На правах рукописи

ВЕРИСОКИНА НАТАЛЬЯ ЕВГЕНЬЕВНА

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D И УРОВЕНЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ НОВОРОЖДЁННЫХ, РОЖДЁННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Ставрополь – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент **Климов Леонид Яковлевич**

Официальные оппоненты:
Бережанская Софья Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, главный научный сотрудник педиатрического отдела

Дегтярева Марина Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства Российской Федерации, кафедра неонатологии факультета дополнительного профессионального образования, заведующая кафедрой

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «____» октября 2021 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.070.01 при ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО « Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ по адресу: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310 и на сайте www.stgmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор **Калмыкова Ангелина Станиславовна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Роль витамина D на протяжении всей жизни, начиная с антенатального периода, интенсивно анализируется во всем мире врачами и исследователями различных специальностей [Нароган М.В., 2018; Zmijewski M.A., 2019]. Сегодня уделяется большое внимание изучению биологической роли кальцидиола в процессе беременности, его кальциемическим и некальциемическим эффектам на созревание органов и тканей плода и новорождённого и формирование здоровья ребёнка [Ерёмкина А.К., 2018; Rostami M., 2018].

Дефицит витамина D признан пандемией с большим количеством негативных последствий для организма [Hollis B.W., 2017]. Беременные женщины и новорождённые, имеющие низкую обеспеченность витамином D, имеют более высокий риск развития как неинфекционной, так и инфекционной патологии. Показатель 25(OH)D пуповинной крови тесно коррелирует с таковым в крови матери и зависит от обеспеченности витамином D в течение беременности [Kassai M.S., 2018].

Доказано, что кальцидиол оказывает влияние на функционирование иммунной системы [Захарова И.Н., 2017; Huang J.F., 2017]. Рецепторы к витамину D (VDR) найдены во всех клетках иммунной системы. Активные метаболиты витамина D, связываясь с промоторной зоной генов, отвечающих за синтез антимикробных пептидов, инициируют продукцию кателицидина [Громова О.А., 2020; Charoenngam N., 2020].

Новорождённые дети, в том числе, недоношенные, относятся к группе риска по возникновению недостаточности витамина D [Anderson-Berry A., 2017].

Параллельно в популяции происходит существенный рост эндокринной заболеваемости, при этом на фоне сохранения фертильности и увеличения возраста наступления беременности, частота рождения детей, в том числе, недоношенных в этой группе женщин, неуклонно увеличивается [Мищенко О. И., 2020; Alves P., 2019]. Нарушения метаболизма глюкозы диагностируются у 0,5% беременных женщин, при этом в 88-90% устанавливается диагноз ГСД, в 10–12% диагноз СД 1 или 2 типа, который верифицирован до наступления беременности [Teodorescu C.O.D., 2020]. Ожирение у беременных женщин встречается с частотой от 15,5% до 26,9% [Rizzo H.E., 2020]. Одним из главных факторов риска ГСД у женщин детородного возраста является увеличение ИМТ в совокупности с другими факторами [Eades C.E.,2017]. Известно, что повышение ИМТ на каждую единицу увеличивает риск развития ГСД на 0,92% [Рыбалка А.Н., 2020; Behboudi-Gandevani S., 2019]. Ожирение сопровождается развитием хронического воспалительного процесса, при ожирении у беременной женщины в мышцах плода повышается концентрация провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α). На фоне формирования инсулинорезистентности у матери с ожирением, новорождённые имеют не только более высокую массу тела при рождении и массу плаценты, но и гипергликемию, повышение концентрации инсулина и ИЛ-6 в крови [Wu Y., 2020; Zhao S., 2020].

Проблемы экстренной и ранней адаптации новорождённых детей от женщин с СД, ожирением и нарушениями толерантности к глюкозе, совершенно закономерны. Таким детям требуются особые условия первичной и реанимационной помощи после рождения, контроль витальных функций, профилактика и лечение,

например, синдрома дыхательных и метаболических расстройств [Мирошник Е.В., 2016; Зубков В.В., 2017].

Степень разработанности темы исследования. Проблема влияния эндокринной патологии женщины, частота которой неуклонно увеличивается, на здоровье их новорождённых детей интенсивно изучается. В рамках концепции пищевого программирования анализируется влияние дефицита микронутриентов (витаминов, микронутриентов) и избытка нутриентов для антенатального и раннего постнатального развития детей. В различных странах установлена высокая частота гиповитаминоза D у беременных женщин, неизбежно сопровождающегося формированием дефицита витамина D у плода и новорождённого. Частота гиповитаминоза D у новорождённых детей на фоне существующих у матери эндокринопатий существенно возрастает, а риски нарушений течения периода ранней адаптации и неонатального периода на фоне гиповитаминоза D выше, чем у детей с нормальной обеспеченностью витамином D [Anderson-Berry M., 2017; Rostami M., 2018]. Литературные данные демонстрируют необходимость более детального изучения течения раннего неонатального периода, метаболических нарушений, анализ клинико-антропометрических и лабораторных данных у детей от матерей с эндокринопатиями [Чабанова Н.Б., 2017; Geca T., 2020].

Принятая в 2018 году Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» не включает в себя рекомендации по профилактике и коррекции гиповитаминоза D в антенатальном периоде, что, несомненно, требуется с учётом повышенного внимания к группе новорождённых, включая недоношенных детей. Учитывая общепризнанную роль витамина D в механизмах врождённого иммунного ответа, высокую частоту распространения недостаточности витамина D среди новорождённых, в том числе недоношенных детей, возникла необходимость проведения данного исследования.

Цель исследования – повышение эффективности профилактики и коррекции гиповитаминоза D у новорождённых и недоношенных детей от матерей с эндокринной патологией.

Задачи исследования:

1. Проанализировать структуру, особенности течения беременности и родов, частоту генитальной и экстрагенитальной патологии у женщин и антропометрические показатели, течение раннего неонатального периода у детей, появившихся на свет от матерей с эндокринной патологией (сахарный диабет 1 типа, гестационный сахарный диабет, ожирение I, II, III степени).
2. Оценить статус витамина D и показатели провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6) в сыворотке крови новорождённых детей в зависимости от формы эндокринопатии матери.
3. Выявить особенности обеспеченности витамином D, продукции антимикробного пептида кателицидина (LL-37) в сыворотке крови у недоношенных детей с врождённой пневмонией.
4. Проанализировать концентрацию общего кальция и его динамику в сыворотке крови недоношенных новорождённых детей на фоне приёма профилактической дозы холекальциферола.

5. Показать эффективность назначения холекальциферола в коррекции обеспеченности витамином D, динамике продукции цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α) и кателицидина (LL-37) в сыворотке крови у недоношенных новорождённых.

Научная новизна работы

Впервые показана высокая частота дефицита витамина D у новорождённых от матерей с эндокринопатиями, требующая профилактики в антенатальном периоде и постнатальной коррекции с рождения.

Показано, что отсутствие приёма витаминно-минеральных комплексов во время беременности женщинами с ожирением и заболеваниями, связанными с нарушением углеводного обмена, сопровождается высокой частотой дефицита витамина D у доношенных и недоношенных новорождённых.

Продемонстрировано, что приём женщинами с эндокринной патологией витаминно-минеральных комплексов во время беременности позволяет повысить обеспеченность витамином D, однако его концентрация у новорождённых не достигает оптимальных значений.

Впервые у новорождённых от матерей с эндокринной патологией показана низкая обеспеченность витамином D и высокие концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6) в сыворотке крови.

Впервые показано, что статистически значимо низкая концентрация витамина D и наиболее высокие концентрации провоспалительных цитокинов выявлены у новорождённых от матерей с сахарным диабетом 1 типа. У новорождённых от матерей с ожирением, ГСД и ГСД на фоне ожирения концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови статистически значимо превышает таковую у детей контрольной группы.

Показано, что частота гипокальциемии у недоношенных новорождённых взаимосвязана с дефицитом витамина D – у детей с тяжёлым дефицитом витамина D она выявлена в 100%, с дефицитом – в 82,6%, с недостаточностью – в 78,2%, с нормальной обеспеченностью – в 30,0% случаев.

Впервые у недоношенных новорождённых детей показана положительная динамика концентрации кальцидиола, снижение провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α) и прирост уровня антимикробного пептида кателицидина (LL-37) в сыворотке крови на фоне приёма профилактической дозы ХКФ в течение трёх недель.

Теоретическая и практическая значимость. В ходе исследования получены данные о высокой частоте дефицита витамина D у новорождённых от матерей с эндокринной патологией, у недоношенных новорождённых и низкой эффективности существующих на сегодняшний день методов антенатальной профилактики гиповитаминоза D, обусловленной недостаточным содержанием холекальциферола в витаминно-минеральных комплексах для беременных.

Показано, что концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6) в сыворотке крови новорождённых от женщин с эндокринной патологией (сахарным диабетом 1 типа, гестационным диабетом и ожирением I, II, III степени) статистически значимо превосходят таковые у детей от матерей, не имеющих избыточной массы тела и нарушений углеводного обмена.

Установлено, что низкая обеспеченность витамином D связана с недостаточной

продукцией антимикробного пептида кателицидина, что может объяснять более тяжёлое течение инфекционно-воспалительных процессов в неонатальном периоде.

