which indicates serious disorders of angiogenesis and placental function. This was accompanied by a high frequency of preeclampsia (34.4%), premature birth (23.3%) and fetal growth retardation (13.4%).

The study also revealed a reduced level of free beta-subunit of human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG) and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) in women with vitamin D deficiency, which was associated with the risk of diminished trophoblast implantation and early pregnancy complications. The high level of free  $\beta$ -hCG in the control group correlated with the normal development of the placenta, which confirms the importance of vitamin D for the adequate pregnancy course. Normalizing the level of vitamin D reduces the risk of obstetric complications by 30%, which proves its role in maintaining the health of the mother and the fetus.

**Conclusions.** The results emphasize the need for monitoring 25(OH)D as an important predictor of preeclampsia and other complications. The inclusion of vitamin D in the preventive program contributes to the reduction of maternal and perinatal morbidity.

**Keywords:** vitamin D deficiency, pregnancy, preeclampsia, premature birth, fetal growth retardation, soluble fms-like tyrosine kinase-1, placental growth factor.

Вітамін D є одним із ключових факторів, який впливає на репродуктивне здоров'я жінок, відіграючи значну роль у процесах плацентації та регуляції біохімічних маркерів плаценти [1, 2]. Плацентація – це складний фізіологічний процес, у результаті якого формується плацента, яка виступає основним органом для транспорту кисню, поживних речовин і гормонів між матір'ю та плодом, забезпечуючи розвиток плода протягом вагітності. Вітамін D активно підтримує функціонування імунної системи, регулює судинний тонус, а також сприяє нормалізації процесів плацентації. Вітамін D у своїй активній формі,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (кальцитріол), взаємодіє з рецепторами вітаміну D, які експресуються в клітинах трофобласта плаценти. Цей зв'язок активує транскрипцію генів, що беруть участь у регуляції імунної відповіді, ангиогенезу та формуванні екстрацелюлярного матриксу [3].

Недостатність вітаміну D асоціюється з підвищеним ризиком порушень імплантації плаценти та ендотеліальної дисфункції, що є основними патогенетичними чинниками розвитку таких акушерських ускладнень, як пreeклampsia, передчасні пологи та затримка росту плода [4]. На молекулярному рівні вітамін D впливає на експресію генів, що контролюють розвиток і функціонування плаценти. Він бере участь у модуляції ангиогенезу через такі фактори, як ендотеліальний фактор росту судин (vascular endothelial growth factor – VEGF) і плацентарний фактор росту (placental growth factor – PlGF), а також знижує запальні реакції в тканинах плаценти [3].

Дефіцит вітаміну D під час вагітності корелює зі змінами концентрацій біохімічних маркерів плацентації, як-от розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1 (soluble fms-like tyrosinekinase 1 – sFlt-1) та PlGF. Ці маркери є важливими предикторами розвитку акушерських ускладнень, зокрема пreeклampsii, передчасних пологів і затримки росту плода. Зазначена акушерська тріада належить до акушерських синдромів, які спричиняють значну материнську та перинатальну захворюваність і смертність [5]. Дефіцит вітаміну D є одним із ключових факторів, що підвищують ризик розвитку цих ускладнень.

Низький рівень 25(OH)D під час вагітності може бути асоційований із підвищеним ризиком розвитку пreeклampsii [6, 7]. При цьому рівень 25(OH)D не лише є індикатором наявності пreeклampsii, а й може впливати на її перебіг. Особливо важливим є цей по-

казник у випадках ранньої пreeклampsii, де він може виступати маркером захворювання. Дослідження підтверджують, що низький рівень вітаміну D також є фактором ризику порушень імплантації плаценти, що, своєю чергою, може спричинити розвиток акушерських ускладнень [8].

При пreeклampsii дуже важливо підтримувати нормальний рівень активних форм вітаміну D, зокрема 25(OH)D і  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Фермент 25-гідроксивітамін D-1-альфа-гідроксилаза перетворює 25(OH)D на  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , що є активною формою вітаміну D [9]. Однак при пreeклampsii рівень цього ферменту значно знижується, що призводить до дефіциту активних форм вітаміну D, що може ще більше погіршити стан жінки. Згідно з проведеними дослідженнями, низькі рівні 25(OH)D не можуть бути компенсовані збільшенням рівня  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  до нормальних значень, що вказує на складність регуляції цих процесів за наявності акушерських ускладнень [10].

