Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Ставропольский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ВЕРИСОКИНА НАТАЛЬЯ ЕВГЕНЬЕВНА

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

3.1.21. Педиатрия

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Климов Леонид Яковлевич

Ставрополь – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 5

ГЛАВА 1. РОЛЬ ВИТАМИНА D В ФОРМИРОВАНИИ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЁННЫХ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 14

1.1. Влияние эндокринного статуса матери на антенатальное и постнатальное развитие детей 14

1.2. Роль витамина D в антенатальном развитии плода 23

1.3. Витамин D и его влияние на иммунный статус 30

1.4. Особенности статуса витамина D и иммунного ответа у детей от матерей с эндокринопатиями 41

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 50

2.1. Этическая экспертиза 50

2.2. Клинико-анамнестическая характеристика матерей и их новорождённых, опросные методы исследования 51

2.3. Характеристика сформированных групп 52

2.4. Характеристика опрошенных беременных женщин 54

2.5. Лабораторные методы исследования 55

2.6. Статистические методы исследования 58

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРЕЙ С ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ 60

3.1. Общая характеристика беременных женщин с эндокринопатиями 60

3.2. Состояние здоровья, течение беременности и родов у матерей с эндокринной патологией 62

3.3. Информированность беременных женщин о необходимости приёма препаратов и продуктов, обогащённых витамином D 67

ГЛАВА 4. ВИТАМИН D И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ У НОВОРОЖДЁННЫХ ДЕТЕЙ ОТ МАТЕРЕЙ С ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ 72

4.1. Характеристика группы новорождённых, появившихся на свет от женщин с эндокринопатиями 72

4.2. Течение раннего неонатального периода новорождённых 74

4.3. Клинико-лабораторная характеристика новорождённых с диабетической фетопатией 76

4.4. Обеспеченность витамином D новорождённых детей, родившихся от матерей с эндокринопатиями 78

4.5. Цитокиновый статус новорождённых детей от матерей с эндокринопатиями 85

ГЛАВА 5. ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D, ДИНАМИКА ПРОДУКЦИИ КАТЕЛИЦИДИНА И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ НА ФОНЕ ПРИЁМА НЕДОНОШЕННЫМИ ДЕТЬМИ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА 91

5.1. Состояние здоровья, течение беременности и родов у матерей 91

5.2. Характеристика и статус витамина D недоношенных детей 93

5.3. Взаимосвязь между обеспеченностью витамином D и продукцией кателицидина у недоношенных новорождённых 99

5.4. Динамика показателя витамина D у недоношенных новорождённых, получавших холекальциферол 104

5.5. Анализ показателей провоспалительных цитокинов и кателицидина у недоношенных новорождённых на фоне приёма холекальциферола 115

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 123

ВЫВОДЫ 133

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 135

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ 136

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ 137
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 138
ПРИЛОЖЕНИЯ 164

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Роль витамина D на протяжении всей жизни, начиная с антенатального периода, интенсивно анализируется во всем мире врачами и исследователями различных специальностей [8, 232]. Сегодня уделяется большое внимание изучению биологической роли кальцидиола в течении беременности, его кальциемическим и некальциемическим эффектам на созревание органов и тканей плода и новорождённого и формирование здоровья ребёнка [9, 102].

Дефицит витамина D признан пандемией с большим количеством негативных последствий для организма [118]. 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 [211].

Доказано, что кальцидиол оказывает влияние на функционирование иммунной системы [50, 88]. 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 [38, 88].

Новорождённые дети, в том числе, недоношенные, относятся к группе риска по возникновению недостаточности витамина D [203].

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 [19, 178].

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 [160].

Ожирение у беременных женщин встречается с частотой от 15,5% до 26,9% [144]. Одним из главных факторов риска ГСД у женщин детородного возраста является увеличение ИМТ в совокупности с другими факторами [101]. Известно, что повышение ИМТ на каждую единицу увеличивает риск развития ГСД на 0,92% [49, 193].

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 [72, 144].

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 [8, 101].

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 постанатального развития детей. В различных странах устновлена 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 [102, 213]. 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 [30].

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 низкий уровень 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 холекальциферола в течение трёх недель.

Теоретическая и практическая значимость

В ходе проведённого исследования получены данные о высокой частоте дефицита витамина D у новорождённых от матерей с эндокринной патологией, у недоношенных новорождённых и о 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 холекальциферола 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 «Педитрия: от науки к практике» (Краснодар, 2021).

Апробация диссертации состоялась на расширенном межкафедральном заседании сотрудников кафедр факультетской педиатрии, пропедевтики детских болезней, поликлинической педиатрии, иммунологии с курсом ДПО, эндокринологии и детской эндокринологии ИДПО, детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ставрополь, 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.

Диссертация выполнена в рамках государственного задания «Особенности обеспеченности витамином D и показателей адипокинов, ИФР-I у детей, рождённых от матерей с эндокринной патологией», номер государственной регистрации АААА-А19-119010900 225-4.

ГЛАВА 1. РОЛЬ ВИТАМИНА D В ФОРМИРОВАНИИ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЁННЫХ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Влияние эндокринного статуса матери на антенатальное и постнатальное развитие детей

Последние десятилетия во всём мире характеризуются значительным и повсеместным увеличением частоты патологии эндокринной системы, причем как аутоиммунного (сахарный диабет 1 типа), так и приобретённого (экзогенное ожирение) характера.

Ожирение у женщин репродуктивного возраста является существенной проблемой развитых стран, в том числе и России. Среди взрослого населения нашей страны ожирением страдает каждый пятый житель. Во время беременности частота встречаемости ожирения составляет 12,3–38% [41]. Женщины детородного возраста, имеющие избыточный вес или набирающие избыточную массу тела во время беременности, являются одним из факторов передачи «эпидемии» ожирения последующему поколению [4].

У женщин с ожирением увеличивается риск различных осложнений беременности: угроза прерывания беременности (32,5%), преждевременные (10,8%) и запоздалые (6,0%) роды, дисфункция матки (30,1%), родовой травматизм матери (45,7%), нарушение работы фетоплацентарного комплекса (60%), фетоплацентарная недостаточность (10,8%) [55, 99, 124, 160]. Осложнения, которые возникают во время беременности и в процессе родов, оказывают влияние не только на здоровье и состояние матери, но и на новорождённого. Типичными осложнениями для детей от матерей, беременность которых протекала на фоне ожирения, являются внутриутробная гипоксия (следствие нарушения функционирования фетоплацентарного комплекса), антенатальная гибель, асфиксия новорождённых, врождённые аномалии и пороки развития плода, травмы

ребёнка в процессе родов. Кроме этого, у женщин с избыточной массой тела заметно чаще появляются на свет крупные дети (вес более 4000 граммов) [18, 99, 144].

Неуклонный рост частоты ожирения привёл к появлению новых исследований, изучающих эпигенетическое воздействие данного заболевания матери на ребёнка [85]. Избыточный вес беременной женщины влияет на метаболический статус плода, что можно представить в виде «порочного круга»: повышенное питание и ожирение во время гестации приводят к увеличению концентации глюкозы и инсулина у ещё не родившегося ребёнка, как следствие, повышается синтез лептина и его выработка адипоцитами. В результате возникают гипергликемия, гиперинсулинемия, которые изменяют метаболический ответ нейронов гипоталамуса с формированием макросомии плода и новорождённого [124]. Новорождённые, появившиеся на свет от матерей с ОЖ, сразу после рождения получали глюкозу, и у них было отмечено повышение секреции инсулина в сравнении с младенцами из контрольной группы. Было показано, что инсулинорезистентность у детей от таких матерей возникает ещё внутриутробно [32].

Адипоциты жировой ткани обладают биохимической активностью и вырабатывают большое количество биологически активных веществ, названных адипокинами – «adipose derived hormones» [143]. Они реализуют иммуномодулирующие, регуляторные, провоспалительные, и другие функции [214]. Начиная с II триместра беременности и до конца второго года жизни ребёнка происходит закладка адипоцитов, на сегодняшний день известно, что размножение адипоцитов может длиться всю жизнь, обусловливая формирование ожирения на фоне постоянного увеличения массы тела [4]. Доказано, что ожирение отрицательно влияет на формирование мышечной ткани и кровеносных сосудов плода, эмбриональное развитие скелетной мускулатуры [187].

Мета-анализ исследований показал, что наличие ожирения у беременных женщин увеличивает риск гибели плода внутриутробно в 5 раз

[32, 178]. В частности, наличие ожирения у женщин является одной из причин возникновения дефектов нервной трубки плода [146]. Объясняется это низким содержанием бифидобактерий в кишечной микрофлоре, по некоторым данным, именно они вырабатывают фолиевую кислоту, а рост количества бифидобактерий коррелирует с увеличением концентрации фолатов [22, 126].

Collado M.C. и соавт. изучали состав кишечной микрофлоры у беременных женщин с ожирением и женщин с патологической прибавкой массы тела в течение беременности, количество бифидобактерий у них было снижено, а ИМТ коррелировал с высоким количеством Clostridium, Bacteroides Staphylococcus, их число увеличивалось к III триместру беременности [94].

Кроме того, наличие избыточной массы тела у беременных женщин сопровождается недостаточностью микронутриентов [143]. Причинами данного состояния являются недостаточный и несбалансированный рацион питания, ограниченное и/или низкое потребление нескольких микронутриентов в совокупности с высокой потребностью в них и секвестрацией жирорастворимых витаминов адипоцитами жировой ткани [4]. Дефицит микронутриентов (витамины B12, C, A, β-каротин и D, железо, цинк, йод, фолаты) обратнопропорционален ИМТ [18, 204, 154]. При низком содержании фолатов и йода особенно страдает развитие головного мозга плода [4].

Риск возникновения ГСД в 2-3 раза выше у женщин с ожирением и избыточной массой тела, чем у лиц, имеющих нормальный вес [162]. Инсулинорезистентность и сопровождающая её гиперинсулинемия во время беременности возникают в результате физиологических гормональных и метаболических изменений. Когда эндокринный аппарат поджелудочной железы не в состоянии справиться с диабетогенными условиями, у беременной женщины возникает ГСД [13].

Частота встречаемости данного заболевания в общей популяции колеблется от 1 до 30%. Распространённость ГСД в США варьирует от 1,1%

до 25,5%, в Азии – 5,1–11,5%, в Африке – 7,5–20,4%, в Европе – 3,8–7,8%, в России – 7–9% [12, 101, 156, 170, 171, 193].

Неадекватно компенсированный ГСД приводит к возникновению гипергликемии у плода, в результате чего в I триместре беременности возможно формирование пороков различных органов и систем (сердца, позвоночника, желудочно-кишечного тракта, спинного мозга) [48]. Гипергликемия во II триместре беременности приводит к гиперплазии и гиперфункции клеток поджелудочной железы плода с последующей гиперинсулинемией, приводящей к возникновению пороков развития ЦНС и гипогликемии у плода [155].

Часто встречающимися неонатальными осложнениями беременности от матерей с ГСД являются морфофункциональная незрелость, макросомия, ДФ, перинатальное поражение ЦНС, дезадаптация в раннем неонатальном периоде [10]. У новорождённых от матерей с ГСД на фоне ожирения чаще возникают гепатомегалия, синдром угнетения ЦНС, диабетическая кардиомиопатия [41].

Инсулиноподобные факторы роста (ИФР-1, ИФР-2) вместе с инсулином принимают участие в обеспечении генетически запрограммированных темпов внутриутробного роста. ИФР являются пептидами, которые имеют схожую с инсулином структуру [113]. На рост эмбриона в первые недели оказывает влияние ИФР-2, а ИФР-1 – на поздних сроках гестации и в постнатальном периоде [22].

Известно, что ИФР-1 не способен проникать через плаценту, но материнская система ИФР-1 косвенно влияет на рост плода. Показано, что соматомедин С повышает экспрессию в плаценте GLUT-1, что приводит к повышенному поступлению глюкозы к плоду, росту концентрации фетального ИФР-1 и, как следствие, активации роста плода [151, 155]. Несмотря на то, что ИФР-1 матери и плода – это две разного рода системы, адекватный рост плода зависит от взаимосвязанного повышения концентрации как ИФР-1 плода, так и матери [38, 72].

СД I типа встречается у беременных женщин с частотой от 3 до 12% [49]. Открытие инсулина в 1922 году решило проблему невынашивания беременности у женщин, имеющих данное заболевание. Уже в 1924 году 54% женщин с СД I типа имели благополучные исходы, а в 1974 году – более 90% [92].

Беременность, протекающая у женщин на фоне СД I типа, заметно повышает риск формирования осложнений у плода и новорождённого (рис. 1, 2).

Рисунок 1 – Влияние нарушения углеводного обмена матери на плод и новорождённого [195].

К числу наиболее значимых относятся внутриутробная гибель плода, недоношенность (вследствие самопроизвольных преждевременных родов), врождённые аномалии (весьма специфичным является синдром каудальной регрессии у новорождённых), асфиксия, РДС, макросомия, гипогликемия, гипербилирубинемия, гипокальциемия, полицитемия и гиперкоагуляция, гипертрофическая кардиомиопатия, пороки развития центральной нервной системы. Метаболический и гормональный дисбаланс в антенатальном,

интранатальном и постнатальном периодах, а также возникновение макросомии, играют важную роль в «программировании» ожирения и инсулинорезистентности у детей [54, 76, 127, 176].

Доказано, что неадекватная компенсации углеводного обмена у беременных с СД I типа в I триместре беременности увеличивает риск развития эмбриопатий, врождённых пороков развития, абортов [120]. Изменения, которые возникают в организме плода в ответ на воздействие гипергликемии матери, связаны с оксидативным стрессом, изменением метаболизма простагландина E2, гибелью клеток, гипоксией и эпигенетическими изменениями [130]. До 16-20 недель гестации гипергликемия женщины не приводит к повышению концентрации инсулина плода, так как выработка инсулина поджелудочной железой плода происходит в результате поступления аминокислот, а не глюкозы, но уже после 20-й недели беременности приводит к гипергликемии и гиперинсулинемии у плода, что способствует макросомии [177].

Концентрация глюкозы матери более 7,0 ммоль/л, даже в виде временного повышения, является одним из факторов, приводящих к формированию к макросомии, гипоксии плода, возникновению родовой травмы новорождённого, гипогликемии, РДС, полицитемии или тромбоцитопении новорождённых. Неадекватная компенсация СД I типа у женщины в конце беременности увеличивает риск гибели плода и асфиксии новорождённого [111, 140, 149, 157, 197].

Снижение переноса кислорода от матери к плоду объясняется несколькими причинами: высокое сродство к кислороду HbA1c матери, нарушение плацентарного кровотока, как следствие тяжёлых сосудистых осложнений СД, увеличение плацентарного метаболизма за счёт гипергликемии [197].

Хроническая гипоксия плода приводит, в свою очередь, к повышенному синтезу эритропоэтина и увеличивает частоту полицитемии. Закономерно, что увеличение количества эритроцитов в крови новорождённого является одной

из причин гипербилирубинемии [127]. Синдром задержки внутриутробного развития связан с сосудистыми осложнениями СД I типа у женщины, в результате недостаточного поступления питательных веществ к плоду [149].