Доказано, что при назначении недоношенным новорождённым ХКФ в дозировке 1000 МЕ/сут в течение 21 дня помимо нормализации статуса витамина D происходит стимуляция синтеза кателицидина и снижение концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, что отражает позитивное влияние на иммунную систему.

Методология и методы исследования. Диссертационная работа является научным исследованием, которое решает проблему низкой обеспеченности новорождённых детей витамином D с целью повышения постнатальной адаптации.

Объект исследования: 510 новорождённых детей от матерей сахарным диабетом 1 типа, гестационным сахарным диабетом и ожирением I, II, III степени, недоношенные младенцы, дети с диабетической фетопатией, рождённые в ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр» и в ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр №1» г. Ставрополя в течение 2017-2021 гг.; обменные карты женских консультаций, истории родов, истории развития новорождённого, анкеты беременных; сыворотка крови новорождённых, в том числе недоношенных детей и младенцев, появившихся на свет от матерей с сахарным диабетом 1 типа, гестационным диабетом и ожирением I, II, III степени в ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр» и в ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр №1» г. Ставрополя в течение 2017–2021 гг.

Методы исследования: антропометрические, информация из обменных карт родильниц, истории родов и истории развития новорождённых, данные лабораторных методов исследования (определение кальцидиола (25(OH)D), провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α), антимикробного пептида кателицидина (LL-37) в образцах сыворотки крови), клинические (течение раннего неонатального периода), статистические.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Эндокринная патология у беременных женщин является фактором риска формирования дефицита витамина D у новорождённых, а также фактором риска повышения концентрации провоспалительных цитокинов в раннем неонатальном периоде.
2. Гиповитаминоз, и в особенности тяжёлый дефицит витамина D, у новорождённых детей является неблагоприятным преморбидным фактором, влияющим на снижение концентрации антимикробного пептида кателицидина в сыворотке крови, повышающим вероятность тяжёлого течения и неблагоприятного исхода инфекционного процесса.
3. Приём новорождёнными детьми в неонатальном периоде профилактических доз холекальциферола наряду с нормализацией обеспеченности витамином D сопровождается повышением антимикробной активности (прирост кателицидина) и снижением концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α) в сыворотке крови.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов

исследования определяется оптимальным количеством новорождённых детей, которые вошли в исследование, и корректным формированием исследуемых выборок, использованием принципов, методик, технологий и методов доказательной медицины, высокой информативностью актуальных и современных методов обследования, адекватностью математических способов анализа и обработки данных поставленным задачам. Полученные выводы и практические рекомендации обоснованы и закономерно вытекают из полученных результатов исследования.

По данным диссертационной работы опубликовано 25 научных работ, из них 17 – в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 3 – в зарубежных печатных изданиях, индексируемых в международных базах научных исследований.

Основные результаты диссертации доложены на 7-м Конгрессе EAPS (Париж, 2018), XXI Конгрессе педиатров России с международным участием на конкурсе молодых учёных (Москва, 2019), Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2019), XVIII Российском Конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2019), Первом Всероссийском педиатрическом форуме студентов и молодых учёных, научно-практической конференции с международным участием в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовском Университете) Минздрава РФ (Москва, 2019), 6-й международной конференции «Nutrition & Growth» (Валенсия, 2019), 52-м Конгрессе Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) (Глазго, 2019), VI Всемирном Конгрессе общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (WSPGHAN) (Вена, 2021), межрегиональной научно-практической конференции для врачей педиатров, врачей общей практики, неонатологов, детских реаниматологов «Актуальные вопросы педиатрии, неонатологии и детской реаниматологии» (Ставрополь, 2019), Всероссийском молодёжном форуме с международным участием «Неделя науки» (Ставрополь, 2018, 2019, 2020), VI Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Педиатрия и неонатология» (Москва, 2021), межрегиональной научно-практической онлайн конференции «Педиатрия: от науки к практике» (Краснодар, 2021).

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты диссертационной работы внедрены в практическую работу ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр» г. Ставрополя, ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр №1» г. Ставрополя. Основные положения диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедрах факультетской педиатрии, госпитальной педиатрии, поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Личный вклад автора. Автором самостоятельно определены цель, задачи и дизайн исследования, проведён анализ современной отечественной и зарубежной литературы по теме, разработаны индивидуальные регистрационные карты для матери и ребёнка, а также анкета для опроса беременных. Автор лично проводила ана-

лиз клинико-анамнестических данных историй родов и историй развития новорождённых; самостоятельно осуществляла статистическую обработку результатов, анализ и интерпретацию данных; формулировала основные научные положения работы, выводы и практические рекомендации.

Объём и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы, включающего 232 литературных источника, среди которых 56 отечественных и 176 иностранных. Работа изложена на 167 страницах машинописного текста, иллюстрирована 27 таблицами, 35 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Объектом исследования стали 510 новорождённых (дети от матерей с эндокринной патологией – 304; контрольная группа – доношенные дети от матерей без эндокринопатий – 59; недоношенные дети – 90; недоношенные новорождённые, получавшие ХКФ – 33; недоношенные новорождённые, не получавшие ХКФ – 24), родившиеся в ГБУЗ СК «СККПЦ» и ГБУЗ СК «СККПЦ №1» г. Ставрополя, 173 беременные женщины, находящиеся в отделении патологии беременных ГБУЗ СК «СККПЦ». Работа проводилась в период с января 2017 г. по февраль 2021 г.

В ходе исследования сформировано несколько групп новорождённых. Первая группа – новорождённые от матерей с эндокринной патологией (от матерей с СД 1 типа – 48; от матерей с ГСД – 45; от матерей с ожирением I степени – 105, II степени – 70, III степени – 39; дети от матерей с ГСД на фоне ожирения – 62 ребёнка); дети от матерей без эндокринопатий (контрольная группа) – 59. В данной группе проводилось определение показателей 25(OH)D, ИЛ-1β, ИЛ-6 в сыворотке крови.

Вторая группа – 135 недоношенных новорождённых, родившихся в сроке гестации от 22 до 36 недель (медиана срока гестации – 31,0 [29,0; 33,0] недель), из которых мальчиков 76 (56,3%), девочек – 59 (43,7%). В данной группе был проведён анализ показателей 25(OH)D, LL-37 и кальция в сыворотке крови.

Третья группа – недоношенные новорождённые, получавшие ХКФ в дозе 1000 МЕ/сут с рождения на протяжении трёх недель и недоношенные новорождённые, не принимавшие препараты витамина D. На 1-е сутки жизни 57 недоношенным новорождённым было проведено определение 25(OH)D, кальция, LL-37, ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α в сыворотке крови, после чего были проанализированы полученные данные. Медиана кальцидиола составила 19,1 [11,9; 22,4] нг/мл, 26 (45,6%) новорождённых имели дефицит витамина D. Недоношенные дети разделены на 2 группы: 33 (57,9%) ребёнка получали 1000 МЕ/сут ХКФ ежедневно (per os), 24 (42,1%) ребёнка не получали витамин D. Всем детям спустя три недели проводился забор крови с последующим определением показателей в сыворотке крови.

Определение содержания 25(OH)D в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием тест-систем производства Euroimmun (Германия); ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α в сыворотке крови методом ИФА с использованием тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия); концентрации кателицидина методом ИФА с использованием тест-систем производства Hycult Biotech (Нидерланды).

Кроме того, в работе были использованы данные лабораторных методов исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий кальций, глюкоза крови), проводившихся на базе ГБУЗ СК «СККПЦ» и ГБУЗ СК «СККПЦ №1» г. Ставрополя, где родились младенцы.

Обеспеченность витамином D оценивалась согласно критериям, представленным в Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» (2018): концентрация 25(OH)D сыворотки крови менее 10 нг/мл – тяжёлый дефицит витамина D; концентрация от 10 до 20 нг/мл – дефицит; концентрация от 20 до 30 нг/мл – недостаточность витамина D; показатель от 30 до 100 нг/мл – оптимальный (нормальная обеспеченность) уровень; концентрация более 100 нг/л не выявлена ни у одного ребёнка.

Для оценки концентрации ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, LL-37 в сыворотке крови нет общепринятых референсных значений.

Статистический анализ полученных данных проводился с применением пакета программ «Microsoft Excel 2019», AtteStat STATISTICA 10.0. Для параметрических количественных значений определялись средние арифметические величины (M) и ошибка средней арифметической величины (m). Для непараметрических количественных значений определялась медиана, 1-й и 3-й квартили (Me [Q1; Q3]). При ненормальном распределении сравниваемых показателей использовались U-критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона. Достоверность различий непараметрических показателей рассчитывалась по критерию $\chi 2$, применяли критерий Фишера. Для оценки взаимосвязи между двумя показателями использованы коэффициенты парной корреляции Пирсона (r). Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство новорождённых от матерей с эндокринной патологией, на фоне отягощённого акушерско-гинекологического анамнеза и разнообразной экстрагенитальной патологии, имели осложнения раннего неонатального периода. 35 (72,9%) детей от матерей с СД I типа родились с ДФ, 15 (31,3%) детей в раннем неонатальном периоде имели кардиомиопатию, 14 (29,2%) – гипогликемию, реже диагностированы полицитемия и РДСН. Среди новорождённых от матерей с ГСД, 15 (33,3%) детей в раннем неонатальном периоде имели падение уровня глюкозы ниже 2,6 ммоль/л, 8 (17,8%) детей – клинико-антропометрические признаки ДФ, а 5 (11,1%) – РДСН.