Дефіцит вітаміну D також порушує кальцієвий обмін, що призводить до зниження рівня кальцію в крові. Це стимулює вивільнення паратгормону та ангіотензину, що збільшує тонус судин і сприяє їх вазоконстрикції, що, своєю чергою, може викликати підвищення ризику розвитку пreeклampsii. Наприклад, дослідження показали, що дефіцит вітаміну D при пreeклampsii був спричинений гіпокальціємією і призвів до підвищення ризику розвитку цього ускладнення у 8,5 раза [11, 12].

Усунення дефіциту вітаміну D у вагітних жінок може значно знизити ризик розвитку пreeклampsii, що підтверджують дані про зниження цього ризику майже на 30% [13]. Це наголошує на важливості моніторингу рівня вітаміну D у вагітних як частини профілактики акушерських ускладнень.

Крім того, сучасні біомаркери, як-от PlGF та sFlt-1, мають велике значення для прогнозування акушерських ускладнень. У нормі рівень PlGF поступово підвищується з терміном вагітності, а рівень sFlt-1 залишається стабільним. Однак при розвитку пreeклampsii рівень PlGF знижується, а sFlt-1 – значно зростає. Зниження рівня PlGF та підвищення рівня sFlt-1 є важливими прогностичними показниками, що дозволяють ідентифікувати жінок із високим ризиком розвитку пreeклampsii ще до появи клінічних симптомів. Співвідношення цих маркерів має високу чутливість (89%) та специфічність (97%) для ранньої діагностики цього захворювання [14, 15].

Вітамін D також має важливе значення у патогенезі передчасних пологів та затримки росту плода [16, 17]. Дослідження показують, що низький рівень вітаміну D є фактором ризику передчасних пологів, що пов'язано не лише з порушенням плацентарних маркерів, а й із порушенням сигналізації рецептора вітаміну D [18]. Роль поліморфізму рецептора вітаміну D у цьому процесі також є значною, оскільки зміни в його функціонуванні можуть впливати на нормальний хід вагітності та розвиток плода. Вітамін D і його рецептор відіграють критичну роль у підтримці нормальних клітинних функцій, як-от проліферація, міграція, диференціювання та апоптоз. Недостатність вітаміну D може спричинити порушення цих процесів, зокрема зменшення інвазії трофобласта, зниження проліферації цитотрофобласта та інші зміни, що можуть призвести до плацентарної недостатності – основної характеристики вагітності в разі затримки росту плода (ЗРП).

**Мета дослідження:** оцінити взаємозв'язок між рівнем 25(OH)D та біохімічними плацентарними маркерами й підтвердити їх роль у прогнозуванні акушерських ускладнень.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети, було проведено дослідження в період із 2023 по 2024 рік на базі КНП «Перинатальний центр м. Києва», що є клінічною базою кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Під час ретроспективного аналізу сформована основна група зі 164 вагітних, які мали дефіцит вітаміну D, і, залежно від змін ангіогенних плацентарних маркерів, була розділена на дві підгрупи: I група – 90 жінок із дефіцитом вітаміну D та зниженим PlGF, II група – 74 жінки з дефіцитом вітаміну D та нормальним показником PlGF. Контрольну групу становили 86 вагітних з оптимальним рівнем вітаміну D, та, залежно від змін PlGF, вона була розділена аналогічно до основної групи: III група – 46 вагітних з оптимальним рівнем вітаміну D та зниженим PlGF, IV група – 40 вагітних з оптимальним рівнем вітаміну D та нормальним рівнем PlGF.

Дослідження концентрації 25(OH)D у крові вагітних проводили у клініко-діагностичній лабораторії КНП «Перинатальний центр м. Києва». Для визначення рівня 25(OH)D застосовували метод імуноферментного аналізу (ІФА), використовуючи реагенти Monobind (США) та мікропланшетний зчитувач Sinnova ER 500 (Китай). Визначення рівнів 25(OH)D здійснювали відповідно до рекомендацій виробника Monobind: концентрація нижче ніж 20 нг/мл розцінювалася як дефіцит, рівень від 20 до 30 нг/мл – як недостатність, а значення понад 30 нг/мл – як оптимальний рівень.