Гипергликемия стимулирует у плода синтез ИФР-1 и ИПФР СБ3. Плод начинает отвечать на высокую концентрацию глюкозы в сыворотке крови с 20-й недели гестации, вскоре развивается гиперплазия β-клеток поджелудочной железы [230].

На фоне повышенной секреции инсулина плода увеличивается выработка белка и липогенез, что в совокупности с ИФР-1 и ИПФР СБ3 приводят к развитию макросомии. Неоднократная смена гипергликемии гипогликемией приводит к выработке у плода глюкокортикоидов и глюкагона, что проявляется гиперкортицизмом сразу после рождения [19, 33].

Диабетическая фетопатия чаще возникает у новорождённых от матерей с СД I типа (75%), чем от матерей с ГСД (25%). Наиболее частым симптомом для детей с ДФ является масса тела более 4000 граммов (макросомия), если беременность доношенная, или масса тела выше 90 перцентиля при недоношенной беременности с диспропорцией телосложения [196]. Макросомия наблюдается у 15–45% новорождённых от матерей с СД I типа, что в 3 раза чаще, чем у детей от матерей с нормальным показателем глюкозы [45, 230].

Новорождённые с ДФ имеют кушингоидный внешний вид (гиперкортицизм во внутриутробном периоде): чрезмерное развитие подкожной жировой клетчатки на туловище и лице, при этом размеры черепа кажутся маленькими, а руки и ноги короткими и тонкими, имеется холка, «лунообразное» лицо, густой волосяной покров на голове, лануго на ушных раковинах, плечах, спине [19]. Нередко при ДФ возникает гипогликемия, геморрагический синдром, обусловленный полицитемией, гипербилирубинемия, электролитные нарушения (гипомагниемия, гипокальциемия), гиперосмия, ацидоз [184]. Такие дети чаще всего имеют родовые травмы костной системы (переломы), внутренних органов, мягких

тканей (кожи, подкожной клетчатки), центральной и периферической нервной системы (повреждение спинного мозга, парезы и параличи), тяжёлую асфиксию [33].

У 5–10% новорождённых детей с ДФ развивается сердечная недостаточность, которая возникает в результате патологии лёгких и гипертрофического субаортального стеноза [127].

Гипергликемия матери может приводить к гипертрофической кардиомиопатии, которая чаще затрагивает межжелудочковую перегородку [33]. Диабетическая кардиомиопатия проявляется приглушенностью тонов, систолическим шумом, нарушением сердечного ритма, но может и не иметь клинических симптомов. Данное состояние может сохраняться до 6 месяцев жизни [176].

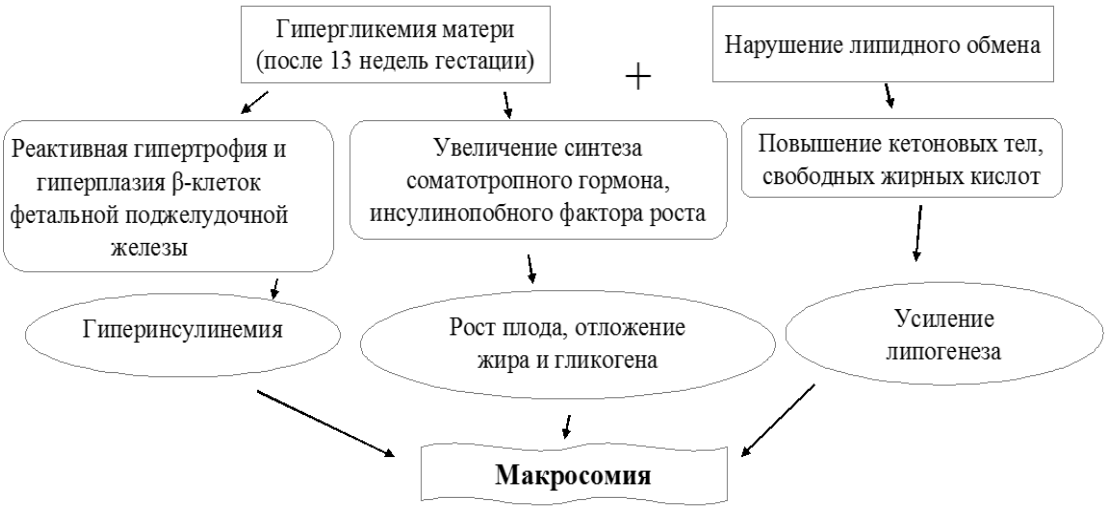


Рисунок 2 – Связь гипергликемии матери и макросомии плода [110].

Гипогликемия – концентрация глюкозы в крови новорождённого менее 2,6 ммоль/л независимо от суток жизни. У младенцев от матерей с СД I типа гипогликемия, как правило, наблюдается уже в течение первых часов после рождения, что обусловлено быстрым истощением депо гликогена [25, 19].

Проведённые исследования доказали, что между макросомией, увеличением концентрации С-пептида в сыворотке пуповинной крови и гипогликемией новорождённого существует корреляция [157]. После рождения концентрация инсулина в сыворотке крови ребёнка остается

высоким, а поступление глюкозы от матери прекращается. У детей от матерей с СД I типа приостанавливается глюконеогенез в ответ на гипогликемию, уменьшается всплеск глюкагона после родов и концентрация жирных кислот в крови [43, 61]. Усилить гипогликемию могут также острая гипоксия и полицитемия из-за повышенного расхода глюкозы [25].

РДС – расстройство дыхания в первые дни жизни, возникающее в результате незрелости лёгких и дефицита сурфактанта [36, 153]. Инсулин в большом количестве блокирует действие кортизола, который активизирует пневмоциты II типа, синтезирующие сурфактант [17].

Полицитемия – диагностируется при повышении венозного гематокрита более 0,65 или венозного гемоглобина 220 г/л и выше [36]. Причиной возникновения полицитемии является внутриутробная гипоксия плода, которая стимулирует эритропоэз. После рождения объём крови, циркулирующий у ребёнка, составляет 70 мл/кг, остальной объём остаётся в плаценте. Возникающая гипоксия изменяет сосудистое сопротивление и перераспределяет ОЦК между плацентой и плодом, в плаценте остается лишь 25% объёма крови, остальной объём поступает к плоду, вызывая увеличение ОЦК у ребёнка [157].

Гипербилирубинемия новорождённого – это повышение концентрации билирубина в сыворотке крови более 256 мкмоль/л у доношенных и более 171 мкмоль/л у недоношенных детей, при котором, как правило, не страдает общее состояние, кожные покровы имеют желтушное окрашивание, нет гепато- и спленомегалии [36, 130]. Данное состояние тесно взаимосвязано с полицитемией, а повышение риска формирования гипербилирубинемии у детей от матерей с эндокринной патологией рассматривается в единой патогенетической связи и является одним из осложнений течения раннего неонатального периода у новорождённых [17].

Гипокальциемия – это снижение показателя общего кальция менее 2,0 ммоль/л у доношенных и менее 1,55 ммоль/л у недоношенных новорождённых в сыворотке крови [36]. Употребление женщиной в III триместре

беременности большого количества глюкозы приводит к развитию гипокальциемии. У новорождённых, рождающихся от матерей с диабетом и нарушением толерантности к глюкозе, данное состояние возникает в результате стимуляции синтеза глюкагоноподобного пептида-1 и гастрина, приводящих к синтезу кальцитонина с последующим уменьшением концентрации кальция в сыворотке крови [153].

Тяжёлое течение СД I типа у матери приводит к незрелости органов и систем у ребёнка, в том числе и паращитовидных желез. В результате чего не происходит увеличение выработки ПТГ [19, 198]. Рекомендовано определять концентрацию кальция в крови новорождённых от матерей с СД I типа в первые сутки жизни [36].

Таким образом, очевидно, что течение и исходы беременности на фоне ожирения и нарушений углеводного обмена матери сопровождаются значительным количеством метаболических и эндокринных нарушений, приводящих к существенному повышению рисков для новорождённого. Влияние на состояние углеводного обмена матери, обеспеченность плода и новорождённого микронутриентами – направления, которые могут позволить предотвратить и/или снизить риск развития неблагоприятных исходов.

1.2. Роль витамина D в антенатальном развитии плода

С каждым днём появляется все больше научных исследований, касающихся некальциемических эффектов 25(OH)D, включая действие витамина D на организм плода [9, 145, 148, 186]. Доказано, что оптимальная концентрация кальцидиола необходима и матери, и плоду на всём протяжении гестации. Витамин D принимает участие в адекватной работе системы «мать—плацента—плод», в том числе, благоприятно влияет на развитие эмбриона, течение интранатального и неонатального периодов [191].

Новорождённые дети, в том числе младенцы, появившиеся на свет раньше срока, входят в группу риска по развитию дефицита 25(OH)D.

Концентрация кальцидиола в сыворотке крови у новорождённых при рождении составляет 50–80% от концентрации витамина D в материнской сыворотке, независимо от срока беременности (p=0,001) [216]. При этом доказано, что недостаточность 25(OH)D имеется более чем у половины беременных женщин, матерей и новорождённых во многих странах Европы, в том числе и в России [8, 44]. В проведённом в Австралии исследовании гиповитаминоз D наблюдался у 15% беременных, и вполне закономерно, что у 11% новорождённых, показатель витамина D в пуповинной крови был менее 11 нг/мл, что считается «критическим» значением, которое опасно для растущего младенца [186].

По имеющимся научным данным, концентрация витамина D в сыворотке крови менее 10 нг/мл с наибольшей частотой встречается у младенцев Дании (15%), Ирландии, Турции и Иране (50–64%), а менее 20 нг/мл – у детей из США и Дании (60%), Индии, Ирландии и Турции (около 90%) [8, 93, 216].

25(OH)D участвует в развитии и формировании плаценты. Эмбриональный орган начинает образовываться на 4-й неделе гестации. Именно с этого времени кальцидиол беременной женщины начинает попадать в организм плода и принимает участие в процессе формирования органов и систем, включая костную и иммунную системы [169]. При недостаточности витамина D формируются дефекты морфогенеза плаценты, сердца, глаз, которые могут вести к гибели эмбриона. К 12-й неделе гестации в почках беременной женщины, клетках покрова зародышевого комплекса, децидуальной ткани, плаценте увеличивается выработка метаболитов, что приводит к повышению концентрации кальцитриола (1,25(OH)2D) в 2-3 раза. В трофобласте и децидуальной ткани при экспрессии гена, который отвечает за синтез 1α-гидроксилазы, вырабатывается кальцитриол, причём максимальная экспрессия этого гена отмечена с 1-й по 27-ую недели беременности [9, 51].

Плацента является одной из первых экстраренальных тканей, которая может синтезировать 1,25$(OH)_2$D, но проникать через плацентарный барьер, а соответственно, и в организм плода, способен только кальцидиол (25(OH)D_3) [228].

В процессе беременности VDR и метаболиты, регулирующие метаболизм, экспрессируются в плаценте и децидуальной ткани матки, что подтверждает влияние на иммунную систему, участие в её функционировании на границе «мать—плод». Показатель VDBP в сыворотке крови увеличивается в процессе гестации с 46% до 103% [168].

О роли 25(OH)D как иммуномодулятора во время беременности стало известно более 50 лет назад, но на определённые механизмы обратили должное внимание лишь недавно [102]. С первых недель беременности трофобласт параллельно синтезирует и реагирует на действие витамина D, который местно выполняет противовоспалительную функцию и одновременно активизирует рост децидуальной ткани, которая важна для протекания нормальной беременности [7].

Витамин D проникает через плаценту, возможно, путём пассивного или облегчённого транспорта, затем в почках плода превращается в активную форму — 1,25$(OH)_2$D, что возможно с 24-й недели беременности. Известно, что главным источником фетального кальцитриола являются почки плода, этот факт был подтверждён результатами проведённого исследования – при отсутствии почек у плода, показатель 1,25$(OH)_2$D в плазме ниже, чем в группе сравнения, практически в 3 раза [26, 210, 152].

1,25$(OH)_2$D реализует биологическое действие витамина D путём связывания с VDR (рис. 3) [134]. VDR найдены в подавляющем большинстве клеток и тканей организма, причём во многих из них, в том числе в децидуальной оболочке плаценты и трофобласте, имеется и фермент CYP27B1, необходимый для выработки активной формы D-гормона – кальцитриола [118, 167, 169].

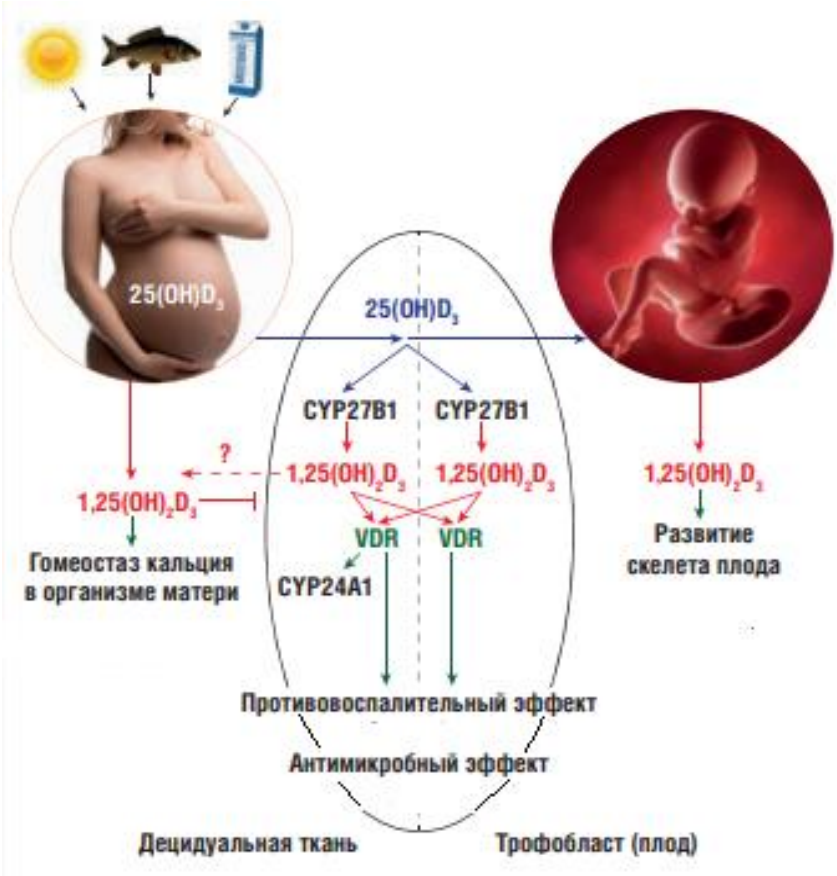


Рисунок 3 – Метаболизм и роль витамина D в системе «мать–плацента–плод» [152].

Показано, что $1,25(OH)_2D$ регулирует транскрипцию и функцию генов, принимающих участие в инвазии трофобласта, имплантации и образовании кровеносных сосудов [217]. Ряд работ свидетельствует о недостаточном превращении у недоношенных детей 25(OH)D в форму $24,25(OH)_2D$, что связано с незрелостью экспрессии 24-гидроксилазы CYP24A1 [51, 142, 183].