Анализ раннего неонатального периода в группе новорождённых, рождённых от матерей с ОЖ, показал, что у 30 (14,1%) детей верифицирована полицитемия, а у 11 (5,1%) младенцев – гипогликемия.

В группе новорождённых от матерей с ГСД на фоне ожирения с наибольшей частотой встречалась ДФ – у 33 (53,2%), полицитемия – у 16 (25,8%) детей, 11 (17,7%) – имели гипогликемию.

При межгрупповом сравнении данных, было получено, что дети от матерей с СД I типа статистически значимо чаще имели РДСН ($p=0,001$), кардиомиопатию ($p=0,001$), гипогликемию ($p=0,001$), чем новорождённые дети от матерей с ГСД.

Новорождённые младенцы от матерей с СД I типа чаще имели ДФ (p=0,001), кардиомиопатию (p=0,001) и гипогликемию (p=0,001), чем новорождённые дети от матерей с ожирением.

Дети от матерей с СД I типа чаще, чем дети от матерей с ГСД на фоне ожирения, имели ДФ (p=0,036) и кардиомиопатию (p=0,001). Вполне закономерно, что в большинстве случаев на первом месте по частоте в структуре осложнений для новорождённых от матерей с эндокринной патологией встречалась ДФ. Весьма распространёнными осложнениями являются гипогликемия, полицитемия.

Медиана витамина D в сыворотке крови в группе детей, рождённых от матерей с эндокринной патологией, соответствовала дефициту – 13,9 [7,9; 21,7] нг/мл. Обеспеченность детей 25(OH)D представлена на рисунке 1.

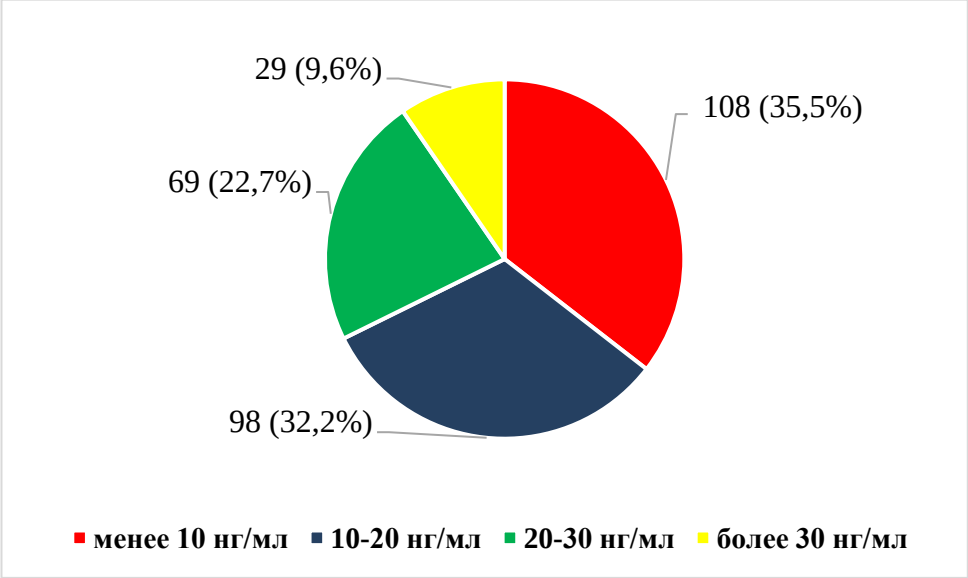


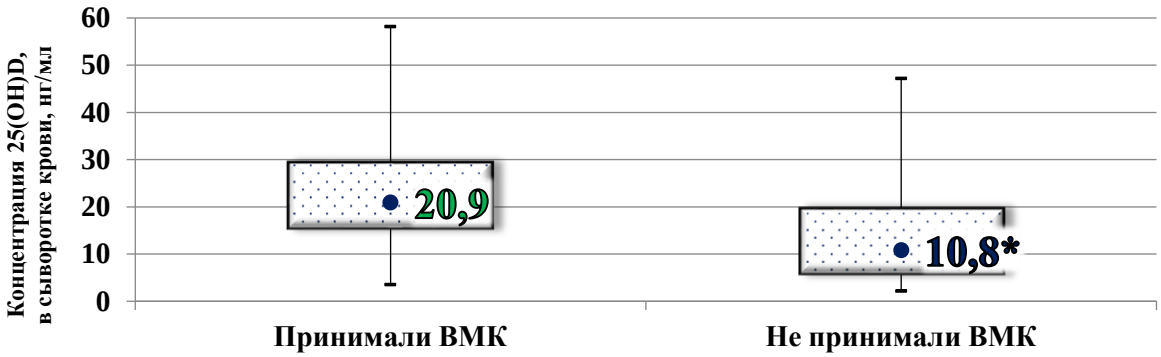
Рисунок 1 – Обеспеченность витамином D новорождённых детей от матерей с эндокринной патологией

Тяжёлый дефицит 25(OH)D (менее 10 нг/мл) имели 108 (35,5%) детей, дефицит (10-20 нг/мл) – 98 (32,2%), недостаточность (20-30 нг/мл) – 69 (22,7%) и лишь 29 (9,6%) детей имели оптимальную концентрацию кальцидиола (более 30 нг/мл) в сыворотке крови. Очевидно, что лишь каждый десятый новорождённый от матерей с эндокринной патологией к моменту рождения имеет достаточную концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови, а более двух третей новорождённых рождаются с дефицитом витамина D.

Дети от матерей с СД I типа, имели тяжёлый дефицит витамина D – 8,7 [5,0; 22,0] нг/мл, концентрация кальцидиола оказалась ниже в 1,8 раза в сравнении с показателем с контрольной группы – 16,2 [8,9; 24,0] нг/мл (p=0,002).

Медиана 25(OH)D в сыворотке крови новорождённых, матери которых имели эндокринную патологию и получали ВМК на протяжении беременности, в среднем выше в 1,9 раза в сравнении с детьми от матерей с эндокринной патологией, не принимавших ВМК (p=0,001) (рис. 2)

Приём беременными женщинами витаминно-минеральных комплексов на всём протяжении беременности позволяет повысить концентрацию кальцидиола в сыворотке крови новорождённых, но не обеспечивает его оптимальной концентрации.



Примечание: * - p=0,001 (критерий Манна-Уитни)

Рисунок 2 – Медиана концентрации 25(OH)D в сыворотке крови новорождённых детей от матерей с эндокринопатиями в зависимости от приёма витаминно-минеральных комплексов во время беременности

Патология эндокринной системы индуцирует хронический воспалительный процесс, что можно заметить на примере цитокинового статуса у младенцев.

Новорождённые от матерей с эндокринной патологией, имели статистически значимо более высокий показатель ИЛ-1β в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой – 16,9 [4,6; 55,2] пг/мл и 5,1 [1,7; 27,7] пг/мл соответственно (p=0,002). Концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови также была достоверно выше – 41,9 [14,3; 148,1] пг/мл и 16,1 [5,1; 49,5] пг/мл соответственно (p=0,006).

Показатели провоспалительных цитокинов сыворотки крови исследуемых групп представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Концентрация ИЛ-1β и ИЛ-6 в сыворотке крови у новорождённых от матерей с эндокринной патологией

Показатель	**Контрольная группа,** n=59	**СД I типа,** n=48	**ГСД,** n=45	**ОЖ,** n=214			**ГСД+ОЖ,** n=62
				I степени, n=105	**II степени,** n=70	**III степени,** n=39	
ИЛ-1β, пг/мл	5,1 [1,7; 27,7]	30,4** [3,8; 77,9]	25,5** [5,0; 110,1]	18,8** [5,1; 40,2]	15,0* [3,9; 58,9]	5,7 [2,3; 27,5]	16,3** [6,1; 62,1]
ИЛ-6, пг/мл	16,1 [5,1; 49,5]	44,7** [17,8; 195,7]	35,2 [12,6; 123,1]	44,3* [16,7; 78,3]	27,4 [10,9; 164,9]	34,3 [4,2; 163,0]	39,5* [14,5; 101,0]

Примечание:
* - p<0,05 при сравнении показателя с группой контроля;
** - p<0,01 при сравнении показателя с группой контроля (все показатели критерий Манна-Уитни)

Дети, рождённые от матерей с СД I типа, имели концентрацию ИЛ-1β в сыворотке крови в 5,9 раза больше, чем дети из группы контроля (p=0,008), новорождённые от женщин с ГСД – в 5 раз (p=0,003), с ОЖ I степени – в 3,7 раза (p=0,009), с ОЖ II степени – в 2,9 раза (p=0,04), с ГСД на фоне ожирения – в 3,2 раза (p=0,004).