Біохімічні маркери плацентації визначали при проведенні пренатального скринінгу I триместру з розрахунком ризиків прееклампсії, Astrapia (вільна бета-субодиниця хоріонічного гонадотропіну людини (вільна  $\beta$ -ХГЛ), асоційований з вагітністю білок А-плазми (pregnancy-associated plasma protein A – PAPP-A), PlGF) та співвідношення sFlt-1/PlGF із розрахунком ризику прееклампсії у II, III триместрах, що проводили на базі медичної лабораторії «Діла». Рівень PlGF менше ніж

28,8 пг/мл при проведенні скринінгу I триместру вважали зниженим. Референтні значення 28,8–122 пг/мл відповідали нормі терміну гестації 10–14 тижнів 6 днів.

Обробку статистичних даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення MedStat v.5.2 та EZR v.3.4.1. Для оцінювання нормальності розподілу даних використовували критерій Шапіро – Вілка. Порівняння між групами виконували за допомогою рангового однофакторного аналізу Крускала – Волліса. Для аналізу кількісних показників із нормальним розподілом застосовували параметричні методи. У цьому випадку описова статистика включала розрахунок середнього значення та стандартного відхилення. Відмінності між середніми значеннями вважали статистично значущими, якщо рівень імовірності був не менше ніж 95% ( $p < 0,05$ ). Для показників, що характеризують якісні ознаки, вказували як абсолютні значення, так і їх відносні величини у відсотках. Розбіжності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$  [19].

Дослідження проводили відповідно до ключових нормативно-правових актів у сфері біомедичної етики, зокрема Женевської декларації, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, Міжнародного кодексу медичної етики, Міжнародних рекомендацій щодо етики біомедичних досліджень за участю людей, Декларації прав пацієнтів в Європі, Керівництва з належної клінічної практики та Конвенції про права людини у сфері застосування біології та медицини. Усі вагітні жінки, які брали участь у дослідженні, надали письмову інформовану згоду на участь та обробку їхніх персональних даних.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного дослідження виявлено високу поширеність дефіциту вітаміну D серед майбутніх матерів.

Середній вік жінок коливався між 29 та 32 роками з незначними відмінностями між групами, що свідчить про рівномірність розподілу досліджуваних за цим параметром (табл. 1).

Рівень 25(OH)D у жінок основної групи був значно нижчим (I група –  $11,92 \pm 0,44$  нг/мл та II група –  $13,96 \pm 0,41$  нг/мл), тоді як у контрольній групі цей показник значно перевищував оптимальний рівень (III група –  $33,90 \pm 0,32$  нг/мл та IV група –  $38,37 \pm 0,83$  нг/мл). Виявлені відмінності є статистично значущими ( $p < 0,05$ ). Відомо, що рівень 25(OH)D нижче ніж 20 нг/мл вважається дефіцитом і асоціюється з підвищенням ризиком розвитку акушерських ускладнень, пов'язаних із порушенням васкуляризації плаценти, окиснювальним стресом та запаленням [20–22]. Нормальний рівень вітаміну D сприяє адекватній імплантації трофобласта та синтезу ангіогенних факторів.

Виявлено, що у вагітних із дефіцитом вітаміну D середній індекс маси тіла (ІМТ) був суттєво вищим ( $27,49 \pm 0,31$  та  $26,16 \pm 0,30$  кг/м<sup>2</sup> відповідно) порівняно з контрольною групою ( $26,01 \pm 0,33$  та  $26,91 \pm 0,33$  кг/м<sup>2</sup> відповідно) ( $p < 0,05$ ). Підвищений ІМТ є незалежним фактором ризику акушерських ускладнень, оскільки надмірна вага збільшує рівень запальних цитокінів і