Вне зависимости от срока появления новорождённых на свет $1,25(OH)_2D$ активизируется в течение первых 24 часов жизни, в ответ на падение концентрации кальция и увеличение паратгормона в сыворотке крови. Активация синтеза кальцитриола связана с потребностью стимуляции всасывания Ca^{2+} в кишечнике вскоре после рождения [8, 109, 164].

Дефицит кальцидиола в крови связан не только с неблагоприятными исходами беременности, высоким уровнем заболеваний в неонатальном периоде и смертности, но и отрицательно влияет на постнатальное развитие

детей, больше всего это отмечено при концентрации 25(OH)D <20 нг/мл в сыворотке крови матери [34, 100].

Обзоры и мета-анализы подтверждают данные о том, что гиповитаминоз D у беременных женщин ассоциирован с неблагоприятными исходами развития плода и неонатального периода [217, 227].

У таких детей существенно повышен риск развития инфекционных заболеваний, ранней гипокальциемии, симптоматической гипокальциемии и судорог, метаболических сдвигов, гипербилирубинемии, врождённой катаракты, некротического энтероколита, бронхолёгочной дисплазии, нарушения процессов ранней адаптации [39, 56, 87, 165, 172, 181, 194, 217, 231]. Накапливаются доказательства того, что недостаточность 25(OH)D может привести к неоптимальному размеру и плотности костей после рождения, без рахита [8, 60].

Выявлена прямая корреляция между концентрацией витамина D в сыворотке крови матери и показателями формирования костной ткани новорождённого ребёнка (площадь поперечного сечения большеберцовой кости, длина бедренной кости, минеральный состав) [26].

Дефицит кальцидиола может проявляться клинически сразу после рождения, например, размягчением и/или истончением костей черепа, рахитическими изменениями костей. При концентрации кальцидиола менее 10 нг/мл у новорождённого могут обнаруживаться рентгенологические признаки остеопении [167].

Кроме того, была доказана связь между концентрацией кальцидиола в пуповинной крови недоношенных детей менее 12 нг/мл и нарушением респираторного статуса новорождённых, что выражалось в увеличении потребности в кислороде (p=0,008), респираторной терапии (p=0,01), поэтому дефицит витамина D может быть фактором риска развития РДСН. Недоношенные новорождённые с РДС имели более низкую концентрацию 25(OH)D, чем недоношенные младенцы без РДС. Стоит отметить, что только

7% недоношенных новорождённых имели адекватную концентрацию кальцидиола (более 30 нг/мл) [71, 98].

К настоящему времени известно, что статус витамина D может быть важным для формирования центральной нервной системы, развития когнитивных и психологических функций, может снизить риск расстройств аутистического спектра. Доказано, что при концентрации кальцидиола менее 10 нг/мл как в антенатальном, так и в раннем постнатальном периодах могут возникать дефекты речи, более позднее овладение устной речью, обмороки, эпилепсия, ряд заболеваний, при которых повреждается миелиновая оболочка нейронов [57, 114].

На 20–22-й нед. внутриутробного развития происходит образование VDR в нейронах и глиальной ткани головного мозга плода. В клетках нейроглии $1,25(OH)_2D$ активирует выработку нейротрофинов: GDNF (глиальный нейротрофический фактор), NGF (факторы роста нервов) и нейротрофина 3, которые относятся к одним из главных факторов нейропластичности. Вместе с генотипом, недостаточность витамина D во время гестации оказывает влияние на развитие синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Показана связь между недостаточной обеспеченностью 25(OH)D матери во время беременности и повышенным риском возникновения СДВГ у детей [23].

Дети, возраст которых был от 3 до 7 лет с СДВГ, в сыворотке пуповинной крови имели низкий показатель витамина по сравнению с младенцами без данной патологии [158, 114]. Концентрация кальцидиола в пуповинной крови коррелирует с физическим развитием детей в возрасте 1 года 6 месяцев, чем хуже обеспеченность витамином D при рождении, тем более выражена последующая задержка физического развития. Показательно, что при анализе антропометрических данных этих же детей в возрасте 9 лет была подтверждена корреляционная связь между показателем 25(OH)D женщины на поздних сроках гестации и снижением антропометрических данных у детей в младшем школьном возрасте [23].

Австралийские учёные обнаружили, что средний вес детей, чьи матери имели дефицит витамина D, при рождении был на 200 граммов ниже ($p<0,001$). Кроме того, мета-анализ с участием 463 женщин показал, что у женщин, принимавших витамин D на всём протяжении беременности, реже появляются на свет младенцы с весом менее 2500 граммов при рождении [89].

Проведённое в Египте исследование показало, что матери новорождённых детей с гипокальциемическими судорогами в 85% случаев имели показатель витамина D менее 10 нг/мл [24, 206]. При снижении концентрации 25(OH)D до тяжёлого дефицита, у новорождённых детей возникает симптоматическая гипокальциемия и гипокальциемические судороги, что было доказано в ходе российского исследования [8].

Дефицит витамина D в сыворотке крови беременной женщины является фактором риска развития гипербилирубинемии у ребёнка [213].

Недостаточная концентрация кальцидиола в организме приводит к реализации аллергических заболеваний. Считается, что дефицит витамина D у таких детей приводит к инфицированию кожи *Staphylococcus aureus*, ведь именно $1,25(OH)_2D$ с помощью VDR действует как активатор экспрессии гена кателицидина [52]. Известно, что дефицит 25(OH)D у детей связан с высоким риском развития бронхиальной астмы и её осложнений [52, 69].

У 85% новорождённых младенцев показатель метаболита витамина D составляет менее 20 нг/мл, иногда достигая и 10 нг/мл, а у детей в раннем неонатальном периоде не достигает 15 нг/мл. Во многих случаях выраженная недостаточность 25(OH)D встречается у глубоко недоношенных детей зимой по сравнению с летним периодом (8,1 [3,3–14,5] нг/мл и 17,9 [4,5–29,3] нг/мл соответственно, $p<0,05$) [40, 44].

Как было сказано ранее, показатель кальцидиола в пуповинной крови младенца зависит от такового в сыворотке матери независимо от срока гестации. Дефицит витамина D широко распространён среди беременных женщин, именно этим объясняется и наличие у большинства новорождённых дефицита 25(OH)D. Дополнительное назначение витамина D во время

беременности является одним из факторов, который позволяет повысить концентрацию кальцидиола в организме беременных женщин и, как следствие, новорождённых детей [214, 221, 223].

1.3. Витамин D и его влияние на иммунный статус

Результаты научных исследований подтверждают уникальность биологических свойств витамина D, что позволяет, в значительной степени, переосмыслить его физиологические функции в организме. В последние два десятилетия расширяются и детализируются представления о многообразных некальциемических эффектах витамина D, в том числе, понимание его роли в механизмах реакций врождённого и адаптивного иммунитета (рис. 4) [88].

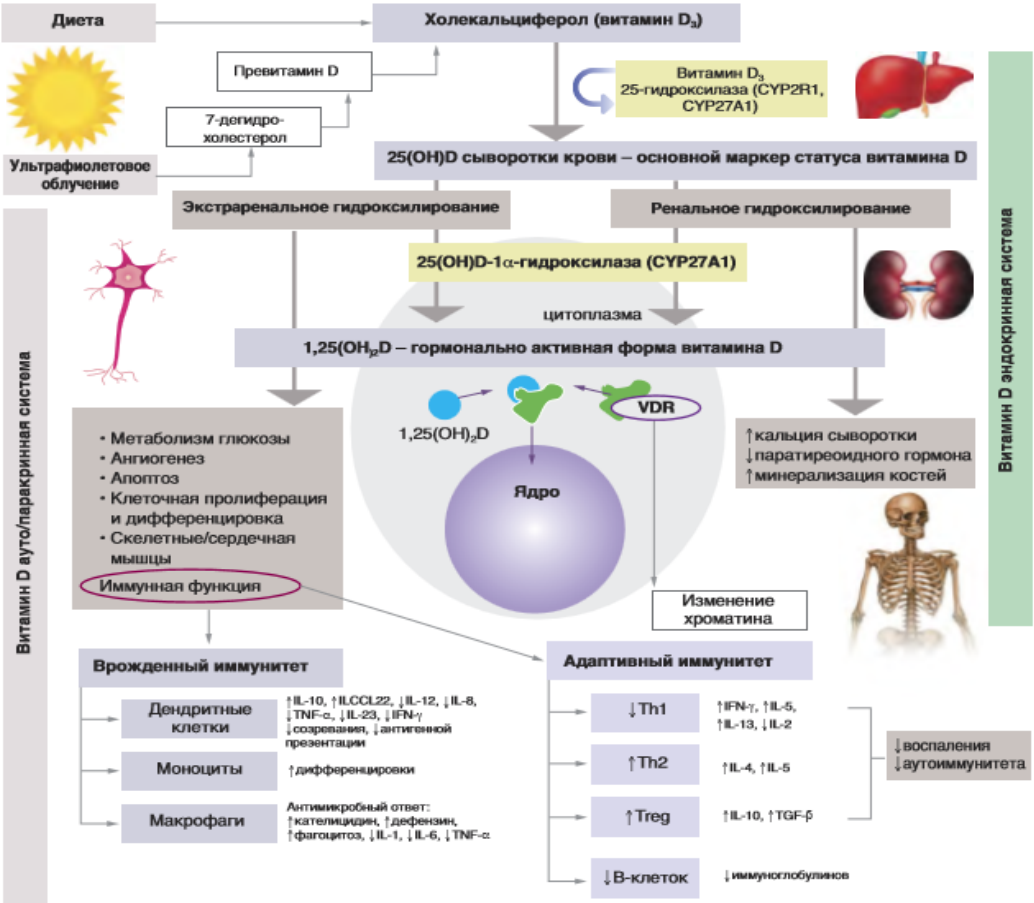


Рисунок 4 – Роль витамина D в организме человека [84].

Витамин D проходит два процесса гидроксилирования: в печени и в проксимальных извитых канальцах почек. С помощью специфических белков

семейства цитохромов P450 в клетках Купфера под влиянием CYP3A4, CYP2C9 и CYP2D6 холекальциферол трансформируется в первый промежуточный метаболит – 25-гидроксивитамин D – 25(OH)D, или кальцидиол [84]. Затем под действием CYP27B1, CYP24A1 и CYP93E1 в почках из промежуточного метаболита синтезируется кальцитриол [78].

Большинство клеток иммунной системы организма человека имеют VDR, с помощью которых осуществляется роль активных форм 25(OH)D в регуляции экспрессии генов биологически активных соединений (цитокинов, ферментов), играющих роль в патогенезе воспалительных и аутоиммунных заболеваний [11, 128].

Дендритные клетки – важнейшая в иммунной системе мишень для кальцитриола, являются антигенпрезентирующими клетками врождённого иммунитета, которые активируют лимфоциты путём презентации антигена [29].

Нейтрофильные гранулоциты являются клетками врождённого иммунитета, которые принимают активное участие в патогенезе инфекционных заболеваний с помощью фагоцитоза, дегрануляции и образования NETs (нейтрофильных внеклеточных ловушек) [188]. Нейтрофильные внеклеточные сети производят нити ДНК, обрамленные катионными белками и пептидами, которые вырабатываются путем деконденсации, увеличения хроматина и присоединения различных белков, в том числе пептидиларгининдеаминазы 4 (PDA4), нейтрофильной эластазы (NE), миелопероксидазы (MPO). Данные структуры могут фиксировать микроорганизмы, оказавшиеся внутри макроорганизма, в результате чего и получили такое название. На сегодняшний день NETs наряду с дегрануляцией и фагоцитозом воспринимаются как третий защитный антиинфекционный механизм нейтрофилов [202]. В ходе исследования доказано, что кальцитриол стимулировал выработку нейтрофильных ловушек. Кроме того, было замечено увеличение мРНК, TLR7 и концентрации ИФН-α вследствие

активации нейтрофилов под действием $1,25(OH)_2D$, что приводит к снижению распространения инфекционных патогенов [66].

Активные метаболиты витамина D путём подавления секреции ИЛ-12 и увеличения выработки ИЛ-10 снижают представление антигена, что сохраняет незрелый фенотип клеток иммунной системы и толерогенные свойства лимфоцитов [58].

Кроме того, $1,25(OH)_2D$ оказывает действие и на другие звенья врождённого иммунитета, например, способен активизировать продукцию антимикробных пептидов (АМП) кателицидина (LL-37) и дефензинов путём связи с VDR промоторной части генов, отвечающей за синтез определённых АМП, и с помощью прямой связи с TLR. Большое количество исследований демонстрирует разнообразный спектр действия АМП на грибы, вирусы и бактерии [1, 29, 64, 136].

Кальцитриол способен подавлять эффекты Th1- и активировать пролиферацию Th2-клеток. Наряду с этим, $1,25(OH)_2D$ стимулирует секрецию и высвобождение противовоспалительных цитокинов, подавляя при этом экспрессию провоспалительных цитокинов [38, 59, 107, 103].

CD8 уничтожают клетки, инфицированные вирусом, а также клетки, участвующие в провоспалительных процессах и аутоиммунитете. $1,25(OH)_2D$ способен увеличивать пролиферацию Т-киллеров без антигенной стимуляции [95]. Доказано, что 25(OH)D регулирует экспрессию ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-5 и ИФН-β [59, 188].

Инфекция верхних дыхательных путей чаще встречается в осеннее и зимнее время года, когда концентрация 25(OH)D в организме минимальна. Британский эпидемиолог R. Edgar Hope-Simpson ещё в 1981 году заметил, что сезон заболеваний респираторного тракта совпадает с периодом минимальной солнечной инсоляции, причём как в северном, так и в южном полушарии [75].

Витамин D подавляет деление Т-хелпер-лимфоцитов Th1- и Th0- посредством подавления ИЛ-2, ИФН-γ, ФНО-α и активизирует деление регуляторных Т-лимфоцитов (T-reg), упрощая синтез ИЛ-10 (рис. 5). В клетках

дыхательных путей кальцидиол способствует выработке ингибитора белка NF-kb, что активирует иммуномодулирующий эффект γ-интерферона [1, 64]. Доказано, что пациенты, находящиеся в стационаре в тяжёлом состоянии с инфекцией нижних дыхательных путей, имели показатель кальцидиола <20 нг/мл, соответствующий уровню дефицита витамина D [137].