Анализируя концентрацию ИЛ-6 в сыворотке крови, можно сделать вывод, что дети, появившиеся на свет от матерей с СД I типа, имели статистически значимо

более высокий показатель (p=0,004), в сравнении с группой контроля. Новорождённые от матерей с ОЖ I степени и ГСД на фоне ожирения имели также статистически значимо более высокий показатель ИЛ-6 в сыворотке крови – в 2,8 раза (p=0,03) и в 2,2 раза (p=0,03) выше соответственно. Показатель ИЛ-6 в сыворотке крови у младенцев от матерей с ГСД, ОЖ II и III степени был выше, чем у детей из контрольной группы, но статистически значимых отличий получено не было.

Новорождённые дети, появившиеся на свет раньше срока, имели дефицит витамина D, медиана концентрации кальцидиола в сыворотке крови в этой группе составила 18,4 [12,3;23,1] нг/мл.

На рисунке 3 представлена структура обеспеченности витамином D недоношенных детей.

Выявлено, что 17 (12,6%) недоношенных детей исследуемой группы имели тяжёлый дефицит витамина D, дефицит – 62 (45,9%), недостаточность – 34 (25,2%) ребёнка, оптимальная концентрация 25(OH)D в сыворотке крови определялась лишь у 22 (16,3%) младенцев.

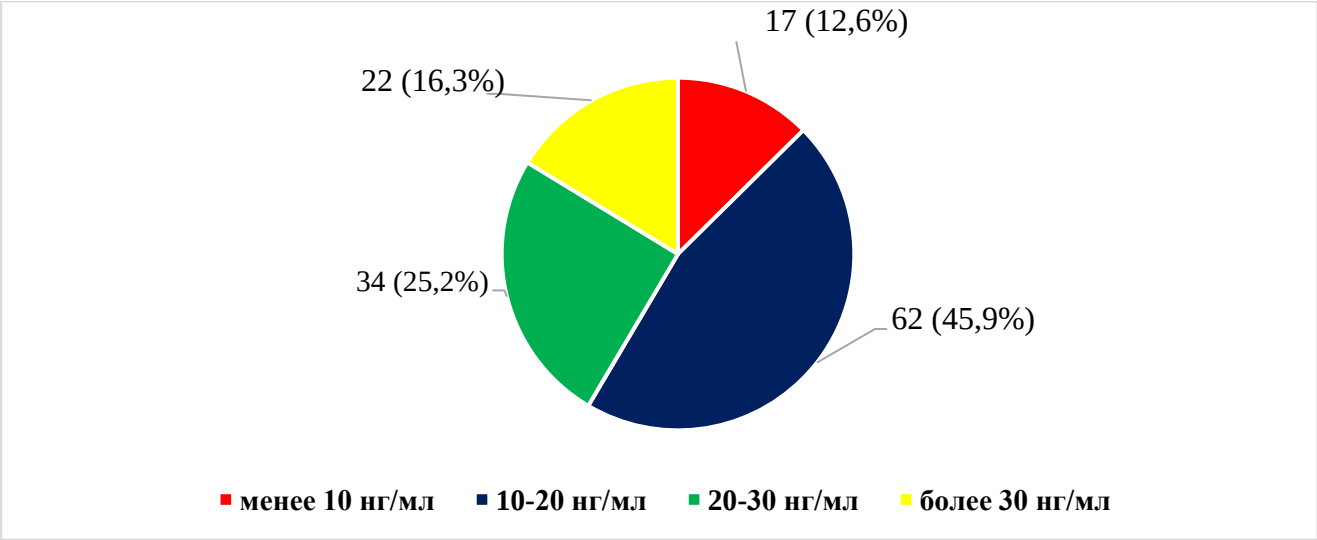


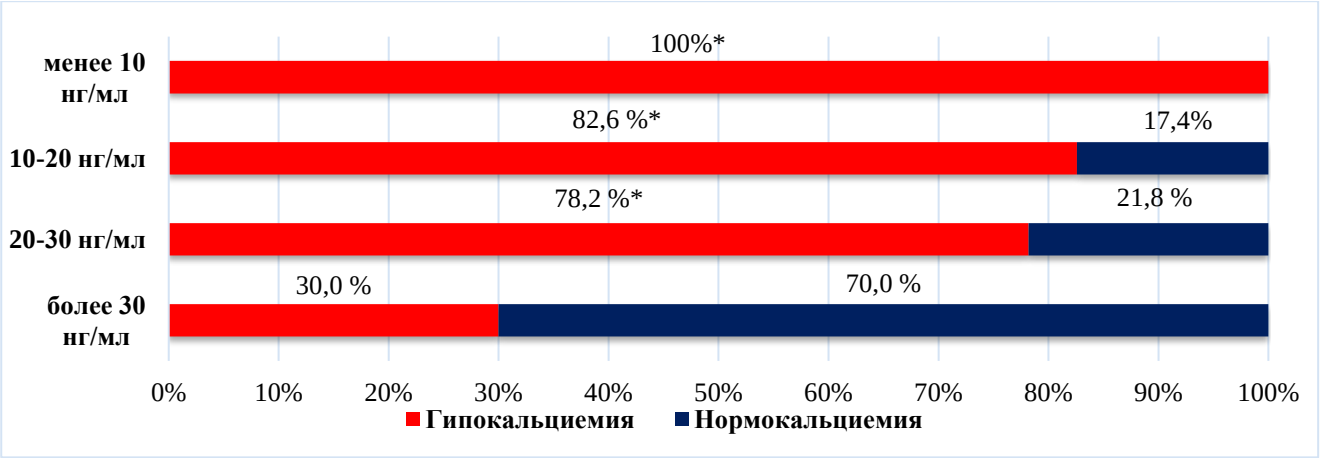
Рисунок 3 – Обеспеченность витамином D недоношенных новорождённых

Как известно, недоношенные новорождённые входят в группу риска по развитию дефицита кальцидиола, что подтверждается полученными нами данными – дефицит витамина D имели 58,5% недоношенных детей.

На первые сутки жизни у 96 (71,1%) недоношенных детей определена концентрация общего кальция в сыворотке крови.

Частота гипо- и нормокальциемии у недоношенных новорождённых, имеющих тяжёлый дефицит, дефицит, недостаточность и нормальную обеспеченность витамином D, представлена на рисунке 4.

Весьма показательно, что у всех недоношенных новорождённых на фоне тяжёлого дефицита витамина D диагностирована гипокальциемия. В группе детей с дефицитом витамина D гипокальциемия встречалась у 38 (82,6%), с недостаточностью – у 18 (78,2%), а с оптимальным уровнем – лишь у 3 (30%) новорождённых. В группе детей с тяжёлым дефицитом, дефицитом и недостаточностью 25(OH)D гипокальциемия встречалась статистически значимо чаще, чем у детей с оптимальной обеспеченностью (p=0,001), (p=0,001) и (p=0,01) соответственно.



Примечание: * - p<0,05 при сравнении показателя с детьми, имеющими нормальную обеспеченность 25(OH)D (критерий Хи-квадрат)

Рисунок 4 – Частота гипокальциемии у недоношенных новорождённых в зависимости от исходной концентрации витамина D

Между концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови и показателем общего Ca в сыворотке крови выявлена положительная связь (r=0,609, p=0,001).

Нами был проведён анализ показателя 25(OH)D в сыворотке крови у недоношенных новорождённых в зависимости от массы тела, который представлен на рисунке 5.

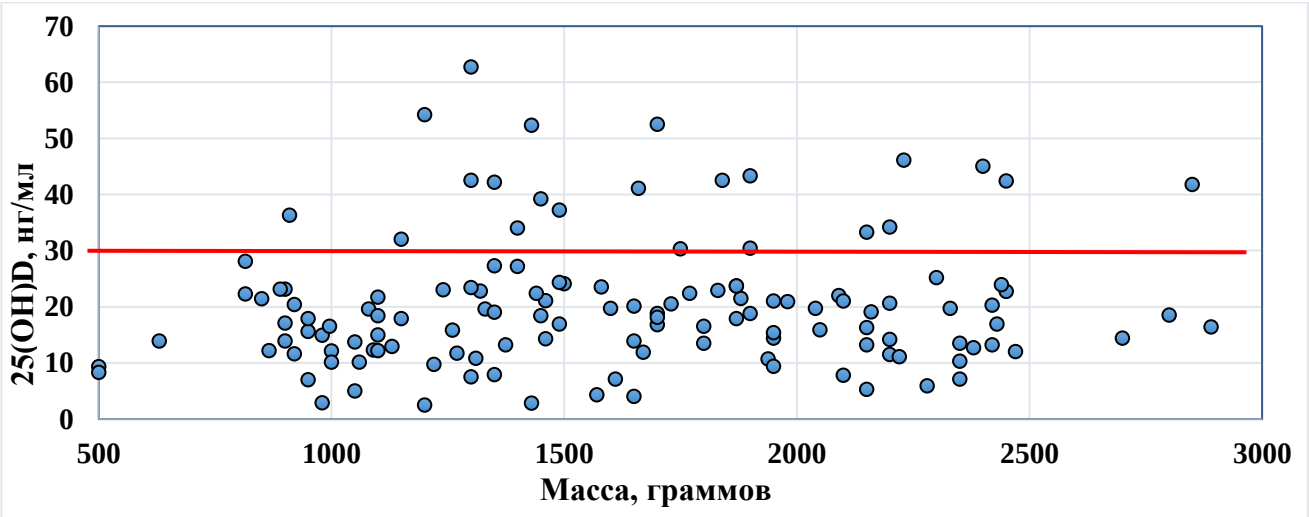
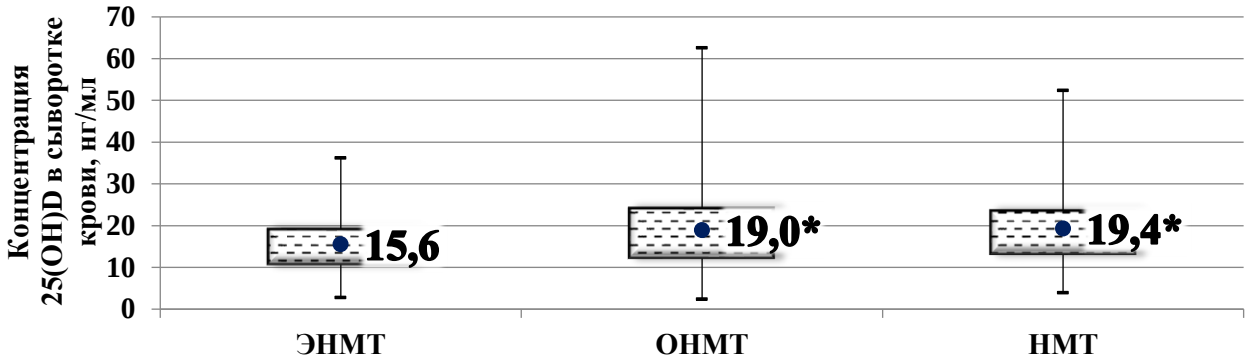