Клініко-лабораторні показники обстежуваних вагітних

| Показник                                                               | Основна група, n = 164                                   |                                                     | Контрольна група, n = 86                        |                               |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------|
|                                                                        | I група<br>n = 90                                        | II група<br>n = 74                                  | III група<br>n = 46                             | IV група<br>n = 40            |
| Вік, роки                                                              | 29,13 ± 0,47<br>(21–41)                                  | 29,23 ± 0,48<br>(23–38)                             | 32,15 ± 0,74<br>(24–40)                         | 30,85 ± 0,78<br>(23–40)       |
| 25(OH)D, нг/мл                                                         | 11,92 ± 0,44*<br>(6,89–19,55)                            | 13,96 ± 0,41<br>(7,26–19,0)                         | 33,90 ± 0,32<br>(31,33–39,75)                   | 38,37 ± 0,83<br>(30,07–48,54) |
| ІМТ, кг/м <sup>2</sup>                                                 | 27,49 ± 0,31*<br>(20,7–32,9)                             | 26,16 ± 0,30<br>(20,7–31,6)                         | 26,01 ± 0,33<br>(20,6–28,9)                     | 26,91 ± 0,33<br>(22,1–29,8)   |
| Вагітність:<br>– перша<br>– повторна                                   | 48 (53,3%)*<br>42 (46,7%)*                               | 32 (43,2%)<br>42 (56,8%)                            | 21 (45,7%)<br>25 (54,3%)                        | 19 (47,5%)<br>21 (52,5%)      |
| Пологи:<br>– перші<br>– повторні                                       | 50 (55,5%)*<br>40 (44,5%)*                               | 34 (45,9%)<br>40 (54,1%)                            | 20 (46,5%)<br>26 (53,5%)                        | 18 (45%)<br>22 (55%)          |
| Вільна β-ХГЛ, МО/л                                                     | 37,14 ± 1,64*<br>(11–63,36)                              | 43,26 ± 2,38<br>(14–89)                             | 46,59 ± 2,09<br>(15–62,59)                      | 72,09 ± 3,17<br>(11–63,36)    |
| PAPP-A, МО/л                                                           | 5,95 ± 0,48*<br>(1,26–25,62)                             | 4,78 ± 0,30<br>(1,46–13,15)                         | 3,19 ± 0,19<br>(0,89–5,72)                      | 2,77 ± 0,13<br>(0,88–4,13)    |
| Співвідношення sFlt-1 / PLGF у II триместрі                            |                                                          |                                                     |                                                 |                               |
| ≤ 38                                                                   | –                                                        | –                                                   | 25 (54,3%)                                      | 40 (100%)*                    |
| ≥ 38                                                                   | –                                                        | 7 (9,5%)*                                           | 11 (23,9%)                                      | –                             |
| ≥ 85                                                                   | 35 (38,9%)*                                              | 30 (40,5%)                                          | 6 (13,1%)                                       | –                             |
| ≥ 110                                                                  | 55 (61,1%)*                                              | 37 (50%)                                            | 4 (8,7%)                                        | –                             |
| Особливості перебігу вагітності та пологів                             |                                                          |                                                     |                                                 |                               |
| Неускладнений перебіг                                                  | 26 (28,9%)*                                              | 35 (48,3%)                                          | 34 (73,9%)                                      | 40 (100%)                     |
| Ускладнений перебіг:<br>– преєклампсія<br>– передчасні пологи<br>– ЗРП | 64 (71,1%)*<br>31 (34,4%)*<br>21 (23,3%)*<br>12 (13,4%)* | 39 (51,7%)<br>18 (24,3%)<br>12 (16,2%)<br>9 (12,2%) | 12 (26,1%)<br>7 (15,2%)<br>4 (8,7%)<br>1 (2,2%) | –                             |

Примітки: m ± SD – середнє значення зі стандартним відхиленням; медіана (Q1–Q3) – медіана (min–max); \* – достовірність даних при порівнянні з IV групою (p < 0,05); \*\* – достовірність даних при порівнянні з III групою (p < 0,05); \*\*\* – достовірність даних при порівнянні з I, II та III групами (p < 0,05).