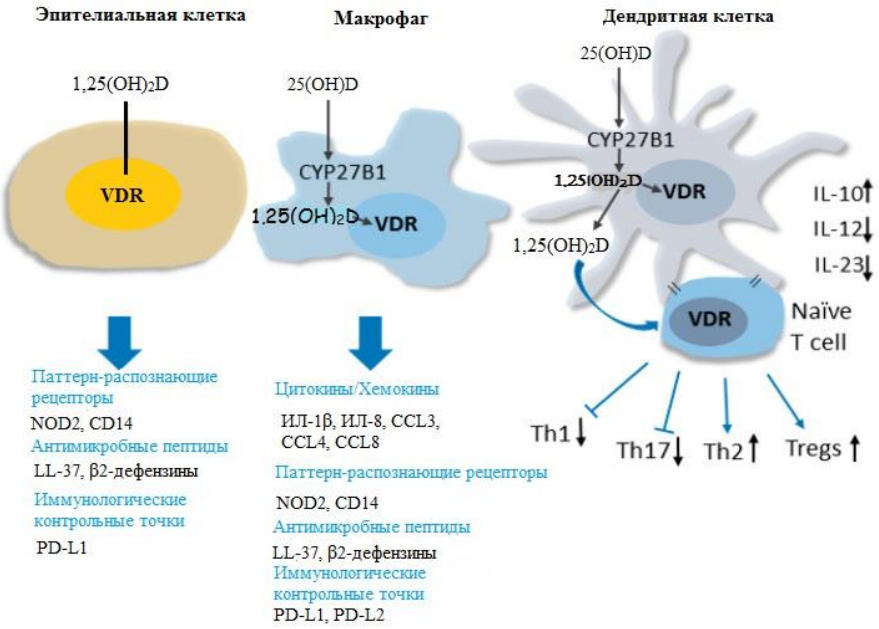


Рисунок 5 – Влияние активных метаболитов витамина D на клетки иммунной системы [139].

Анализ 25 рандомизированных контролируемых исследований (n = 10933), позволил сделать вывод, что приём витамина D приводит к снижению риска острых респираторных заболеваний, в среднем, на 12% (ОР 0,88, 95% ДИ 0,81–0,96, p<0,001) [225].

Советский педиатр, академик АМН СССР А.Ф. Тур подчёркивал, что туберкулёз и рахит взаимосвязаны [20]. Вскоре в исследованиях была показана низкая фагоцитарная активность макрофагов, коррелирующая с низким показателем витамина D у больных рахитом и туберкулёзом [6]. Витамин D повышает противомикробную активность макрофагов против *M. tuberculosis*. Микобактериальная активация TLR-2 приводила к увеличенной экспрессии VDR, что способствовало увеличению темпов конверсии кальцидиола в

$1,25(OH)_2D$ с последующей экспрессией LL-37 через образование комплекса с VDR и реализацию геномных эффектов [20, 74].

Выявлена обратная корреляция концентрации витамина D с частотой и риском развития некоторых аутоиммунных заболеваний, например, СД I типа, системной красной волчанки, гипертиреоза, язвенного колита, болезни Крона, переднего уевита, ревматоидного артрита, ревматической полимиалгии, псориаза [105, 179]. Положительное влияние оптимальной концентрации 25(OH)D на врождённый и адаптивный иммунитет способствует развитию высокоэффективной противоинфекционной защиты [1, 11, 29, 64, 66, 188, 202, 225].

В последние годы появляется всё больше исследований о роли кальцидиола в возникновении инфекций у новорождённых детей [63]. Известно, что 25(OH)D обладает иммунотропными эффектами. Витамин D стимулирует образование в макрофагах, нейтрофильных гранулоцитах, NK-клетках и эпителиальных клетках антимикробных пептидов (β1-, β2-дефензинов и LL-37), которые проявляют бактерицидную активность [50, 70]. Усиление внепочечной экспрессии фермента 1α-гидроксилазы обеспечивает выработку $1,25(OH)_2D$, который, связываясь с VDR, индуцирует выработку антимикробных пептидов [28].

Наличие кальцидиола стимулирует продукцию LL-37 при активации гетеродимера TLR1/2 липопептидом 19 кДа цитолеммой M. tuberculosis. Кроме того, витамин D стимулирует выработку АМП и при стимуляции TLR4 липополисахаридами, входящими в состав клеточной стенки грамотрицательных бактерий [185].

Известно, что $1,25(OH)_2D$ при активации TLR стимулирует экспрессию β-дефензинов и LL-37 не только в моноцитах, но и в клетках эпидермиса и нейтрофилах. Продукция АМП в данном случае сопровождается одновременным снижением выработки провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-12 и ФНО-α [195].

На продукцию АМП по-разному влияют Th1- и Th2-ассоциированные цитокины. Ведущими цитокинами, влияющими на TLR2/1-ассоциированную активацию экспрессии β-дефензинов и LL-37, являются γ-интерферон и ИЛ-4. В ответ на выработку γ-интерферона макрофаги человека продуцируют кальцитриол, а при адекватной экспрессии VDR происходит активация моноцитов и макрофагов. Превращение кальцидиола в активный метаболит кальцитриол происходит в результате активной работы TLR2/1 и γ-интерферона, которые увеличивают экспрессию гена 1α-гидроксилазы CYP27B1 в моноцитах, затем 1,25$(OH)_2$D, связываясь с VDR, стимулирует транскрипцию генов, кодирующих β-дефензины и LL-37 (DEFB4A и CAMP). ИЛ-4 в отличие от γ-интерферона активирует экспрессию гена CYP24A1, кодирующего фермент 24-гидроксилазу, что приводит к выработке неактивных метаболитов кальцидиола и ингибированию аутофагии [15, 28, 68].

VDR после активации способен образовывать гетеродимерные комплексы с несколькими типами рецепторов ретиноида (RXR) – RXRα, RXRβ, RXRγ. Взаимосвязь кальцитриола с гетеродимером VDR/RXR создает комплекс 1,25(OH)2D-VDR-RXR, который, взаимодействуя с положительными витамин-D-регуляторными элементами (VDRE), стимулирует выработку определенных протеинов, а также некоторых антимикробных пептидов [97].

Связь VDR с VDRE промотором генов DEF4A приводит к активации синтеза β2-дефензинов, а CAMP – к синтезу LL-37. Участок в начале гена DEFB4A, содержит один VDRE и два NF-kB регуляторных элемента, а промотор гена CAMP включает в себя три VDRE, но не имеет NF-kB регуляторных элементов [46]. VDRE в промоторной области гена CAMP найдено только у человека и шимпанзе и отсутствует у мышей и собак [28]. Мета-анализ клинических исследований показал, что VDRE в начальном участке гена CAMP появился как механизм, усиливающий неспецифическую систему антибактериальной защиты организма [15]. В процессе синтеза LL-37,

ассоциированного с рецепторами опознавания паттерна, участвует только один белок семейства протеинкиназ – p38 [201].

Несмотря на то, что большинство клеток организма имеют VDR, данные исследований показывают, что VDR-опосредованная выработка антимикробных пептидов не является универсальной, а зависит от множества внешних и внутренних факторов. VDR-опосредованный синтез АМП является специфическим для клеток эпидермиса, эпителия пищеварительного и респираторного трактов, трофобласта, миелоидных клеток (рис. 6) [83, 226, 232].

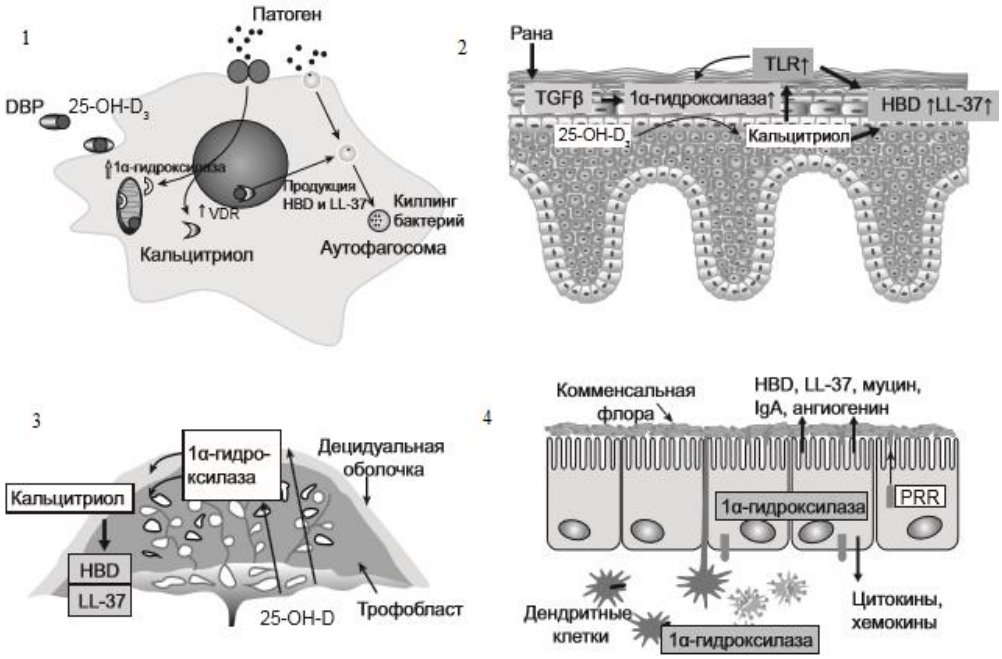


Рисунок 6 – Кальцидиол и продукция антимикробных пептидов: 1 – моноциты; 2 – кожа; 3 – плацента; 4 – слизистая оболочка ЖКТ [232].

Наличие в клетках трофобласта, плаценты, децидуальной оболочки VDR и 1а-гидроксилазы обеспечивает противомикробный эффект фетоплацентарного барьера [63]. Кателицидин, состоящий из 37 аминокислотных остатков, относится к семейству АМП [90]. На сегодняшний день известно только об одном идентифицированном человеческом кателицидине - hCAP18, выработка которого происходит в клетках эпидермиса, эпителия дыхательных путей, лимфоцитах [5]. С-концевой фрагмент hCAP18 обладает бактерицидной активностью в отношении

широкого спектра микробов, включая грамположительные и грамотрицательные бактерии, грибы, вирусы и простейших [2].

Выработка кателицидина увеличивается в ответ на наличие возбудителей инфекционных заболеваний. Основным действием LL-37 является «подрыв» микробных оболочек, в ходе этого оказывается лизирующее действие на бактерии, вирусы и грибы [121, 182]. Для нейтрофилов, Т-клеток и моноцитов кателицидин выступает в роли хемотаксического агента [42].

Выявлено, что LL-37 может оказывать влияние на продолжительность жизни клеток. hCAP18 действует как ингибитор регулируемого процесса программируемой клеточной гибели нейтрофилов человека путём изменения экспрессии MCL-1 протеина и подавления активации CASP3 [192]. Увеличение показателя LL-37 приводит к увеличению продолжительности жизни нейтрофилов, вследствие чего возможна более адекватная защита организма от инфекции [28].

Дефицит витамина D является одним из факторов снижения концентрации антимикробных пептидов, в результате чего увеличивается риск возникновения инфекционного процесса у новорождённых детей. В ряде рандомизированных контролируемых исследованиях было доказано, что дефицит кальцидиола достоверно повышает частоту развития неонатального сепсиса и инфекций органов дыхания [65, 67, 79, 125, 161, 189]. Противовоспалительные эффекты $25(OH)_2D$ особенно важны в плаценте, учитывая выраженную базальную экспрессию CYP27B1 и VDR в клетках данного органа [51].

Одним из неблагоприятных эффектов недостаточной концентрации витамина D во время гестации является высокий риск возникновения инфекций дыхательных путей у доношенных и недоношенных новорождённых (пневмония, бронхиолит) [189].

В ходе проведённого в Турции исследования, куда вошли 30 доношенных младенцев с инфекцией дыхательных путей, находящихся в

отделении реанимации и интенсивной терапии с рождения, и 30 здоровых новорождённых, выявлено, что показатель 25(OH)D у детей с инфекционным процессом был ниже, чем у детей без него – 29 нмоль/л и 43 нмоль/л соответственно [73]. Данный факт был подтвержден и в исследованиях, проведённых в Индии, Бангладеш, в Канаде [218, 212, 138].

Также доказано, что при снижении у здоровых младенцев концентрации витамина D в сыворотке пуповинной крови увеличивается риск возникновения эпизодов респираторно-синцитиальной вирусной инфекции в младенчестве [174].

С помощью электронной криомикроскопии показано, что прямое взаимодействие LL-37 с РС-вирусом приводит к повреждению суперкапсида, а именно, меняется конфигурация гликопротеинов вирусной оболочки, которые отвечают за прикрепление к чувствительным клеткам, проникновение в поражённую клетку генома вируса, участвуют в сборке и почковании дочерних вирионов. В результате этого вирус не способен проникать в клетку макроорганизма, соответственно, не происходит распространение инфекции [119].

LL-37 не только уменьшает вирусную нагрузку, но и снижает продукцию воспалительных цитокинов. Проведённый методом *in vivo* эксперимент показал, что кателицидин обладает антивоспалительным эффектом. Дозозависимо снижается выработка ИЛ-8, что не является проявлением повреждения нейтрофилов кателицидином [135].

Недостаточная концентрация кальцидиола рассматривается как один из факторов риска развития сепсиса. Считается, что за счёт повышения LL-37, который проявляет противомикробную активность в физиологических условиях, 25(OH)D уменьшает риск сепсиса. В общем доступе имеются большое количество исследований, в которых изучается корреляция между показателем кальцидиола у матери и новорождённого и риском возникновения сепсиса у новорождённых [161, 199].

Научные исследования, посвящённые изучению частоты возникновения сепсиса у новорождённых детей в зависимости от показателя 25(OH)D в сыворотке крови матери и её ребёнка, доказывают, что оптимальная концентрация кальцидиола предупреждает развитие данного заболевания у новорождённых детей [138, 212].

В период с ноября 2017 года по сентябрь 2018 года в отделении интенсивной терапии новорождённых госпиталя Бируни (Стамбул, Турция), проведено исследование, в которое вошли новорождённые дети с сепсисом (51 ребёнок) и здоровые дети (56 младенцев). Средняя концентрация витамина D у новорождённых – 12,4±8,5 нг/мл, матерей – 13,0±8,7 нг/мл. Между показателями витамина D матери и ребёнка была получена статистически значимая корреляция ($r=0,72$, $p<0,01$). Количество детей с концентрацией витамина D <20 нг/мл была статистически значимо больше в группе младенцев с сепсисом (n=31, 60,8%), чем в контрольной группе (n=30, 53,6%; $p=0,00$), что также соответствовало статистически значимо более низкой концентрации кальцидиола (11,0±5,5 нг/мл и 13,8±10,6 нг/мл соответственно ($p=0,012$) [161]. Данный факт был доказан в ряде исследований, проведённых в других странах [79, 175, 180].

Недостаточность витамина D в сыворотке крови беременной женщины относится к одним из факторов риска передачи ВИЧ-инфекции ребёнку, что подтверждается исследованием, проведенным в Танзании. Были обследовани 884 беременные женщины, а затем и их новорождённые. Концентрация материнского 25(OH)D ниже 32 нг/мл был связан с повышенным на 46% риском передачи ВИЧ от матери к плоду. В ходе последующего наблюдения показано, что эти дети имели на 61% более высокий риск смерти [209].

Исследование во Франции подтверждает данный факт: дефицит витамина D наблюдался чаще у младенцев с ВИЧ-инфекцией, чем у здоровых детей из группы контроля [205]. R. Rutstein и соавт. в США получили аналогичные результаты [215].

Плацента имеет способность выражать иммунный ответ матери в отношении плода, который направлен на создание и обеспечение необходимых условий для нормального развития плода, а также является одним из источников 25(OH)D, который обладает защитными свойствами в отношении инфекционных заболеваний неонатального периода [68]. Проводимые исследования, анализ литературных данных о связи между функцией плаценты и дефицитом кальцидиола показали, что витамин D может подавлять воспаление в плаценте активируя комплекс «VDR – ядерный фактор-kB» [220].