Рисунок 5 - Распределение показателя 25(OH)D у недоношенных детей в зависимости от массы тела при рождении

В общей группе недоношенных детей концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови более 30 нг/мл имели 22 (16,3%) ребёнка. Дефицит витамина D у новорождённых детей с ЭНМТ был выявлен у 14 (66,7%), недостаточность 25(OH)D – у 6 (28,6%) недоношенных, нормальная обеспеченность у 1 (4,7%) ребёнка. 26 (60,5%) детей с ОНМТ имели дефицит кальцидиола, 9 (20,9%) – недостаточность витамина D, 8 (18,6%) – оптимальную концентрацию. Концентрация витамина D в сыворотке крови у новорождённых детей с НМТ менее 20 нг/мл была выявлена у 36 (54,5%) детей, недостаточность 25(OH)D – у 18 (27,3%) недоношенных, нормальную обес-

печенность имели 12 (18,2%) новорождённых детей. Наибольшее число недоношенных детей, которые имели оптимальную концентрацию витамина D в сыворотке крови, были дети с ОНМТ и НМТ.

Проведён анализ концентрации кальцидиола у детей в зависимости от массы тела при рождении (рис. 6).



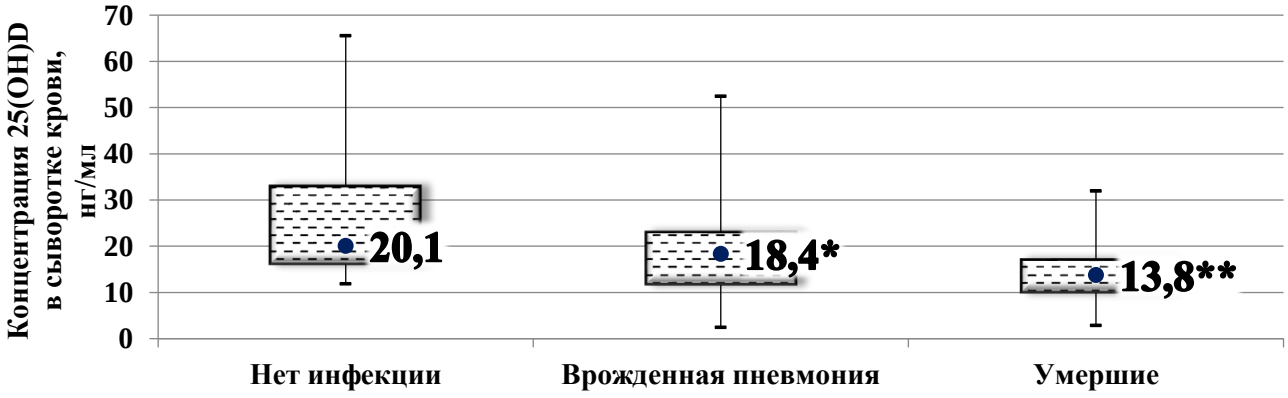
Примечание: * - p<0,001 при сравнении показателя с детьми с ЭНМТ (критерий Манна-Уитни)

Рисунок 6 – Концентрация кальцидиола в сыворотке крови у недоношенных новорождённых с различной массой тела

Новорождённые дети с ЭНМТ, ОНМТ и НМТ имели дефицит витамина D – 15,6 [10,8; 19,1] нг/мл, 19,0 [12,3; 24,1] нг/мл и 19,4 [13,2; 23,5] нг/мл соответственно. Младенцы с ЭНМТ имели статистически значимо более низкую концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови в сравнении с детьми с ОНМТ и НМТ (p=0,001) и (p=0,001).

Проведя корреляционный анализ, была получена положительная связь между концентрацией витамина D в сыворотке крови и массой тела у детей с ОНМТ (r=0,28, p=0,046).

Концентрация витамина D и LL-37 в сыворотке крови у недоношенных детей разных групп представлена на рисунках 7 и 8.

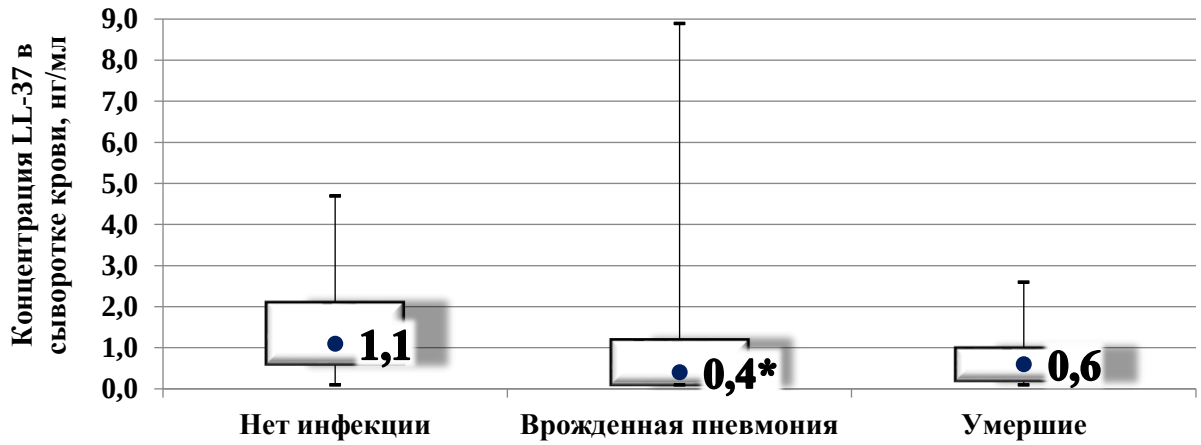


Примечание: * - p<0,05 при сравнении показателя с детьми без инфекционного процесса

** - p<0,05 при сравнении показателя с детьми без инфекционного процесса (все показатели критерий Манна-Уитни)

Рисунок 7 – Концентрация кальцидиола в сыворотке крови недоношенных новорождённых в разных группах

Концентрация кальцидиола в сыворотке крови в группе недоношенных детей с врожденной пневмонией была меньше (дефицит 25(OH)D) в сравнении с младенцами, не имеющими инфекционного процесса (недостаточность 25(OH)D) (p=0,043). Показатель 25(OH)D в сыворотке крови у умерших детей был в 1,5 раза ниже, чем у детей без инфекции (p=0,011) и в 1,3 раза чем у детей с инфекционным процессом (p=0,176). Очевидно, что статус витамина D при рождении оказывает влияние на течение инфекционного процесса в неонатальном периоде.



Примечание: * - p<0,01 при сравнении показателя с детьми без инфекционного процесса (критерий Манна-Уитни)

Рисунок 8 – Концентрация кателицидина в сыворотке крови недоношенных новорождённых

В группе детей без инфекции показатель LL-37 в сыворотке крови выше в 2,8 раза, чем у детей с врожденной пневмонией (p=0,002). Новорождённые без инфекционного процесса в сравнении с группой умерших детей, имели концентрацию LL-37 в сыворотке крови выше в 1,8 раза, но статистически значимых отличий получено не было (p=0,089).

В ходе проведённого корреляционного анализа в исследуемых группах была установлена положительная связь между концентрацией витамина D и LL-37 (r=0,71, p=0,022) в группе умерших детей.

Среди 10 умерших детей в 90,0% случаев причиной смерти стал инфекционный процесс (ВУИ, сепсис, врождённая пневмония), 1 (10%) младенец умер от внутрижелудочкового кровоизлияния 3 степени. Показательно, что дети с инфекционным процессом, завершившимся впоследствии летальным исходом, уже в первые трое суток жизни имели статистически значимо более низкую концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови, чем дети без инфекционного процесса (p<0,01). Исходно низкая концентрация 25(OH)D в сыворотке крови может рассматриваться в качестве неблагоприятного прогностического признака на фоне развития врождённой инфекции.