посилює ендотеліальну дисфункцію. Високий ІМТ посилює окиснювальний стрес і запалення, що є критичними факторами розвитку великих акушерських синдромів. В. Alzohily et al. зазначають, що ожиріння та дефіцит вітаміну D діють синергетично, збільшуючи ризик ангіогенного дисбалансу [23]. Щодо перебігу вагітності, то перша вагітність частіше зустрічалася в жінок основної групи (I група – 53,3% та II група – 43,2%) порівняно з контрольною групою (III група – 45,7% та IV група – 47,5%), тоді як повторні вагітності переважно спостерігалися в контрольній групі (III група – 54,3% та IV група – 52,5%). Ці відмінності, ймовірно, пов'язані з високим рівнем акушерських ускладнень у жінок із дефіцитом вітаміну D, що обмежують можливість подальших вагітностей.

Жінки з дефіцитом вітаміну D та зниженим рівнем PLGF частіше були першовагітними (53,3%) та народжували вперше (55,5%), що також виявилось значущим порівняно з IV групою (p < 0,05).

Підвищений рівень вільної β-ХГЛ у контрольній групі може вказувати на нормальний плацентарний розвиток, тоді як знижений PAPP-A у жінок із дефіцитом вітаміну D свідчить про ризик розвитку ранніх ускладнень вагітності. Дослідження J. Nema et al. показало, що

дефіцит вітаміну D асоціюється зі зниженням вільної β-ХГЛ через недостатню імплантацію трофобласта [24].

Дефіцит вітаміну D впливає на продукцію ангіогенних факторів (PLGF, sFlt-1), що визначає ступінь васкуляризації плаценти. Це підтверджують значно знижені рівні PLGF та підвищене співвідношення sFlt-1 / PLGF у жінок основної групи. J. A. Tamblyn et al. відзначили, що при дефіциті вітаміну D зростає продукція sFlt-1 – фактора, який блокує дію PLGF [25]. Це призводить до судинного спазму, плацентарної недостатності та тяжкої форми преєклампсії. Аналіз співвідношення sFlt-1 / PLGF продемонстрував його підвищені значення в жінок із дефіцитом вітаміну D. Зокрема, у I групі 61,1% пацієнток мали значення понад 110, що вказує на суттєве порушення ангіогенезу та функції плаценти. Ці показники корелюють із частотою акушерських ускладнень, які були значно вищими у жінок основної групи (p < 0,05).

Неускладнений перебіг вагітності виявлений у 28,9% жінок I групи, що свідчить про високий ризик ускладнень у жінок із дефіцитом вітаміну D та зниженим рівнем PLGF. Зниження рівня PLGF є маркером порушень плацентарної функції, що може бути пов'язано з високими ризиками розвитку преєклампсії та інших ускладнень. У II групі лише 48,3% жінок мали не-



ускладнений перебіг. Це все ще менше, ніж у контрольних підгрупах, але значно краще порівняно з I групою, де дефіцит вітаміну D поєднується з низьким рівнем PlGF. Однак збереження нормального рівня PlGF частково знижує ризики ускладнень, навіть за наявності дефіциту вітаміну D. У жінок контрольної групи лише в підгрупі зі зниженим плацентарним фактором росту у 26,1% випадків виявлені акушерські ускладнення. Це демонструє, що оптимальний рівень вітаміну D є важливим чинником для нормального перебігу вагітності та знижує ризики розвитку різних ускладнень.

Результати дослідження вказують на важливість рівня вітаміну D для перебігу вагітності та пологів. Загалом дефіцит вітаміну D є фактором ризику для розвитку численних ускладнень, як-от прееклампсія, передчасні пологи та ЗРП, що підтверджується високою частотою цих ускладнень у групах із низьким рівнем вітаміну D. Водночас нормалізація рівня цього вітаміну в організмі вагітної жінки дає значний позитивний ефект на зниження ризику таких ускладнень.

Одним із найсерйозніших ускладнень є прееклампсія, яка відзначається високим ризиком для здоров'я як матері, так і дитини. У вагітних із дефіцитом вітаміну D та зниженим рівнем PlGF частота прееклампсії досягає 34,4%, що є значним показником. Це може бути пов'язано з порушенням функції плаценти, яке, зокрема, спричинене низьким рівнем PlGF, важливого маркера, що регулює функціонування кровоносних судин плаценти. Порушення цього процесу може призвести до розвитку прееклампсії.