В последнее время обсуждается возможность дотации кальцидиола с рождения как доношенным, так и недоношенным, а также маловесным младенцам. Известно, что средняя концентрация 25(OH)D в сыворотке крови недоношенных новорождённых, принимавших 25(OH)D в дозе 800 МЕ/сут и принимавших 400 МЕ/сут составила 92,0±16,4 нг/мл и 57,0±17,2 нг/мл, соответственно ($p<0,001$) [173].

Эксперты ESPGHAN рекомендуют для недоношенных детей приём витамина D в дозировке 800–1000 МЕ/сут [70, 106, 232].

Не всегда рекомендуемые дозы позволяют достичь нормальной концентрации кальцидиола, необходимо учитывать исходный показатель в сыворотке крови. Например, в исследовании S.Y. Cho et al. показано, что дотация витамина D в дозе 800 МЕ/сут при исходной концентрации кальцидиола <10 нг/мл через 4 недели приёма не привела к концентрации 25(OH)D более 30 нг/мл даже у половины детей [89].

Убедительные доказательства свидетельствуют, что витамин D принимает участие в функционировании иммунной системы. 25(OH)D подавляет пролиферацию клеток, но активирует клеточную дифференциацию. Можно сделать вывод, что дотация витамина D позволит снизить частоту и тяжесть инфекционных заболеваний.

1.4. Особенности статуса витамина D и иммунного ответа у детей от матерей с эндокринопатиями

В открытом доступе имеются результаты исследований, которые показывают, что патогенетические механизмы ассоциированных с ожирением заболеваний взаимосвязаны с патологией в медиаторном звене воспаления. Имеющийся избыточный вес приводит к развитию «метавоспаления» – слабого хронического воспалительного ответа [162].

Жировая ткань в организме претерпевает постоянные количественные изменения, происходит это в результате повышения массы и положительного энергетического баланса, вместе с тем меняются и её функции: возникают физиологические изменения, гипоксия и хронический стресс, гипертрофия адипоцитов и, как следствие, - нарушение выработки адипокинов. Потеря чувствительности к инсулину происходит именно за счёт гипертрофии адипоцитов. Изменённые адипоциты секретируют ИЛ-6, ИЛ-8 - провоспалительные цитокины и лептин [129].

Жировая ткань по своему составу неоднородна и включает в себя белые кровяные клетки, кровеносные сосуды, предшественники адипоцитов (преадипоциты), нервные окончания. Всё это в совокупности называется «стромальная сосудистая фракция». Имеются данные о том, что ожирение имеет связь с наличием большого количества макрофагов в стромальной сосудистой фракции жировой ткани [91]. Наличие макрофагов объясняется нарушением функционирования жировой ткани и ростом концентрации свободных жирных кислот, наличием белков хемоаттрактанта-1 и интегрина α-4, которые вырабатываются адипоцитами, способствующих прикреплению макрофагов к эндотелиальной стенке и дальнейшему их прохождению через эндотелиальный барьер [141, 229]. Наличие нейтрофилов в жировой ткани объясняется действием другого хемоаттрактанта, LTB4 [80]. Макрофаги, мигрирующие в жировую ткань, дифференцируются в направлении, зависящем от объема жировой ткани и, следовательно, от концентрации

адипокинов, вырабатываемых в жировой ткани. Избыток жировой ткани связан с патологической М1-трансформацией (дифференцировкой) макрофагов. Классическая трансформация макрофагов М1 развивается под влиянием Т1-хелперов и интерферона-γ или бактериальных побочных продуктов. М1-макрофаги являются провоспалительными клетками, секретирующими ФНО-α и ИЛ-1β, они обладают огромным фагоцитарным и бактерицидным потенциалом [208]. Напротив, Th2-клетки секретируют ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 и способствуют трансформации макрофагов по пути М2. М2-макрофаги обладают противопаразитарным действием, способствуют репарации и ремоделированию тканей, а также секретируют противовоспалительный медиатор ИЛ-10 [163].

Т-хелперы 2-го типа продуцируют противовоспалительные интерлейкины ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-13, которые активируют трансформацию макрофагов М2. Трансформация макрофагов М2 всегда стимулируется Т-регуляторными клетками и эозинофилами и опосредуется ИЛ-4. М2-макрофаги секретируют другие противовоспалительные медиаторы, ИЛ-10, которые поддерживают чувствительность тканей к инсулину [80].

При ожирении, Т-хелперы 1-го типа стимулируют трансформацию М1-макрофагов интерфероном-γ; наблюдается также повышенное содержание других иммунных клеток, В-лимфоцитов, синтезирующих иммуноглобулин. В результате инсулинорезистентность сохраняется. Клетки CD8 способствуют накоплению макрофагов и усиливают экспрессию провоспалительных генов. М1-трансформированные провоспалительные макрофаги секретируют ФНО-α, ИЛ-1β и маркер CD11c [208].

Беременные женщины с избыточным весом имеют более высокие показатели воспалительных цитокинов в сравнении с женщинами без ожирения [3]. Ухудшение провоспалительного статуса также связано с повышенным поступлением жиров с пищей, когда сразу после еды возрастает концентрация цитокинов [37, 200].

Известно, что имеющийся при ожирении хронический воспалительный ответ связан с нарушением секреторной активности жировой ткани, в результате чего и возникает увеличение концентрации провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ФНО-α, при низкой концентрации адипонектина. Это может привести к нарушению работы эндотелиального слоя мелких артерий, инсулинорезистентности, атеросклерозу и изменению провоспалительного статуса [162]. В экспериментальном исследовании на животных показано, что при действии ИЛ-6 снижается чувствительность к инсулину, повышается концентрация лептина и тестостерона у самок, а при повышении концентрации ФНО-α – рост концентрации инсулина у самцов. Зафиксированное у самок в ответ на действие ИЛ-6 повышение концентрации тестостерона приводит к нарушению работы репродуктивной системы [32].

Провоспалительные цитокины обладают множеством эффектов, что объясняется подавлением плацентарного фермента 11β-HSD2 (11β-гидроксистероиддегидрогеназа 2 типа), который осуществляет превращение активного кортизола в кортизон [47]. Беременные женщины имеют концентрацию кортизола в 4 раза больше, чем их плод, 11β-HSD2 тормозит перенос кортизола от матери к плоду через плаценту [116]. В результате воздействия повышенных концентраций ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-6 активность этого фермента уменьшается на 25,2%, 24,8% и 22,7% соответственно, что приводит к повышению поступления кортизола к плоду, вследствие чего возникает внутриутробная задержка роста плода и органов [133].

Избыточный вес беременной женщины сопровождается повышенным синтезом провоспалительных цитокинов, что, в свою очередь, индуцирует эпигенетические модификации экспрессии белков, контролирующих образование адипоцитов. Также снижается выработка белков, принимающих участие в пролиферации мышечных клеток в мезенхимальных стромальных клетках плода, дающих внутриутробно сигнал для фиброгенеза, формирования мышечной ткани и жировых адипоцитов [18, 131].

Провоспалительный цитокин ФНО-α снижает активность фермента, расщепляющего триглицериды, увеличивает выработку белков острой фазы воспаления и оксидативный стресс; ИЛ-6 – подавляет действие инсулина и активирует клетки кровеносных сосудов, принимая участие таким образом, в системном воспалительном ответе [18, 108].

Жировая ткань является одним из мест в организме, выполняющих функцию запаса энергии, играющая роль в регуляции фосфорно-кальциевого обмена, выработке и хранении 25(OH)D и метаболизме половых стероидов [21, 27, 104, 132, 190].

Адипоциты жировой ткани вырабатывают большое количество гормонов, белков, цитокинов, наиболее изученными для организма являются ФНО-α, адипонектин, ИЛ-6, ингибитор активатора плазминогена-1, резистин [108].

ФНО-α является белком с молекулярной массой 26 кДа, способен проявлять своё действие через мембранные рецепторы, растворимые рецепторы ФНО-α I и II типа. Выработка белка увеличивается при избыточной массе и имеет положительную корреляцию с массой и инсулинорезистентностью [82].

ИЛ-6 определяется в крови в большей концентрации, чем ФНО-α, а его содержание более чем на 1/3 обеспечивается синтезом адипоцитами жировой ткани, при этом висцеральной жировой тканью секретируется в 3 раза больше данного цитокина, чем подкожной клетчаткой. ИЛ-6 обладает множеством патофизиологических эффектов, одним из которых является активация выработки С-реактивного белка [16].

Концентрации ИЛ-6, С-реактивного белка у новорождённых в крови от матерей с ожирением характеризуются более высокими значениями, чем у детей от матерей без ожирения [123].

Ассоциированная с ожирением инсулинорезистентность сопровождается повышенным концентрации провоспалительных цитокинов, таких как ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-1β [163]. Провоспалительные цитокины

активируют внутриклеточные воспалительные пути, что приводит к активации N-концевой киназы−1 (JNK1) и ингибированию каппа-B-киназы-β (IKK-β). Снижение чувствительности рецепторов к инсулину происходит в результате действия продуктов внутриклеточной активации цитокинов, тем самым приводя к инсулинорезистентности. Приведение в действие киназы при ожирении показывает, как взаимосвязаны в жировой ткани метаболические и иммунные процессы [208].

Повышенные концентрации ФНО-α и ИЛ-6 у беременных женщин с ГСД объясняются тем, что возникающая гипергликемия приводит к развитию метаболических нарушений, которые сопровождаются возникновением провоспалительного статуса и окислительного стресса [30]. С другой стороны, лептин увеличивает синтез ФНО и ИЛ-6 моноцитами и увеличивает продукцию хемокинов CC-лигандами [133]. Показано, что у женщин с ГСД плацентарная выработка лептина выше, чем у женщин, не имеющих патологии во время беременности [108]. В результате этого формируется порочный круг воспалительных процессов: повышенная концентрация инсулина при ГСД еще больше активирует выработку лептина, высокая концентрация которого усиливает воспаление [110].

Влияние витамина D на воспаление при ожирении складывается из следующих компонентов: In vitro 1,25(OH)2D ингибирует хроническое воспаление, возникающее у лиц с ожирением, подавляет активность провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, уменьшает воспалительную активность в адипоцитах и снижает воспаление в висцеральной жировой ткани, но не уменьшает в подкожной жировой ткани [31, 112, 117, 224].

У тучных людей снижается аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа, и она тесно связана с воспалением жировой ткани. Аденозинмонофосфат-активированная протеинкиназа усиливает выработку сиртуин 1 за счет увеличения соотношения NAD/NADH, уменьшает продукцию макрофагов жировой ткани и воспаление [86]. Пятилетнее

исследование у пациентов с избыточной массой тела и ожирением выявило снижение концентрации ФНО-α у лиц с нормальным содержанием витамина D [81]. В свою очередь, ФНО-α регулирует активность трех miRs (miR-146a, miR-150 и miR-155) в адипоцитах [209].

Витамин D оказывает противовоспалительное действие, опосредованное ингибированием сигнальных путей NF-kB и митоген-активированной протеинкиназы, снижением экспрессии Toll-подобных рецепторов. Последние представляют собой трансмембранные белки, запускающие классические каскадные реакции, приводящие к активации ФНО-α [62, 208]. Активный метаболит витамина D принимает участие в регуляции NF-kB, который является основным транскрипционным фактором ФНО-α; кроме этого он прекращает дифференцировку дендритных клеток и подавляет пролиферацию лимфоцитов [57].

In vitro 1,25$(OH)_2$D регулирует дифференцировку макрофагов, подавляет ИЛ-6 и повышает концентрацию мРНК-фактора, влияющего на трансформацию макрофагов [187].

Оказывая иммунорегуляторное действие, витамин D принимает участие в модуляции иммунного ответа в адипоцитах, изменяя уровень секреции адипокинов, подавляет выработку адипонектина [57, 96, 222].

Мета-анализ, в ходе которого пациентами с СД II типа, осуществлялся приём холекальциферола, показал связь между приёмом витамина D и системным воспалением, было доказано, что дотация холекальциферола помогает снизить активность воспаления; были также подтверждены данные, свидетельствующие о том, что достаточные концентрации витамина D способствуют снижению концентрации С-реактивного белка и ФНО-α, СОЭ и концентрации лептина [222].

Недостаточная концентрация кальцидиола у беременной женщины негативно сказывается на функционировании плаценты [115]. Женщины, страдающие ожирением во время беременности, имеют более высокий риск дефицита 25(OH)D, так как потребность в витамине имеет линейную

взависимость с количеством жировой ткани, а избыточная масса тела снижает биодоступность кальцидиола [51, 159].

Имеются данные о том, что жировая ткань нуждается в жирорастворимом витамине D, и во время гестации 25(OH)D расходуется из материнских запасов [159].

Оптимальная концентрация кальцидиола у лиц с СД оказывает влияние на метаболизм глюкозы и инсулина, а именно увеличивает чувствительность к инсулину и принимает участие в поддержании адекватной концентрации глюкозы [166]. В исследованиях *in vitro* показано, что $1,25(OH)_2D$ активирует в клетках Лангерганса поджелудочной железы синтез инсулина, подавляет резистентность к нему, которая возникает в результате действия свободных жирных кислот [203].

На мембранах β-клеток поджелудочной железы плода уже внутриутробно располагаются VDR, поэтому образующийся $1,25(OH)_2D$ способен подавлять выработку провоспалительных цитокинов в островках Лангерганса, что сопровождается снижением инсулинорезистентности [166].

Исследования показывают, что женщины с ожирением, ГСД и СД на протяжении всей беременности и после родов имеют статистически значимо более низкую концентрацию витамина D, в сравнении с женщинами без избыточной массы тела и нарушений углеводного обмена. Беременные женщины с СД I типа имеют отрицательную корреляционную связь с показателем кальцидиола и HbA1c, что подтверждает участие этого важнейшего микронутриента в регуляции гликемии [77, 203, 204, 147].

Так как концентрация 25(OH)D новорождённого ребёнка зависит от такового в сыворотке крови матери, то младенцы, появившиеся на свет от женщин с ожирением, ГСД и СД I типа, как правило, имеют дефицит витамина D [122, 211].

Очевидно, что патофизиологические механизмы формирования дефицита витамина D и иммунного дисбаланса, характерные для эндокринопатий матерей, в значительной степени отражаются на

формировании метаболического, цитокинового профиля и статуса витамина D у плода и новорождённого. Дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов на фоне формирования гиповитаминоза D является неблагоприятным фактором, объясняющим более высокую частоту и степень тяжести инфекционно-воспалительных заболеваний в периоде новорождённости у детей от матерей с эндокринопатиями.

Высокие показатели избыточной массы тела и ожирения, наблюдаемые во всем мире, а также недостаточность витамина D, являются тесно взаимосвязанными проблемами современной медицины, которые указывают на пандемию и оказывают пагубное воздействие на здоровье.

Избыточная масса тела приводит к накоплению жировой ткани, нарушению функции адипоцитов, развитию гипертрофии адипоцитов и изменению секреции адипокинов. Эти изменения приводят к миграции и трансформации макрофагов и развитию воспаления. В результате этого воспаления, повышается синтез провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-1β) и развивается инсулинорезистентность.