На протяжении трёх недель недоношенные новорождённые получали per os 1000 МЕ/сут ХКФ. Выбранная дозировка является безопасной (никто из недоношенных детей, получавших ХКФ, спустя 3 недели не имел показатель 25(OH)D более 100 нг/мл) и наиболее эффективной.

На рисунке 9 представлена частота гипокальциемии у детей, имеющих тяжёлый дефицит, дефицит, недостаточность и нормальную обеспеченность витамина D.

Недоношенные новорождённые, у которых концентрация витамина D при рождении соответствовала тяжёлому дефициту (менее 10 нг/мл), имели гипокальциемию. Среди новорождённых с исходной концентрацией 25(OH)D в диапазоне 10-20 нг/мл гипокальциемия определялась у 8 (71,4%), с концентрацией 20-30 нг/мл – у 14 (77,8%), с концентрацией более 30 нг/мл – лишь у 3 (50,0%) детей.

На фоне трёхнедельного курса дотации ни в одном случае не отмечалось гиперкальциемии, что ещё раз свидетельствует о высокой безопасности дозы 1000МЕ/сут ХКФ, использованной нами с целью коррекции гиповитаминоза D.

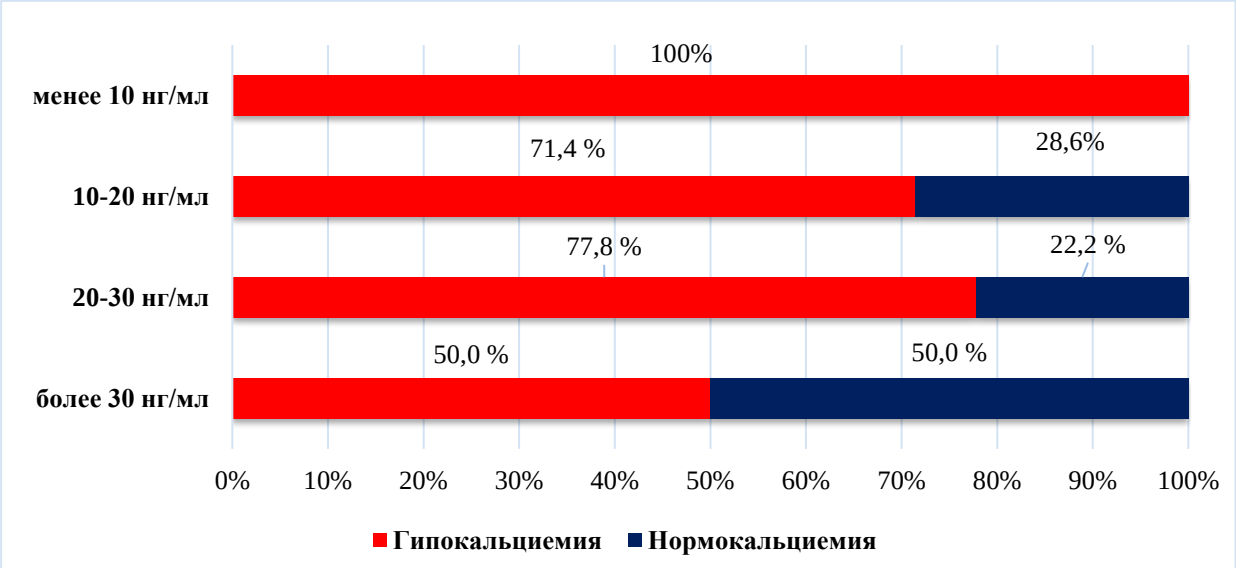


Рисунок 9 – Частота гипокальциемии у недоношенных новорождённых в зависимости от исходной концентрации витамина D

Медиана концентрации 25(OH)D в сыворотке крови до приёма препаратов витамина D составила 19,1 [11,9; 22,4] нг/мл, а после трехнедельного приёма ХКФ – 34,1 [22,1; 47,2] нг/мл (p=0,019). В группе сравнения на 1-е сутки жизни концентрация 25(OH)D – 17,5 [14,9; 22,4], через 3 недели – 20,0 [17,8; 41,9] нг/мл (p=0,145).

Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови в группах детей, принимавших и не принимавших ХКФ, на 1-е и 21-е сутки в зависимости от массы тела, представлена на рисунке 10.

Новорождённые, не принимавшие ХКФ, в 1-е сутки не имели оптимальной обеспеченности 25(OH)D. Через 3 недели концентрацию витамина D в сыворотке крови более 30 нг/мл в большинстве случаев имели новорождённые с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.

В группе детей, принимавших ХКФ, на 1-е сутки оптимальную концентрацию витамина D в большинстве случаев имели новорождённые с ОНМТ и НМТ. Показательно, что спустя 3 недели концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови более 30 нг/мл имели новорождённые как с ОНМТ, НМТ, так и с ЭНМТ (масса тела при рождении).

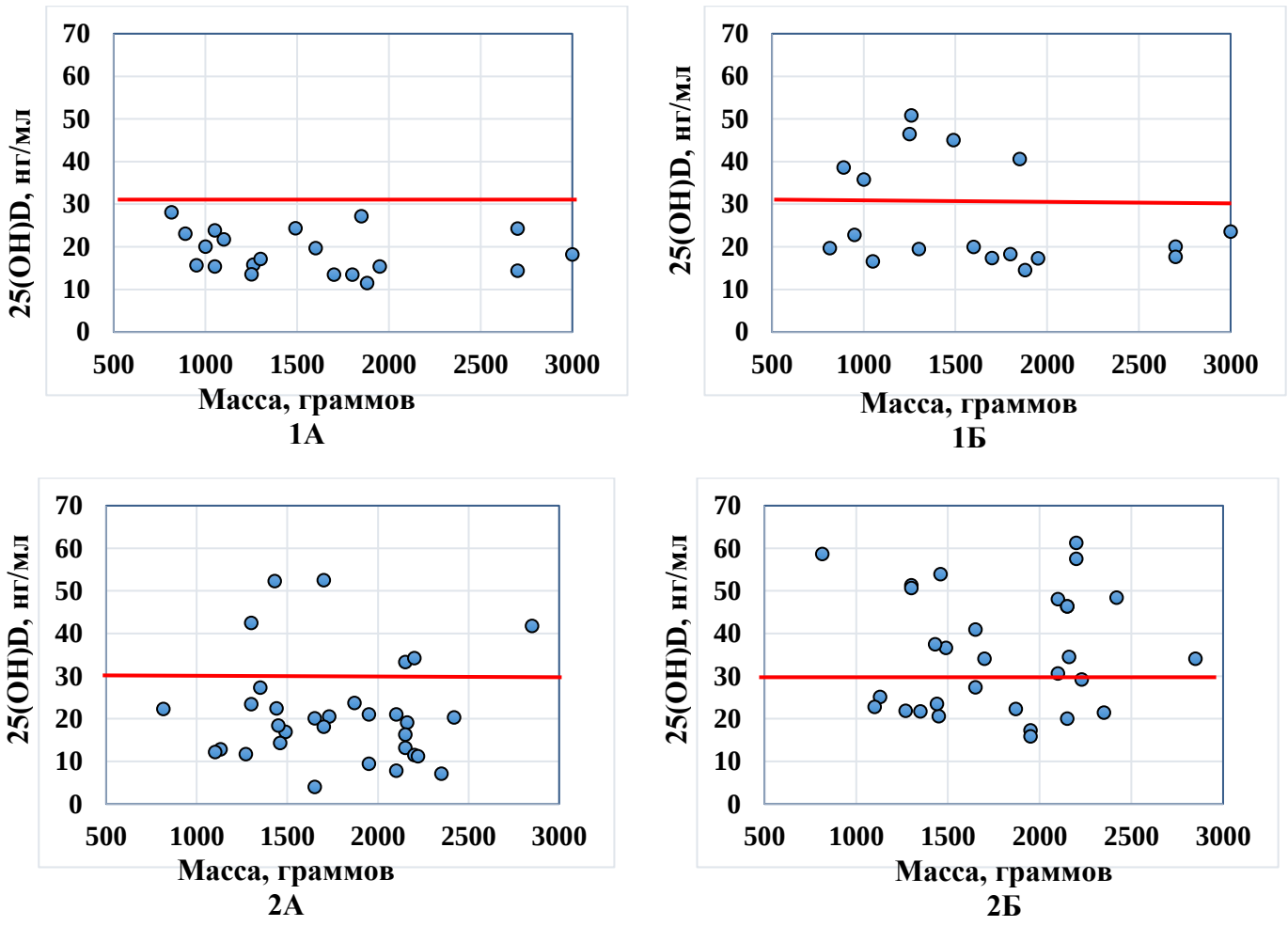


Рисунок 10 – Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови у детей в зависимости от массы тела: в группе не принимавших ХКФ – 1А – 1-е сутки; 1Б – 21-е сутки; в группе принимавших ХКФ – 2А – 1-е сутки; 2Б – 21-е сутки

На рисунке 11 изображена динамика концентрации 25(OH)D в сыворотке крови у недоношенных детей, не принимавших и принимавших препараты ХКФ.