Ще одним важливим ускладненням є передчасні пологи, які спостерігаються у вагітних I групи у 23,3% випадків. Це вказує на серйозний ризик для вагітних, оскільки недостатній рівень вітаміну D може порушувати нормальний розвиток плода та стимулювати передчасне народження. Вагітні з нормальним рівнем PlGF, але з дефіцитом вітаміну D, мають менший ризик передчасних пологів (16,2%). Однак він залишається підвищеним порівняно з контрольними групами, що свідчить про негативний вплив дефіциту вітаміну D.

ЗРП також є серйозним наслідком, який тісно пов'язаний із порушенням плацентарної функції. У жінок I групи з дефіцитом вітаміну D та зниженим PlGF частота ЗРП становить 13,4%, що є високим показником і наголошує на важливості корекції рівня вітаміну D. У групах із нормальним рівнем PlGF, але при дефіциті вітаміну D, частота ЗРП дещо знижується (12,2%), але залишається значною, що вказує на важливість оптимізації рівня цього вітаміну.

Найменші показники ускладнень відзначалися в контрольних групах з оптимальним рівнем вітаміну D. Частота прееклампсії в контрольних групах становить лише 15,2%, що є значно нижче порівняно з іншими групами. Це підтверджує важливість достатнього рівня вітаміну D для нормального перебігу вагітності. Також знижується частота передчасних пологів до 8,7%, а частота ЗРП становить лише 2,2%, що є найкращим результатом серед усіх груп. Це демонструє, що оптимальний рівень вітаміну D позитивно впливає на нормальний розвиток плода та знижує ймовірність розвитку різних ускладнень.

Таким чином, результати дослідження підтверджують, що оптимальний рівень вітаміну D є важливим чинником для зниження ризику ускладнень вагітності та пологів. Дефіцит цього вітаміну пов'язаний із підвищенням частоти таких серйозних ускладнень, як прееклампсія, передчасні пологи та ЗРП. Особливо значущим є те, що нормалізація рівня вітаміну D здатна суттєво знизити ризики для матері та дитини, що підкреслює необхідність моніторингу та корекції рівня цього вітаміну під час вагітності.

## ВИСНОВКИ

1. Виявлено високу частоту дефіциту вітаміну D серед вагітних та пов'язаних із ним акушерських ускладнень: частота прееклампсії сягає 34,4% в жінок із дефіцитом вітаміну D і зниженим рівнем PlGF, порівняно з 15,2% вагітних з оптимальним рівнем вітаміну D та зниженим рівнем PlGF; передчасні пологи у групі жінок із дефіцитом вітаміну D та зниженим рівнем PlGF виявлені у 23,3% випадків проти 8,7% у групі жінок з оптимальним рівнем вітаміну D та зниженим рівнем PlGF; частота ЗРП в жінок із дефіцитом вітаміну D і зниженим рівнем PlGF та групою з дефіцитом вітаміну D і нормальним рівнем PlGF становить 13,4%, у групі жінок з оптимальним рівнем вітаміну D та зниженим рівнем PlGF – лише 2,2%. Жінки з низьким рівнем PlGF та дефіцитом вітаміну D мають найвищу частку ускладнень.

2. У вагітних із дефіцитом вітаміну D та зниженим рівнем PlGF середній ІМТ вищий ( $27,49 \pm 0,31$  кг/м<sup>2</sup>), ніж у групі жінок з оптимальним рівнем вітаміну D та зниженим рівнем PlGF ( $26,01 \pm 0,33$  кг/м<sup>2</sup>). Підвищений ІМТ є незалежним фактором ризику акушерських ускладнень через його вплив на окиснювальний стрес і ендотеліальну дисфункцію.

3. Ангіогенний дисбаланс проявлявся порушенням у співвідношенні sFlt-1 / PlGF, і, відповідно, у жінок із дефіцитом вітаміну D і зниженим рівнем PlGF, та групі жінок із дефіцитом вітаміну D і нормальним рівнем PlGF був значно підвищений рівень sFlt-1, що блокує дію PlGF і спричиняє порушення ангіогенезу. У групі жінок із дефіцитом вітаміну D та зниженим рівнем PlGF 61,1% мали співвідношення sFlt-1 / PlGF понад 110, що свідчить про порушення плацентарної функції. Нормальний рівень PlGF у жінок з оптимальним рівнем вітаміну D корелює з кращими результатами перебігу вагітності.