Витамин D оказывает модулирующее действие на экспрессию генов, ответственных за секрецию лептина и адипонектина. *In vitro* метаболиты 25(OH)D ингибируют хроническое иммунно-опосредованное воспаление, подавляя выработку провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-8. Длительное наблюдение за пациентами с ожирением, СД, получавшими витамин D, выявило снижение проявления воспаления, которое проявлялось подавлением активности ФНО-α. Прием 25(OH)D у пациентов с сахарным диабетом II типа способствует снижению концентрации С-реактивного белка, ФНО-α, СОЭ.

Несмотря на консенсус, достигнутый в отношении необходимости лечения недостаточности витамина D у пациентов с ожирением и СД, нет единой точки зрения относительно дозировки и продолжительности введения холекальциферола у беременных. В обзоре литературы представлены данные, которые позволяют сделать вывод о необходимости приема холекальциферола

во время беременности. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что прием 25(OH)D во время беременности снижает риск преждевременных родов, преэклампсии, низкого веса при рождении, неонатальных инфекционных заболеваний и т.д.

Имеющиеся в настоящее время данные о лечении недостаточности витамина D у детей и подростков не могут быть применимы к новорождённым детям, в том числе, рождённым раньше срока.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась на кафедре факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «СтГМУ» МЗ РФ. В исследование были включены новорождённые и недоношенные дети, появившиеся на свет в ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр» и ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр №1» в период с января 2017 года по февраль 2021 года. Объектом исследования стали 510 младенцев в неонатальном периоде, 173 беременные женщины, находящиеся в отделении патологии беременных ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр».

Таблица 1 – Группы обследованных новорождённых

Группа	**Количество**
Новорождённые от матерей с эндокринной патологией (срок гестации от 34 недель до 39 недель)	304
Недоношенные новорождённые	90
Недоношенные новорождённые, получавшие холекальциферол (1-е сутки и 21-е сутки)	33
Контрольная группа (срок гестации от 36 недель до 39 недель)	59
Недоношенные новорождённые, не получавшие холекальциферол (1-е сутки и 21-е сутки)	24

2.1. Этическая экспертиза

У матерей всех новорождённых, которые вошли в исследование, получено письменное информированное добровольное согласие на участие исследовании. Проводимые этапы диссертационного исследования соответствуют международным этическим нормам и законодательству РФ. Проводимое исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «СтГМУ» МЗ РФ.

2.2. Клинико-анамнестическая характеристика матерей и их новорождённых, опросные методы исследования

Все матери появившихся на свет младенцев ознакомились с информацией о проводимом исследовании и дали добровольное согласие. Для решения поставленных целей и задач обследование проводилось в паре «мать-новорождённый». Были разработаны анкеты для опроса беременных (приложение 1), а также индивидуальные регистрационные карты для матери и ребенка (приложение 2, 3). Для участия в исследовании формировались группы в соответствии с критериями включения и исключения.

Критерии включения в исследование:

- беременные женщины с эндокринной патологией (сахарный диабет I типа, гестационный сахарный диабет, ожирение различной степени);
- новорожденные от матерей с эндокринной патологией (сахарный диабет I типа, гестационный сахарный диабет, ожирение различной степени);
- новорождённые и недоношенные дети, которым назначался биохимический анализ крови в первые трое суток жизни;

Критерии исключения из исследования:

- беременность, индуцированная ЭКО;
- многоплодная беременность;
- синдром задержки внутриутробного развития различной степени;
- новорождённые двойни;
- тяжёлые врождённые аномалии;
- недоношенные новорождённые, получавшие холекальциферол, умершие до 21 суток;
- недоношенные новорождённые, не получавшие холекальциферол, умершие до 21 суток;

Индивидуальная карта женщины включала в себя следующие данные: возраст, срок гестации, способ родоразрешения, ИМТ, результаты

лабораторных методов исследования, течение беременности и родов, наличие хронических заболеваний, прием поливитаминов во время беременности. Регистрационная карта новорождённого – антропометрические данные при рождении, пол, результаты лабораторных методов исследования, течение неонатального периода.

Анкетирование беременных женщин, которые поступали в отделение патологии беременных (в период исследования), проводилось по разработанному опроснику, включающему возраст, количество беременностей и родов, срок беременности на момент анкетирования, течение беременности, пищевые пристрастия беременной женщины, прием витаминно-минеральных комплексов, наличие заболеваний эндокринной системы, образование (приложение 1).

2.3. Характеристика сформированных групп

Проводимое исследование включало в себя формирование различных групп. Первая группа – новорождённые от матерей с эндокринной патологией (таблица 2).

Таблица 2 – Количество новорождённых от женщин с эндокринопатиями с учётом различных вариантов формирования групп

Группа		**Количество**
Дети от матерей без эндокринопатий (контрольная группа)		59
Новорождённые от матерей с сахарным диабетом 1 типа (манифестация СД отмечалась с 6 до 27 лет)		48
Новорождённые от матерей с гестационным сахарным диабетом		45
Новорождённые от матерей с ожирением	I степени	105
	II степени	70
	III степени	39
Дети от матерей с гестационным сахарным диабетом на фоне ожирения		62
ВСЕГО		428

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%), а девочек – 59 (43,7%).

В таблице 3 представлено распределение детей второй группы по массе тела при рождении.

Третья группа – недоношенные новорождённые, получавшие холекальциферол в дозировке 1000 МЕ/сут с рождения на протяжении трёх недель и недоношенные новорождённые, не принимавшие препараты витамина D (рис. 7).

Таблица 3 – Распределение недоношенных новорождённых по массе тела при рождении

Группа с учётом массы тела при рождении	**Количество детей**	
	абс	**%**
ЭНМТ (от 500 до 1000 граммов)	21	15,6
ОНМТ (от 1001 до 1500 грамммов)	43	31,9
НМТ (от 1501 до 2500 граммов)	66	48,9
> 2500 граммов	5	3,6
Всего	135	100

На 1-е сутки жизни 57 недоношенным новорождённым было проведено определение 25(OH)D, LL-37, ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α в сыворотке крови, после чего были проанализированы полученные данные. Установлено, что медиана кальцидиола составила 19,1 [11,9;22,4] нг/мл, 26 (45,6%) новорождённых имели дефицит витамина D.

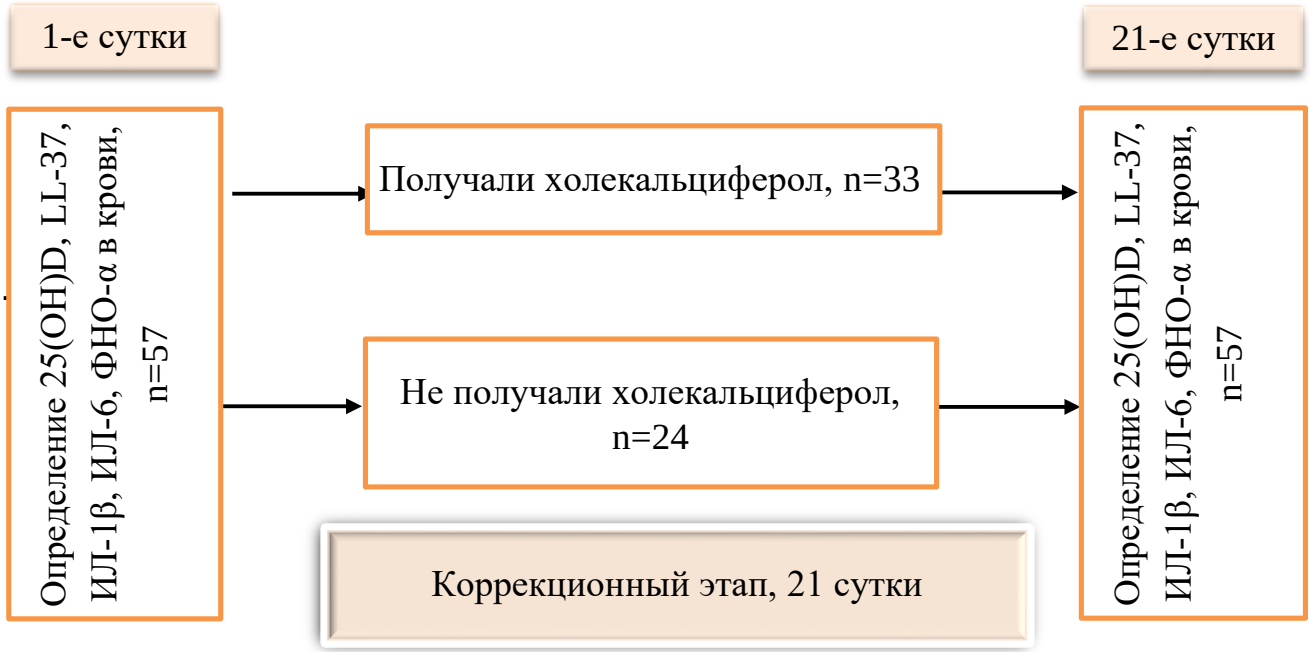


Рисунок 7 – Схема проведения дотации холекальциферолом у недоношенных новорождённых

Младенцы были разделены на 2 группы: 33 (57,9%) ребёнка, появившиеся на свет раньше срока, получали 1000 МЕ/сут холекальциферола 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.

2.4. Характеристика опрошенных беременных женщин

В период с января 2018 года по сентябрь 2019 года случайным образом было проведено анкетирование 173 беременных женщин, находящихся в отделении патологии беременных ГБУЗ СК «СККПЦ». Средний возраст опрошенных матерей составил 29,6±0,5 лет. Медиана срока гестации при госпитализации составила 38,0 [35,0;39,0] недель.

У 41 (28,6%) женщины была первая беременность, у 31 (21,7%) – вторая, у 32 (22,4%) – третья, у 39 (27,3%) – четвертая и более. Первые роды предстояли 62 (43,4%), вторые – 44 (30,7%), третьи – 23 (16,1%), четвертые и более – 14 (9,8%) женщинам.

Настоящая беременность, по мнению женщин, протекала без особенностей у 96 (67,1%), токсикоз был у 18(12,6%), угроза преждевременных родов – у 12 (8,4%), у ИЦН – 5 (3,5%), предлежание плаценты – у 3 (2,1%), гестационная артериальная гипертензия – у 3 (2,1%), анемия – у 2 (1,4%), отёки – у 2 (1,4%) женщин.

Регулярно в рационе питания присутствовали молочные продукты у 135 (94,4%), мясо – у 128 (89,5%), яйца – у 104 (72,7%), рыба – у 91 (63,6%) беременных.

В женской консультации врач акушер-гинеколог назначил поливитамины 119 (83,2%) беременным, 106 (74,1%) из них выполняли назначения врача. Специализированное питание для беременных было рекомендовано 40 (27,9%) женщинам, рекомендации соблюдали 35 (24,4%) беременные.

Из опрошенных лекарственные препараты витамина D не в составе витаминно-минеральных комплексов принимали только 11 (7,7%) женщин. О влиянии витаминно-минеральных комплексов на организм будущего ребенка известно было 106 (74,1%) женщинам.

Высшее образование имели 72 (50,3%), среднее профессиональное (среднее специальное) – 41 (28,7%), полное среднее – 30 (21,0%) беременные женщины.

2.5. Лабораторные методы исследования

Всем новорожденным и недоношенным детям, вошедшим в исследование, для определения концентрации кальцидиола, провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α), антимикробного

пептида кателицидина LL-37, проводили забор венозной крови в первые трое суток жизни (забор сыворотки осуществляли из пробирки с кровью (1,5-2 мл), которую забирали в отделениях физиологии или реанимации и интенсивной терапии новорождённых по назначению лечащего доктора в порядке обследования в стационаре для уточнения диагноза, подбора лечения и оценки его эффективности).

После 3-х недель в группе недоношенных новорождённых, проводили контрольное лабораторное обследование для оценки динамики концентрации 25(OH)D, провоспалительных цитокинов и LL-37 у детей на фоне приёма и отсутствия приёма холекальциферола (взятие сыворотки осуществляли из пробирки с кровью (1,5-2 мл), которую забирали по назначению лечащего доктора для контроля биохимического анализа).

Процедура взятия крови осуществлялась медицинскими сестрами или врачами отделений перинатальных центров с соблюдением мер асептики и антисептики из вены для биохимического анализа.

Взятие крови у новорождённых детей осуществляли до кормления в вакуумные системы VACUETTE® с красной крышкой, в которые в заводских условиях помещен активатор свертывания, сокращающий время свертывания и не влияющий на результаты исследования. Объем пробирки составлял 3 мл.

После забора крови медицинский персонал проводил аккуратное однократное переворачивание пробирки для более полного контакта крови с активатором свертывания, согласно официальной инструкции. В течение 20-30 минут пробирки с кровью находились в штативе, который располагался вертикально и неподвижно для завершения свертывания крови. Далее в лаборатории ГБУЗ СК «СККПЦ» г. Ставрополя на специальном аппарате проводилось центрифугирование со скоростью 5000 оборотов в минуту не менее 5 минут. По завершении процесса центрифугирования проводили распределение сыворотки крови по двум эппендорфам (не менее 0,2 мл) с маркировкой и последующей заморозкой. Сыворотку крови, предназначенную для исследования, хранили при температуре не менее -20°C. После

выполнения вышеописанного этапа, с соблюдением холодового режима, эппендорфы доставляли в централизованную лабораторию ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, расположенный по адресу: г. Ставрополь, ул. Советская, д. 13-15.

Определение содержания 25(OH)D в сыворотке крови у детей проводили методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием тест-систем производства Euroimmun (Германия).

Полученные данные концентрации витамина D оценивали согласно критериям, отраженным 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 (менее 25 нмоль/л) – тяжёлый дефицит витамина D;
- концентрация 25(OH)D сыворотки крови от 10 до 20 нг/мл (25–50 нмоль/л) – дефицит витамина D;
- концентрация 25(OH)D сыворотки крови от 20 до 30 нг/мл (50–75 нмоль/л) – недостаточность витамина D;
- адекватный уровень витамина D определяли как концентрацию 25(OH)D более 30 нг/ мл (более 75 нмоль/л);
- концентрация 25(OH)D с возможным проявлением токсичности – более 100 нг/л (более 250 нмоль/л);
- абсолютно токсичный уровень – концентрация 25(OH)D более 200 нг/мл (более 500 нмоль/л) [35].

Общий объём проведённых исследований представлен в таблице 4. Концентрации ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α в полученной сыворотке крови новорождённых детей определяли методом ИФА с использованием тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Для оценки концентрации ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α общепринятых норм нет (минимальная определяемая концентраця 0,5 пг/мл).

Таблица 4 – Общий объём проведённых исследований

Проведенные исследования	Общий объём
Сбор анамнеза	510
Анкетирование беременных женщин	173
Общий анализ крови	510
Глюкоза крови	510
Биохимия крови	510
Определение концентрации 25(OH)D	567
Определение концентрации ИЛ-1β	477
Определение концентрации ИЛ-6	477
Определение концентрации ФНО-α	171
Определение концентрации LL-37	204
Всего	**4109**

Определение концентрации антимикробного пептида кателицидина в полученной сыворотке крови, проводили методом ИФА с использованием тест-систем производства Hycult Biotech (Нидерланды). Для оценки концентрации LL-37 нет общепринятых референсных значений (минимальная определяемая концентраця 0,01 нг/мл).