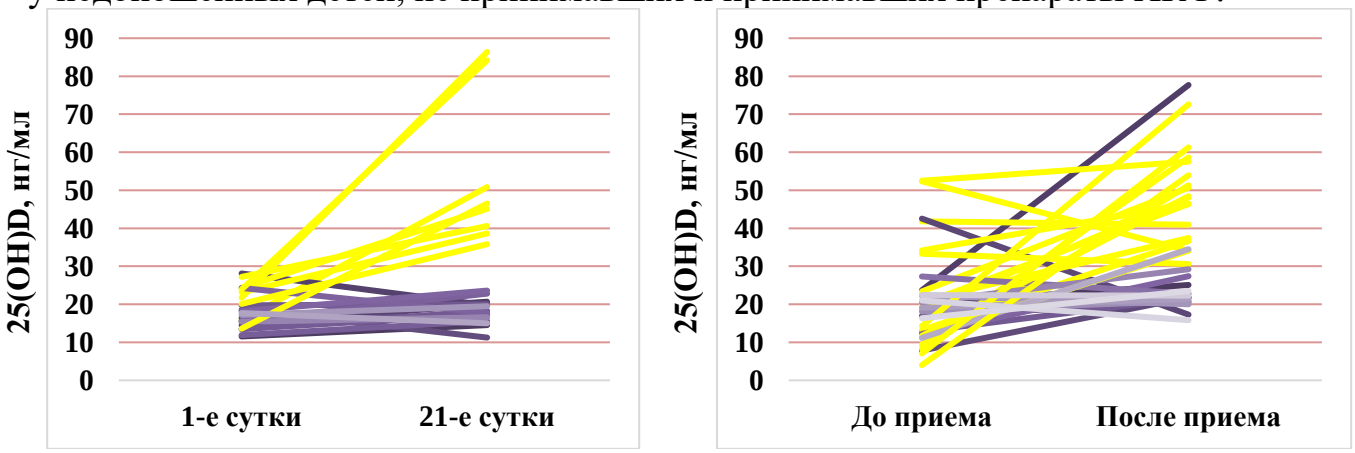


Рисунок 11 – Прирост концентрации кальцидиола в сыворотке крови у недоношенных новорождённых, не принимавших ХКФ (А) и на фоне трёхнедельного курса ХКФ в дозе 1000 МЕ/сут (Б)

В обоих случаях отмечается разнонаправленное движение кривых 25(OH)D, при этом в 84,8% (28 детей) случаев на фоне приёма ХКФ в дозе 1000 МЕ/сут на протяжении трёх недель отмечается повышение концентрации кальцидиола. Следует отметить, что 19 (57,6%) детей имели концентрацию витамина D более 30 нг/мл.

Проведён анализ динамики уровня провоспалительных цитокинов и LL-37 в сыворотке крови на фоне курса приёма ХКФ недоношенными детьми (таблица 2).

На фоне трёхнедельного курса приёма ХКФ вместе с увеличением концентрации 25(OH)D в сыворотке крови статистически значимо снижались показатели ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α в сыворотке крови (p=0,046, p=0,031, p=0,001 соответственно), также происходит закономерно статистически значимое увеличение LL-37 в сыворотке крови (p=0,001).

Таблица 2 – Динамика концентрации провоспалительных цитокинов и LL-37 в сыворотке крови на фоне дотации ХКФ у недоношенных детей

Лабораторные показатели	**Недоношенные дети, принимавшие препараты ХКФ**		**Недоношенные дети, не принимавшие препараты ХКФ**	
	1-е сутки, n = 33	**21-е сутки,** n = 33	**1-е сутки,** n = 24	**21-е сутки,** n =24
Кателицидин, нг/мл	0,08 [0,02; 0,17]	0,18** [0,11; 0,23]	0,09 [0,03; 0,2]	0,06 [0,04; 0,1]
ИЛ-1β, пг/мл	4,8 [2,3; 7,5]	3,1* [1,5; 5,6]	6,0 [1,0; 9,0]	7,3 [5,8; 8,5]
ИЛ-6, пг/мл	12,8 [7,9; 25,0]	9,1* [5,8; 14,1]	24,1 [10,1; 67,1]	11,4^ [5,4; 11,5]
ФНО-α, пг/мл	9,0 [7,2; 10,0]	6,6 ** [5,6; 8,3]	6,2 [6,0; 6,2]	7,1 [6,0; 10,3]

Примечание: * - p<0,05 при сравнении показателя с детьми до приема; ** - p<0,01 при сравнении показателя с детьми до приема; ^ - p<0,05 при сравнении показателя с детьми, не принимавшими (все показатели критерий Манна-Уитни)

Дотация 1000 МЕ/сут в 72,7% случаев приводит к снижению ИЛ-1β в сыворотке крови, в 84,8% – к снижению ИЛ-6 и в 90,9% – к снижению ФНО-α в сыворотке крови. Показатель LL-37 в сыворотке крови на фоне приёма ХКФ повышался в 78,8% случаев.

ВЫВОДЫ

1. Среди новорождённых детей от матерей с эндокринной патологией гиповитаминоз D диагностирован в 90,4% случаев, при этом дефицит выявлен у 67,7% детей, недостаточность витамина D – у 22,7%, а нормальная обеспеченность – лишь у 9,6% детей. Дети, появившиеся на свет от матерей с СД I типа, имели статистически значимо более низкую концентрацию витамина D в сыворотке крови в сравнении с детьми контрольной группы (p=0,002).
2. Новорождённые от матерей с эндокринной патологией, имели статистически значимо более высокий показатель ИЛ-1β в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой – 16,9 [4,6; 55,2] пг/мл и 5,1 [1,7; 27,7] пг/мл, соответственно (p=0,002). Концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови также была достоверно выше – 41,9 [14,3; 148,1] пг/мл и 16,1 [5,1; 49,5] пг/мл, соответственно (p=0,006).
3. Медиана 25(OH)D в сыворотке крови недоношенных детей с врождённой пневмонией статистически значимо ниже, чем у детей без инфекционного процесса (p=0,043); у умерших недоношенных – статистически значимо ниже, чем у детей без инфекции (p=0,011). Концентрация кателицидина в сыворотке крови недоношенных детей с врождённой пневмонией статистически значимо ниже чем у детей,

не имеющих инфекционного процесса (p=0,002). Установлена положительная корреляционная связь между концентрацией витамина D и кателицидина у недоношенных детей с летальным исходом инфекционно-воспалительного процесса (r=0,71, p=0,022).

4. У недоношенных новорождённых на фоне тяжёлого дефицита витамина D в первые сутки жизни в 100% случаев верифицирована гипокальциемия, при этом между концентрацией 25(OH)D и показателем общего Ca в сыворотке крови выявлена положительная корреляционная связь (r=0,609, p=0,001).

5. Приём недоношенными детьми холекальциферола в дозе 1000 МЕ/сут в течение трёх недель способствовал статистически значимому повышению концентрации 25(OH)D в сыворотке крови в 1,8 раза. В группе недоношенных, не принимавших препараты витамины D, динамика 25(OH)D незначительная. На фоне приёма недоношенными детьми холекальциферола происходит статистически значимое увеличение концентрации LL-37 и снижение концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

6. Безопасность дозировки 1000 МЕ/сут холекальциферола у недоношенных новорождённых детей подтверждена отсутствием клинически и лабораторно верифицированных случаев гипервитаминоза D и гиперкальциемии, включая детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью предотвращения у новорождённых детей дефицита витамина D, неонатальной гипокальциемии и для снижения риска инфекционно-воспалительных заболеваний беременным женщинам с эндокринной патологией показана антенатальная, а новорождённым – ранняя постнатальная профилактика гиповитаминоза D препаратами холекальциферола.

2. Недоношенным детям независимо от сезона рождения показан приём препаратов холекальциферола в эффективной и безопасной суточной дозе 1000 МЕ/сут на протяжении не менее трёх недель, позволяющий повысить концентрацию витамина D в сыворотке крови, а также позитивно влияющий на синтез антимикробных пептидов и снижающий исходно повышенную концентрацию провоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

3. Необходима скоординированная деятельность акушерско-гинекологической и неонатальной службы по максимально широкому внедрению на антенатальном и постнатальном этапах наблюдения за детьми основных положений «Междисциплинарного руководства по профилактике и лечению дефицита витамина D в прегравидарном периоде, во время беременности и после родов», а также Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей в Российской Федерации: современные подходы к коррекции».

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные данные о высокой частоте дефицита и недостаточности витамина D у новорождённых от матерей с эндокринной патологией, а также у недоношенных новорождённых, необходимость профилактики и коррекции гиповитаминоза D у этих категорий детей создают предпосылки для дальнейшей разработки темы в различных направлениях.

Важным и перспективным представляется анализ динамики показателей физического развития и статуса витамина D у детей, появившихся на свет от матерей с эндокринной патологией, на первом году жизни и в последующие возрастные интервалы.

Весьма перспективным и крайне важным с прогностической точки зрения является изучение взаимосвязи между показателями 25(OH)D, ПТГ, лабораторными показателями метаболитов и денситометрической картиной минеральной плотности костной ткани у новорождённых, прежде всего, у недоношенных детей.

Перспективным направлением является анализ инфекционной и неинфекционной заболеваемости в периоде новорождённости, на первом году жизни у детей в зависимости от статуса витамина D при рождении, а также у получавших его с рождения и у детей, профилактика гиповитаминоза D у которых не проводилась.