4. Підвищений рівень вільної  $\beta$ -ХГЛ у групі жінок з оптимальним рівнем вітаміну D і зниженим рівнем PlGF вказує на нормальний розвиток плаценти, тоді як знижений PAPP-A в групі жінок із дефіцитом вітаміну D і зниженим рівнем PlGF та групі з дефіцитом вітаміну D і нормальним рівнем PlGF пов'язаний із ризиком ранніх ускладнень вагітності. Дефіцит вітаміну D асоціюється зі зниженням вільної  $\beta$ -ХГЛ через недостатню імплантацію трофобласта.

5. Результати дослідження вказують на ключову роль вітаміну D у зниженні ризиків акушерських ускладнень. Моніторинг рівня 25(ОН)D і своєчасна корекція його дефіциту є необхідними для забезпечення здорового перебігу вагітності.

Відомості про авторів

**Поладич Ірина Володимирівна** – канд. мед. наук, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 466-88-72. *E-mail: iren.poladich@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-8494-2534

**Говсєєв Дмитро Олександрович** – д-р мед. наук, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 331-36-90. *E-mail: kmpb5@ukr.net*  
ORCID: 0000-0001-9669-0218

Information about the authors

**Poladych Iryna V.** – MD, PhD, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 466-88-72. *E-mail: iren.poladich@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-8494-2534

**Govsiev Dmytro O.** – MD, PhD, DSc, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 331-36-90. *E-mail: kmpb5@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-9669-0218