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 «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр» и ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр №1» г. Ставрополя, где появились на свет младенцы.

2.6. Статистические методы исследования

Данные, которые были получены в ходе научного исследования, поэтапно фиксировали в электронные таблицы программы «Microsoft Excel 2019». С учётом созданных групп в процессе работы, в таблицы была внесена вся необходимая информация из анкет беременных и заполненных собственноручно регистрационных карт, результаты собственных

лабораторных данных. Последующий анализ и статистическая обработка полученных результатов проводились с использованием программ AtteStat STATISTICA 10.0.

При анализе непараметрических количественных значений использовалась медиана, 25-й и 75-й квартили (Me [Q1;Q3]). В случае работы с параметрическими количественными данными, рассчитывали средние арифметические величины (M) и ошибку средней арифметической величины (m).

Для анализа количественных данных, путём сравнения средних показателей двух исследуемых групп при нормальном распределении и равенстве дисперсий, применяли t-критерий Стьюдента. При ненормальном распределении сравниваемых показателей, наличии малых выборок в группе непараметрических количественных данных, был использован U-критерий Манна-Уитни и критерий Уилкоксона.

Для оценки статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей, при анализе таблиц сопряжённости применяли критерий Пирсона ($\chi 2$) с поправками для малых выборок. При наличии хотя бы одного показателя менее 4, использоваласи поправку Йейтса, а в случае наличия общего числа показателей 30, при этом хотя бы один из показателей был менее 4, применяли критерий Фишера.

Для оценки линейной связи количественных признаков, которая будет характеризовать зависимость одного показателя от другого, а также характеристики силы связи между ними, был использован коэффициент корреляции Пирсона (r).Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$ [14].

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРЕЙ С ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

3.1. Общая характеристика беременных женщин с эндокринопатиями

Состояние здоровья новорождённого ребёнка зависит от здоровья матери, например, известно, что чем выше возраст беременной, чем больше родов в анамнезе и т.п., тем чаще встречаются осложнения.

В таблице 5 представлена основная характеристика групп женщин с эндокринной патологией в сравнении с контрольной группой.

Таблица 5 – Характеристика женщин с эндокринной патологией

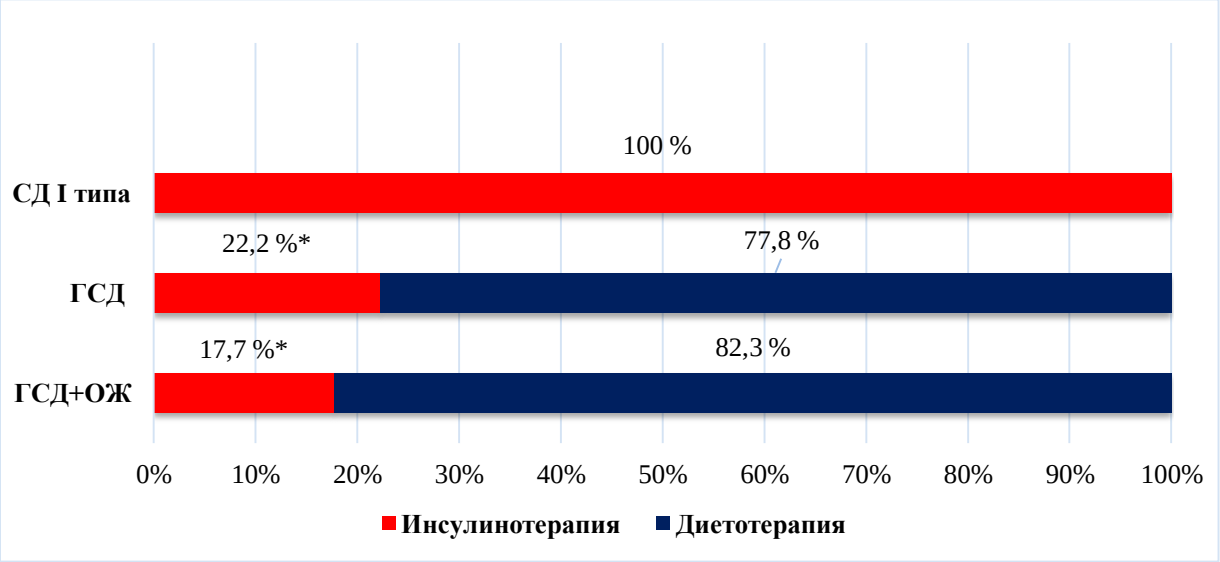
Показатель	**Контрольная группа,** n=59	**СД I типа,** n=48	**ГСД,** n=45	**ОЖ,** n=214	**ГСД+ОЖ,** n=62
Возраст, лет	29,2 ± 0,6	29,1 ± 0,7	31,4 ± 1,1*	31,5 ± 0,4*	32,9 ± 0,6*
Роды - первые - вторые - третьи - четвёртые и более	 19 (32,2%) 24 (40,7%) 14 (23,7%) 2 (3,4%)	 19 (39,5%) 22 (45,8%) 4 (8,3%) 3 (6,4%)	 16 (35,6%) 16 (35,6%) 11 (24,4%) 2 (4,4%)	 65 (30,4%) 72 (33,6%) 53 (24,8%) 24 (11,2%)	 15 (24,2%) 20 (32,2%) 18 (29,1%) 9 (14,5%)
ИМТ до наступления беременности, кг/м^2	22,5 [20,0;23,8]	24,2* [22,3;26,7]	23,9* [21,7;27,4]	35,0* [30,7;37,4]	35,3* [31,8;37,5]
Гликемия натощак, ммоль/л	4,6 [4,1;4,8]	7,4* [5,9;8,2]	5,1* [4,5;5,7]	4,7* [4,2;5,3]	5,6* [4,3;6,4]
Примечание: * - p<0,05 при сравнении с группой контроля (критерий Манна-Уитни)					

Известно, что с увеличением возраста женщины неуклонно растёт риск возникновения эндокринной патологии. Данный факт подтверждён в ходе проводимого исследования – средний возраст женщин с ГСД статистически значимо выше (p=0,022) возраста матерей из группы сравнения, статистически значимо выше возраст и у матерей с ОЖ (p=0,002) и ГСД на фоне ожирения (p=0,001) при сравнении с группой беременных без эндокринопатий.

Вполне закономерно, что женщины с эндокринопатиями уже до наступления беременности, имеют статистически значимо более высокие показатели ИМТ, чем беременные из группы сравнения (СД I типа (p=0,001), ГСД (p=0,001), ОЖ (p=0,001), ГСД на фоне ожирения (p=0,001)).

Анализ лабораторных данных, представленных в таблице 5, показывает, что уровень гликемии у женщин с СД I типа, ГСД, ОЖ и ГСД на фоне ожирения, статистически значимо выше, чем в контрольной группе (p=0,001), (p=0,001), (p=0,021) и (p=0,001), соответственно.

Адекватная терапия СД у беременной женщины является главным фактором, оказывающим влияние на состояние будущего ребёнка, течение раннего неонатального периода и его здоровья в дальнейшем (рис. 8).



* - p=0,001 - при сравнении показателя с группой СД I типа (критерий Хи-квадрат)

Рисунок 8 – Терапия СД у женщин во время беременности

Вполне закономерно, что на заместительной инсулинотерапии находились все 48 (100%) беременных женщин с СД I типа, с ГСД – 10 (22,2%), с ГСД на фоне ожирения – 11 (17,7%) женщин. Женщины с СД I типа чаще находились на инсулинотерапии, чем женщины с ГСД и с ГСД на фоне ожирения (p=0,001 и p=0,001, соответственно). Сравнительный анализ обеспеченности витамином D новорождённых от женщин с СД и с различными формами нарушений толерантности к глюкозе в зависимости от

различных вариантов лечения (заместительной инсулинотерапии или диетотерапии) будет представлен в главе 4.

3.2. Состояние здоровья, течение беременности и родов у матерей с эндокринной патологией

Как показано в обзоре литературы, эндокринопатии у женщин зачастую сопровождаются, а в периоде беременности практически в 100% случаев осложняются генитальной и экстрагенитальной патологией [54, 104, 138, 141, 184, 206]. На сегоняшний день известно о двух группах экстрагенитальной патологии, которые выделены условно – «значимые» и «малозначимые». Категории «значимые» уделяется особое внимание ввиду влияния на течение беременности, родов и дальнейший прогноз как для матери, так и для ребёнка. Анализ структуры экстрагенитальной патологии матерей представлен в таблице 6.

В ходе анализа была выявлена высокая частота экстрагенитальной патологии у матерей, имевших эндокринную патологию. Во всех исследуемых группах, в том числе в группе сравнения, на первом месте была патология сердечно-сосудистой системы.

У женщин с СД 1 типа в период беременности в 75% случаев имели патологию органов зрения. В структуре заболеваний органов зрения у 50,0% женщин имелась ангиопатия сетчатки. Кроме того, часто встречались заболевания почек и мочевыводящих путей – в 66,7% случаях. Патология мочевыделительной системы представлена следующими заболеваниями – нефропатия (29,2%), хронический пиелонефрит (16,6%), гидронефроз (10,4%).

Согласно полученным данным, беременные с ГСД в 53,3% случаев имели патологию сердечно-сосудистой системы, с наибольшей частотой встречались варикозная болезнь вен нижних конечностей (13,3%), вегетососудистая дистония (6,7%), пороки и аномалии сердца (11,1%).

Таблица 6 – Структура экстрагенитальной патологии среди женщин

Патология	**Контрольная группа,** n=59	**СД I типа,** n=48	**ГСД,** n=45	**ОЖ,** n=214	**ГСД+ОЖ,** n=62
	абс (%)	**абс (%)**	**абс (%)**	**абс (%)**	**абс (%)**
Заболевания сердечно-сосудистой системы:					
- артериальная гипертензия	1 (1,7)	6 (12,5)	3 (6,7)	68 (31,8)**	19 (30,6)**
- варикозная болезнь	4 (6,8)	3 (6,3)	6 (13,3)	47 (21,9)**	8 (12,9)
- вегетососудистая дистония	2 (34)	5 (10,4)	5 (11,1)	13 (6,1)	3 (4,8)
- нейроциркуляторная дистония	3 (5,1)	3 (6,3)	3 (6,7)	40 (18,7)*	3 (4,8)
- кардиомиопатия	-	4 (8,3)	1 (2,2)	17 (7,9)	6 (9,7)
- нарушения ритма	1 (1,7)	1 (2,1)	1 (2,2)	17 (7,9)	6 (9,7)
- пороки и аномалии сердца	1 (1,7)	4 (8,3)	5 (11,1)	12 (5,6)	6 (9,7)
Заболевания органов ЖКТ:					
-хронический гастрит	2 (3,4)	3 (6,3)	2 (4,4)	11 (5,1)	3 (4,8)
-желчнокаменная болезнь	-	2(4,2)	1 (2,2)	8 (3,7)	3 (4,8)
-хронический панкреатит	-	4 (8,3)	2 (4,4)	6 (2,8)	2 (3,2)
Заболевания органов дыхания:					
-бронхиальная астма	-	-	1 (2,2)	2 (1,0)	-
-хронический бронхит	-	-	4 (8,9)	6 (2,8)	1 (1,6)
Заболевания ЛОР-органов:					
- хронический тонзиллит	3 (5,1)	4 (8,3)	3 (6,7)	26 (12,1)	6 (9,7)
- хронический ринит	2 (3,4)	1 (2,1)	2 (4,4)	7 (3,3)	2 (3,2)
- хронический гайморит	4 (6,8)	-	-	2 (1,0)	1 (1,6)
Заболевания почек и мочевыводящих путей:					
- хронический пиелонефрит	2 (3,4)	8 (16,7)	3 (6,7)	31 (14,5)	14 (22,6)
- хронический цистит	1 (1,7)	2 (4,2)	2 (4,4)	2 (1,0)	2 (3,2)
- мочекаменная болезнь	1 (1,7)	1 (2,1)	1 (2,2)	6 (2,8)	1 (1,6)
- ХБП	-	5 (10,4)	2 (4,4)	4 (1,9)	-
- гидронефроз	-	2 (4,2)	1 (2,2)	2 (1,0)	2 (3,2)
- диабетическая нефропатия	-	14 (29,2)	2 (4,4)	-	-
Патология органа зрения:					
-миопия	7 (11,9)	12 (25,0)	11 (24,4)	46 (21,5)	7 (11,3)
-ангиопатия сетчатки	-	24 (50,0)	1 (2,2)	21 (9,8)	7 (11,3)
Заболевания эндокринной системы:					
- АИТ	-	11 (22,9)	3 (6,7)	45 (21,0)	5 (8,1)
- гипотиреоз	-	4 (8,3)	6 (13,3)	15 (7,0)	6 (9,7)
- эндемический зоб	2 (3,2)	3 (6,3)	6 (13,3)	22 (10,3)	6 (9,7)
Другие заболевания	11 (18,6)	31 (64,6)	17 (37,7)	72 (33,6)	24 (38,7)

Примечание: * - p<0,05 и ** - p<0,01 - при сравнении с группой контроля (все показатели критерий Пирсона)

У беременных с ОЖ на первом месте среди экстрагенитальной патологии также были заболевания сердечно-сосудистой системы – 100%.

Анализ патологии системы кровообращения в группе с ОЖ показал, что наиболее часто встречаются артериальная гипертензия (31,8%), что статистически значимо чаще в сравнении с контрольной группой (p=0,005), варикозная болезнь вен нижних конечностей (21,9%), что чаще, чем в группе сравнения (p=0,01), нейроциркуляторная дистония (18,7%), что статистически значимо в сравнении с контрольной группой (p=0,05).

Логично, что на втором месте в группе беременных женщин с ОЖ были заболевания эндокринной системы – у 38,3%, причём у 21,0% диагностирован аутоиммунный тиреоидит.

Женщины, у которых ГСД возник на фоне ожирения, в 82,3% случаев имели заболевания системы кровообращения, которые были представлены артериальной гипертензией (30,6%), что статистически значимо в сравнении с контрольной группой (p=0,01), варикозной болезнью вен нижних конечностей (12,4%), с одинаковой частотой встречались нарушения ритма (9,7%), кардиомиопатия (9,7%) и пороки и малые аномалии сердца (9,7%). Кроме того, с наибольшей частотой встречались заболевания почек и мочевыводящих путей – в 30,1% случаях, наиболее часто из патологии данной системы встречался хронический пиелонферит (22,6%).

На первом месте у беременных, вошедших в группу сравнения, были заболевания сердечно-сосудистой системы – 20,3%.

При межгрупповом сравнении экстрагенитальной патологии было получено, что женщины, страдающие ОЖ, чаще имели артериальную гипертензию, чем женщины с СД I типа и ГСД (p=0,01) и (p=0,01) соответственно; варикозную болезнь вен нижних конечностей, чем женщины из группы с СД I типа (p=0,01), ГСД (p=0,034) и ГСД на фоне ожирения (p=0,01); чаще страдали нейроциркуляторной дистонией, чем женщины, имеющие ГСД на фоне ожирения (p=0,01).