Интересным представляется анализ пролонгированного влияния приёма недоношенными новорождёнными профилактических доз холекальциферола на другие компоненты врождённого и адаптивного иммунитета.

Перспективным и важным является создание национального консенсуса, посвящённого профилактике и коррекции дефицита витамина D у новорождённых и недоношенных детей и последующее внедрение этих рекомендаций в практику неонатологической службы нашей страны.

РАБОТЫ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Роль эндокринной патологии матери в патогенезе нарушений внутриутробного и постнатального развития детей: современный взгляд в рамках концепции пищевого программирования (обзор литературы) / Л.Я. Климов, Р.А. Атанесян, Н.Е. Верисокина [и др.] // **Медицинский совет.** – 2018. – № 17. – С. 38–46.
2. Клинико-антропометрические и лабораторные показатели новорождённых от матерей с нарушениями метаболизма глюкозы / Л.Я. Климов, Л.С. Алавердян, Н.Е. Верисокина [и др.] // **Медицинский вестник Северного Кавказа.** – 2018. – Т. 13, № 2. – С. 359–363.
3. Взаимосвязь инфекционной заболеваемости и недостаточности витамина D: современное состояние проблемы / И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, А.Н. Касьянова, В.А. Курьянинова, С.В. Долбня, А.В. Горелов, М.В. Голубева, Л.В. Погорелова, А.В. Ягупова, А.В. Иванова, М.В. Стоян, Н.Е. Верисокина // **Инфекционные болезни.** – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 69–78.
4. Уровень паратгормона и его взаимосвязь с обеспеченностью витамином D в раннем детском возрасте / И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, А.Н. Касьянова, Н.Е. Верисокина [и др.] **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2018. – Т. 63, № 3. – С. 51-58.
5. Адипокины у детей, рожденных от матерей с ожирением / Л.Я. Климов, Н.Е. Верисокина, Л.С. Алавердян [и др.] // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 182.
6. Аллергия на холекальциферол: мифы и реальность (результаты общероссийских многоцентровых исследований) / И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, В.А. Курьянинова, С.В. Шанина, А.А. Дятлова, С.В. Долбня, А.Н. Касьянова, А.В. Ягупова, М.В. Стоян, Ф.М. Такушинова, Н.Е. Верисокина [и др.] // **Педиатрия.**

Consilium Medicum. – 2019. – № 1. – С. 21–28.

7. Modern conception about vitamin D immunotropic effects / I.N. Zakharova, L.Ya. Klimov A.N. Kasyanova V.A. Kur'yaninova, S.V. Dolbnya, A.V. Ivanova, M.V. Stoyan, D.V. Bobryshev, N.E. Verisokina, A.A. Alkhimidi// **Clinical Practice in Pediatrics**. – 2019. – Vol. 14, N 1. – P. 7–17.

8. Показатели витамина D и провоспалительных цитокинов у новорождённых с диабетической фетопатией / Н.Е. Верисокина, Л.Я. Климов, В.А. Курьянинова [и др.] // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2019. – Т. 64, № 4. – С. 188-189.

9. Уровень кальцидиола, интерлейкина-1β и интерлейкина-6 у детей, рождённых от матерей с нарушениями углеводного обмена / Н.Е. Верисокина, Л.Я. Климов, В.А. Курьянинова, Т.В. Железнякова, Р.А. Атанесян // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. – 2019. – Т. 64, № 4. – С. 188.

10. Витамин D и провоспалительные цитокины у новорожденных от матерей с эндокринной патологией / И.Н. Захарова, В.А. Курьянинова, Н.Е. Верисокина [и др.] // **Тихоокеанский медицинский журнал.** – 2019. – Т. 78, № 4. – С. 66–69.

11. Влияние витамина D на иммунный ответ организма / И.Н. Захарова, С.В. Мальцев, А.Л. Заплатников, Л.Я. Климов, А.Н. Пампура, В.А. Курьянинова, И.В. Бережная, Е.Д. Ждакаева, М.А. Симакова, А.Н. Цуцаева, С.В. Долбня, Н.Е. Верисокина [и др.] // **Педиатрия. Consilium Medicum.** – 2020. – № 2. – С. 29–37.

12. Витамин D, маловесные, рожденные раньше срока и доношенные новорождённые дети: время изменить парадигму / И.Н. Захарова, С.В. Мальцев, В.В. Зубков, В.А. Курьянинова, А.В. Дмитриев, С.И. Малявская, Л.И. Мальцева, Н.Е. Верисокина [и др.] **// РМЖ. Мать и дитя.** – 2020. – Т. 3, № 2. – С. 142–148.

13. Влияние витамина D на течение беременности и здоровье новорождённых и детей раннего возраста: современный взгляд на проблему / И.Н. Захарова, С.В. Мальцев, В.В. Зубков, В.А. Курьянинова, А.В. Дмитриев, Л.И. Мальцева, Н.Е. Верисокина [и др.] // **РМЖ. Мать и дитя.** – 2020. – Т. 3, № 3. – С. 174–181.

14. Витамин D и продукция дефензинов у детей раннего возраста / И.Н. Захарова, А.Н. Цуцаева, Л.Я. Климов, В.А. Курьянинова, С.В. Долбня, А.Л. Заплатников, Н.Е. Верисокина [и др.] // **Медицинский совет.** – 2020. – № 1. – С. 158–169.

15. Влияние комплаенса приёма холекальциферола на частоту респираторных инфекций у детей раннего возраста / И.Н. Захарова, А.Н. Цуцаева, В.А. Курьянинова, Л.Я. Климов, С.В. Долбня, А.Л. Заплатников, Н.Е. Верисокина [и др.] // **Медицинский совет.** – 2020. – № 18. – С. 142–150.

16. Внедрение национальной программы по профилактике и коррекции гиповитаминоза D у детей: первые результаты в группе раннего возраста / Захарова И.Н., Климов Л.Я., Ягупова А.В., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Цуцаева А.Н., Дятлова А.А., Верисокина Н.Е. [и др.] // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** – 2021. – Т. 100, № 1. – С. 67-74.

17. Hypovitaminosis D and osteopenia of preterm infants: risk factors and mechanisms of formation / L.Ya. Klimov, M.A. Petrosyan, N.E. Verisokina [et al.] // **Medical News of North Caucasus.** – 2021. – Vol. 16, Iss. 2. – P. 215–221.

18. Верисокина, Н.Е. Показатели витамина D и лептина у новорождённых, рождённых от матерей с эндокринопатиями / Н.Е. Верисокина, Л.С. Алавердян,

В.А. Курьянинова // Неделя науки–2018: материалы международного молодёжного форума, посвящённого 80-летнему юбилею Ставропольского государственного медицинского университета. – Ставрополь: СтГМУ, 2018. – С. 239–240.

19. Ожирение у женщин репродуктивного возраста: влияние на течение беременности, родов и здоровье новорождённых детей / А.В. Симонян, Н.Е. Верисокина, Р.А. Атанесян [и др.] // Вестник молодого учёного. – 2018. – № 4 (23). – С. 37–45.

20. Клинико-антропометрические данные, адипокины и уровень витамина D у детей, рождённых от матерей с ожирением / Н.Е. Верисокина, Л.С. Алавердян, В.А. Курьянинова [и др.] // Инновационные технологии в медицине детского возраста СКФО: материалы Северо-Кавказской научно-практической конференции с международным участием. – Ставрополь: СтГМУ, 2018. – С. 106–111.

21. Level of vitamin D and proinflammatory cytokines in children born from mothers with carbohydrate metabolism disorders / V.A. Kuryaninova, N.E. Verisokina, I.N. Zakharova [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2019. – Vol. 68, N S1. – P. 1220.

22. Vitamin D sufficiency and cytokines level in newborns born by mothers with obesity / V. Kuryaninova, N. Verisokina, I. Zakharova [et al.] // Archives of Disease in Childhood. – 2019. – Vol. 104, N S3. – P. A128–A129.

23. Верисокина, Н.Е. Уровень провоспалительных цитокинов и витамина D у детей, рождённых от матерей с ожирением / Н.Е. Верисокина // Неделя науки – 2019: материалы международного молодёжного научного форума. – Ставрополь: СтГМУ, 2019. – С. 371–373.

24. Мамеди, К.И. Показатели витамина D и антимикробного пептида кателицидина у недоношенных новорожденных / К.И. Мамеди, Н.Е. Верисокина // Неделя науки – 2020: материалы Международного молодёжного форума. – Ставрополь: СтГМУ, 2020. – С. 318–319.

25. Vitamin D and cathelicidin levels in preterm children with congenital pneumonia / N. Verisokina, V. Kuryaninova, I. Zakharova [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2021. – N 72. – P. 1128-1129.

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

25(OH)D – кальцидиол
LL-37 – человеческий кателицидин
АМП – антимикробные пептиды
ГСД – гестационный сахарный диабет
ДФ – диабетическая фетопатия
ИЛ – интерлейкины
МЕ – международные единицы
НМТ – низкая масса тела
ОЖ – ожирение
ОНМТ – очень низкая масса тела
СД – сахарный диабет
ХКФ – холекальциферол
ФНО-α – фактор некроза опухоли
ЭНМТ – экстремально низкая масса тела