ПОСИЛАННЯ

1. Chu J, Gallos I, Tobias A, Tan B, Eapen A, Coomarasamy A. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2018;33(1):65-80. doi: 10.1093/humrep/dex326.
2. Mansur JL, Oliveri B, Giaconia E, Fusaro D, Costanzo PR. Vitamin D: Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children. *Nutrients.* 2022;14(9):1900. doi: 10.3390/nu14091900.
3. Sá CPN, Jiménez MF, Rosa MW, Ariño EM, Ayub ACK, Cardoso RB, et al. Evaluation of Angiogenic Factors (PIGF and sFlt-1) in Pre-eclampsia Diagnosis. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020;42(11):697-704. doi: 10.1055/s-0040-1713916.
4. Aguilar-Cordero MJ, Lasserrot-Cuadrado A, Mur-Villar N, León-Ríos XA, Rive-ro-Blanco T, Pérez-Castillo IM. Vitamin D, preeclampsia and prematurity: A systematic review and meta-analysis of observational and interventional studies. *Midwifery.* 2020;87(8):102707. doi: 10.1016/j.midw.2020.102707.
5. Morales-Suárez-Varela M, Uçar N, Soriano JM, Llopis-Morales A, Sanford BS, Grant WB. Vitamin D-Related Risk Factors for Maternal Morbidity and Mortality during Pregnancy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022;14(19):4124. doi: 10.3390/nu14194124.
6. Zeng S, Cheng X, Chen R, Wu J, Zhou J. Low Level of Vitamin D is a Risk Factor for the Occurrence of Early and Late Onset Pre-Eclampsia in Pregnant Women. *Clin Lab.* 2020;66(6). doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.191022.
7. Abbasalizadeh S, Abam F, Mirgha-fourvand M, Abbasalizadeh F, Taghavi S, Hajizadeh K. Comparing levels of vitamin D, calcium and phosphorus in normotensive pregnant women and pregnant women with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol.* 2020;40(8):1069-73. doi: 10.1080/01443615.2019.1678575.
8. Da Silveira EA, Moura LANE, Castro MCR, Kac G, Hadler MCCM, Noll PRES, et al. Prevalence of Vitamin D and Calcium Deficiency and Insufficiency in Women of Childbearing Age and Associated Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022;14(20):4351. doi: 10.3390/nu14204351.
9. Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6573. doi: 10.3390/ijms21186573.
10. Poladich IV, Govsiev DO. Peculiarity of vitamin D status in pregnant women. *Ukr J Health Woman.* 2024;4(173):46-51. doi: 10.15574/HW.2024.4(173).4651.
11. Jena MK, Sharma NR, Pettitt M, Maulik D, Nayak NR. Pathogenesis of Preeclampsia and Therapeutic Approaches Targeting the Placenta. *Biomolecules.* 2020;10(6):953. doi: 10.3390/biom10060953.
12. Baca KM, Simhan HN, Platt RW, Bodnar LM. Low maternal 25-hydroxyvitamin D concentration increases the risk of severe and mild preeclampsia. *Ann Epidemiol.* 2016;26(12):853-7.e1. doi: 10.1016/j.annepidem.2016.09.015.
13. Holme AM, Roland MC, Henriksen T, Michelsen TM. In vivo uteroplacental release of placental growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase-1 in normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(6):782. doi: 10.1016/j.ajog.2016.07.056.
14. Si S, Mo M, Cheng H, Peng Z, Alifu X, Zhou H, et al. The Association of Vitamin D and Its Pathway Genes' Polymorphisms with Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Prospective Cohort Study. *Nutrients.* 2022;14(11):2355. doi: 10.3390/nu14112355.
15. Jensen NS, Wehland M, Wise PM, Grimm D. Latest Knowledge on the Role of Vitamin D in Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4679. doi: 10.3390/ijms24054679.
16. Rosenfeld T, Salem H, Altarescu G, Grisaru-Granovsky S, Tevet A, Birk R. Maternal and fetal vitamin D receptor polymorphisms are significantly associated with preterm birth. *Ark Gynecologist Obstet.* 2017;296:215-22. doi: 10.1007/s00404-017-4412-y.
17. Poladich IV, Kostenko OYu. Role of vitamin D in the genesis of recurrent reproductive loss. *Ukr J Health Woman.* 2023;5(168):34-41. doi: 10.15574/HW.2023.168.34.
18. Schröder-Heurich B, Springer CJP, von Versen-Höynck F. Vitamin D Effects on the Immune System from Periconception through Pregnancy. *Nutrients.* 2022;12(5):1432. doi: 10.3390/nu12051432.
19. Hurianov VH, Liakh YuYe, Parii VD, Korotkyi OV, Chalyi OV, Chalyi KO. Posibnyk z biostatystyky. Analiz rezultativ medychnykh doslidzhen u paketi EZR (R-statistics): Educational manual. Kyiv: Vistka; 2018. 208 p.
20. DeFreitas MJ, Katsoufis CP, Benny M, Young K, Kulandavelu S, Ahn H, et al. Educational Review: The Impact of Perinatal Oxidative Stress on the Developing Kidney. *Front Pediatr.* 2022;10:853722. doi: 10.3389/fped.2022.853722.
21. Van der Pligt PF, Ellery SJ, de Guingand DL, Abbott G, Della Gatta PA, Daly RM. Maternal plasma vitamin D levels across pregnancy are not associated with neonatal birthweight: findings from an Australian cohort study of low-risk pregnant women. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):67. doi: 10.1186/s12884-022-05336-0.
22. Saddala MS, Lennikov A, Huang H. Placental growth factor regulates the pentose phosphate pathway and antioxidant defense systems in human retinal endothelial cells. *J Proteomics.* 2020;217:103682. doi: 10.1016/j.jprot.2020.103682.
23. Alzohily B, Menhali A, Gariballa S, Munawar N, Yasin J, Shah I. Unraveling the complex interplay between obesity and vitamin D metabolism. *Sci Rep.* 2024;14(1):7583. doi: 10.1038/s41598-024-58154-z.
24. Nema J, Randhir K, Wadhvani N, Sundrani D, Joshi S. Maternal vitamin D deficiency reduces docosahexaenoic acid, placental growth factor and peroxisome proliferator activated receptor gamma levels in the pup brain in a rat model of preeclampsia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2021;175:102364. doi: 10.1016/j.plefa.2021.102364.
25. Tamblyn JA, Susarla R, Jenkinson C, Jeffery LE, Ohizua O, Chun RF, et al. Dysregulation of maternal and placental vitamin D metabolism in preeclampsia. *Placenta.* 2017;50:70-7. doi: 10.1016/j.placenta.2016.12.019.

Стаття надійшла до редакції 02.01.2025. – Дата першого рішення 08.01.2025. – Стаття подана до друку 11.02.2025