СД I типа, ГСД, ОЖ различной степени, а также ГСД на фоне ожирения заметно повышают риск развития патологии сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Повышенная нагрузка на данные системы, которая

возникает во время беременности, приводит к осложнениям как со стороны матери, так и плода, зачастую не завершающимся с окончанием гестации.

Кроме имеющейся до наступления беременности эндокринной патологии, в период гестации происходит неизбежное существенное изменение гормонального фона, усугубляются исходно существующие метаболические нарушения, растёт риск «гестационной» патологии.

Данные о гинекологической, акушерской патологии и патологии, возникшей во время беременности, у матерей, чьи дети включены в исследование, представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Структура гинекологической, акушерской патологии и патологии, возникшей во время беременности, у женщин с эндокринной патологией

Патология	**Контрольная группа,** n =59	**СД I типа,** n=48	**ГСД,** n=45	**ОЖ,** n=214	**ГСД+ОЖ,** n=62
	абс (%)	**абс (%)**	**абс (%)**	**абс (%)**	**абс (%)**
ОАГА	16 (27,1)	4 (8,3)	12 (26,7)	59 (27,6)	23 (37,1)
Плацентарная недостаточность	17 (28,8)	25 (52,1)	23 (51,1)	123 ** (57,4)	33 (53,2)
Угроза прерывания беременности, преждевременных родов	26 (44,0)	28 (58,3)	20 (44,4)	80 (37,3)	17 (27,4)
Токсикоз различной степени тяжести	13 (22,0)	6 (12,5)	7 (15,6)	32 (15,0)	20 (32,3)
Инфекционный процесс	24 (40,7)	25 (52,1)	14 (31,1)	88 (41,1)	22 (35,5)
Преэклампсия	1 (1,7)	7 (14,6)	1 (2,2)	33* (15,4)	4 (6,5)
Анемия	30 (50,8)	26 (54,2)	12 (26,7)	80 (37,3)	24 (38,7)
Многоводие/ маловодие	8 (13,6)/ 2 (3,4)	18* (37,5) /-	11 (24,4)/ -	34 (15,9)/ 7 (3,3)	14 (22,6)/ 2 (3,2)
Отёки беременных	-	4 (8,3)	1 (2,2)	19 (8,9)	9 (14,5)
Миома тела матки	2 (3,4)	1 (2,1)	7 (15,6)	16 (7,5)	6 (9,7)
Дородовое излитие околоплодных вод	15 (25,4)	10 (20,8)	12 (26,7)	37 (17,3)	17 (27,4)
Родовой травматизм матери	8 (13,6)	12 (25,0)	6 (13,3)	36 (16,8)	5 (8,1)

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

Данные, представленные в таблице 7, свидетельствуют о высокой частоте патологии, возникшей во время беременности.

Беременные женщины с СД I типа в 58,3% случаев имели угрозу прерывания беременности и (или) угрозу преждевременных родов, в 54,2% – анемии, которые возникали в период гестации, в 52,1% – инфекционный процесс и плацентарную недостаточность. У данной группы женщин, статистически значимо чаще, чем в группе сравнения, встречалось многоводие (p=0,025). В группе женщин с ГСД на первом месте по частоте встречаемости была плацентарная недостаточность – 51,1%, на втором – угроза прерывания беременности и (или) угроза преждевременных родов – 44,4%, на третьем – инфекционный процесс – 31,1%.

Более половины беременных женщин с ОЖ имели плацентарную недостаточность – 57,4%, в данной группе женщин также часто встречался инфекционный процесс – 41,1%, угроза прерывания беременности и (или) угроза преждевременных родов, анемия встречались с одинаковой частотой и являются одними из распространенных патологий у женщин – 37,3% случаев. В данной группе статистически значимо чаще, чем в группе сравнения, встречалась плацентарная недостаточность (p=0,01) и преэклампсия (p=0,042).

Группа женщин с ГСД на фоне ожирения, имела плацентарную недостаточность – 53,2%, также с высокой частотой встречалась анемия, которая возникла в период гестации – у 38,7%, а ОАГА - у 37,1% женщин.

Беременные женщины, которые составили контрольную группу, в 50,8% случаев имели диагноз анемия, в 44,0% – угроза прерывания беременности и (или) угроза преждевременных родов, в 40,7% – инфекционный процесс.

При межгрупповом сравнении патологии, возникшей во время беременности и родов, получили, что женщины, страдающие ОЖ, чаще женщин с СД I типа (p=0,026) и с ГСД на фоне ожирения (p=0,032) имели преэклампсию; чаще, чем женщины с ГСД и с ГСД на фоне ожирения, имели многоводие (p=0,046) и (p=0,024), соответственно.

Анемия и плацентарная недостаточность, которые диагностированы у большинства беременных с эндокринной патологией, могут указывать на снижение резервов женского организма в периоде гестации.

3.3. Информированность беременных женщин о необходимости приёма препаратов и продуктов, обогащённых витамином D

Одним из способов профилактики дефицита витамина D в постнатальном периоде, является приём беременной женщиной витаминно-минеральных комплексов и 25(OH)D на всём протяжении беременности (рис. 9).

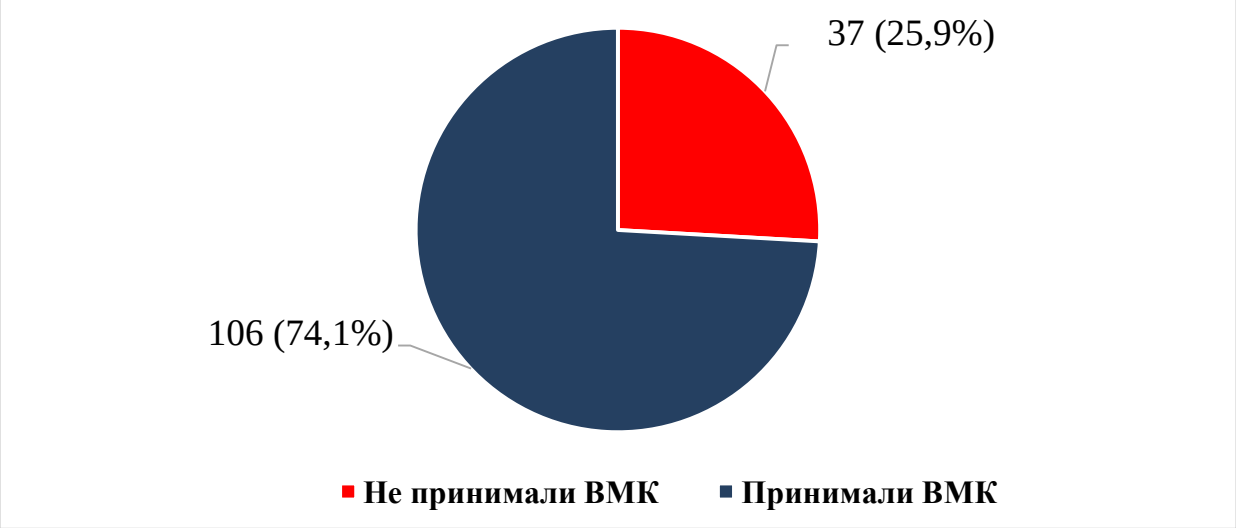


Рисунок 9 – Приём женщинами ВМК во время беременности

В ходе проведённого анкетирования беременных, дети которых включены в исследование, выяснено, что 106 (74,1%) женщин принимали поливитамины на всём протяжении беременности, стоит отметить, что 11 (10,4%) женщин дополнительно принимали препараты витамина D.

Среди 173 матерей, поливитамины были назначены 129 (74,6%) беременным врачом гинекологом женской консультации, но рекомендациии выполняли лишь 111 (86,0%) беременных. Полученные данные в ходе проведённого анкетирования беременных с учётом эндокринной патологии, представлены в таблице 8. Как показали данные анкетирования,

представленные в таблице 8, средний возраст женщин в группах с СД I типа, ГСД и ОЖ, практически не отличался, но в группе женщин с ГСД на фоне ожирения, был выше.

Таблица 8 – Результаты анкетирования беременных с учётом эндокринной патологии

Показатель	**Контрольная группа,** n=30	**СД I типа,** n=31	**ГСД,** n=38	**ОЖ,** n=46	**ГСД+ОЖ,** n=28
Возраст, лет	28,4 ± 0,7	28,0 ± 1,1	29,2 ± 0,8	29,2 ± 0,9	32,8 ± 1,0
Беременность - 1-я - 2-я - 3-я - 4-я и более	 14 (46,7%) 12 (40,0%) 4 (13,3%) -	 8 (25,8%) 4 (12,9%) 5 (16,2%) 14 (45,1%)	 14 (36,8%) 7 (18,4%) 8 (21,1%) 9 (23,7%)	 11 (23,9%) 10 (21,8%) 13 (28,2%) 12 (26,1%)	 8 (28,6%) 10 (35,7%) 6 (21,4%) 4 (14,3%)
Роды - первые - вторые - третьи - четвёртые и более	 24 (80,0%) 6 (20,0%) - -	 12 (38,7%) 12 (38,7%) 4 (12,9%) 3 (9,7%)	 16 (42,1%) 8 (21,1%) 6 (15,7%) 8 (21,1%)	 20 (43,4%) 10 (21,7%) 13 (28,3%) 3 (6,5%)	 14 (50,0%) 14 (50,0%) - -
Образование - высшее - среднее -среднее специальное	 21 (70,0%) 9 (30,0%) -	 13 (41,9%) 8 (25,8%) 10 (32,3%)	 18 (47,4%) 6 (15,8%) 14 (36,8%)	 22 (47,8%) 12 (26,1%) 12 (26,1%)	 19 (67,9%) 4 (14,3%) 5 (17,8%)
ВМК - принимали - не принимали	15 (30,0%) 15 (30,0%)	21 (67,7%) 10 (32,3%)	32 (84,2%) 6 (15,8%)	34 (73,9%) 12 (26,1%)	19 (67,9%) 9 (32,1%)
Продукты, содержащие витамин D - принимали - не принимали	30 (100%) -	31 (100%) -	38 (100%) -	46 (100%) -	28 (100%) -
Специализированное питание для беременных - принимали - не принимали	- 30 (100%)	6 (19,3%) 25 (80,7%)	10 (26,3%) 28 (73,7%)	14 (30,4%) 32 (69,6%)	5 (17,8%) 23 (82,2%)

В ходе анализа проведённого анкетирования, обращает внимание количество беременностей в анамнезе в группе женщин с СД I типа и ОЖ, а именно 4 и более беременностей встречались в 45,1% и 26,1% случаев соответственно, что подтверждает данные, полученные в разделе 3.2.

Следует отметить, что в группе матерей с СД I типа, 13 (41,9%) женщин имели высшее образование, с ГСД – 18 (47,4%), с ОЖ – 22 (47,8%), с ГСД на

фоне ожирения – 19 (67,9%) женщин. Уровень образования, наряду с возрастом, является одним из важных факторов, влияющих на частоту приема поливитаминов во время беременности. Беременные с эндокринной патологией, более чем в половине случаев принимали поливитамины, так в группе СД I типа – 21 (67,7%) женщина, ГСД – 32 (84,2%), ОЖ – 34 (73,9%), ГСД на фоне ожирения – 19 (67,9%) беременных.

В рационе питания у всех беременных, имеющих эндокринную патологию, присутствовали продукты, содержащие витамин D. Наиболее часто специализированное питание для беременных, принимали женщины с ОЖ – 14 (30,4%), а также беременные с ГСД – 10 (26,3%) женщин.

Особого внимания заслуживает анализ уровня образования у беременных женщин и приём ВМК, продуктов, содержащих витамин D (табл. 9).

Таблица 9 – Основные показатели, на которые может влиять уровень образования

Показатель	**Высшее образование,** n=93	**Среднее специальное образование,** n=41	**Среднее образование,** n=39
	абс (%)	**абс (%)**	**абс (%)**
Беременность - 1 - 2 - 3 - 4 и более	 26 (27,9%) 43 (46,3%) 17 (18,3%) 7 (7,5%)	 9 (21,9%) - 9 (21,9%) 23 (56,2%)	 20 (51,3%) - 10 (25,6%) 9 (23,1%)
Роды - первые - вторые - третьи - четвёртые и более	 45 (48,4%) 24 (25,8%) 18 (19,4%) 6 (6,4%)	 14 (34,1%) 14 (34,1%) 5 (12,2%) 8 (19,6%)	 27 (69,2%) 12 (30,8%) - -
ВМК - принимали - не принимали	 82 (88,2%) 11 (11,8%)	 34 (82,9%) 7 (17,1%)	 5 (12,8%) 34 (87,2%)
Продукты, содержащие витамин D - получали - не получали	93 (100%) -	41 (100%) -	39 (100%) -
Специализированное питание для беременных - принимали - не принимали	 15 (16,1%) 78 (83,9%)	 9 (22,0%) 32 (78,0%)	 11 (28,2%) 28 (71,8%)

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод, что 82 (88,2%) женщин с высшим образованием принимали препараты, содержащие витамин D, но специализированное питание для беременных принимали лишь 15 (16,1%) женщин. Беременные женщины, которые имели среднее специальное образование - 32 (78,0%), не принимали специализированное питание, но напротив, принимали ВМК - 34 (82,9%) женщины.

Практически треть беременных со средним образованием – 11 (28,2%), употребляли специализированное питание для беременных, возможно, это связано с низким экономическим статусом данной категории, а не принимали поливитамины в данной группе 34 (87,2%) женщин.

Резюмируя содержание главы 3, можно сделать следующие выводы:

- все беременные женщины с эндокринной патологией имели экстрагенитальную патологию. Анализ частоты встречаемости экстрагенитальной патологии в исследуемых группах показал, что в группе беременных с СД I типа в 75,0% случаев диагностирована патология органов зрения, у женщин с ГСД, ОЖ и ГСД на фоне ожирения чаще всего встречалась патология сердечно-сосудистой системы - в 53,3%, в 100% и в 82,3% случаев, соответственно;
- у женщин с эндокринной патологией в 100% случаев имелась патология, возникшая в период беременности или в процессе родов, с различной частотой в исследуемых группах встречались угроза прерывания беременности и (или) угроза преждевременных родов, плацентарная недостаточность, ОАГА, анемия;
- частота приема и приверженность приёму беременными женщинами витаминно-минеральных комплексов в значительной степени зависит от уровня образования – чем оно выше, тем более ответственно женщина относится к своему здоровью и здоровью будущего младенца;
- для достижения 100% приёма ВМК и препаратов витамина D беременными женщинами требуется совместная целенаправленная работа

врачей-гинекологов и неонатологов по антенатальной профилактике недостаточности 25(OH)D у беременных женщин и новорождённых детей.

ГЛАВА 4. ВИТАМИН D И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ У НОВОРОЖДЁННЫХ ДЕТЕЙ ОТ МАТЕРЕЙ С ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Известно, что витамин D и его метаболиты принимают активное участие в функционировании системы «мать–плацента–плод». Дефицит кальцидиола у беременной связан не только с неблагоприятными исходами беременности, но и с высоким уровнем заболеваемости и смертности детей в неонатальном периоде, а также крайне отрицательно влияет на постнатальное развитие детей [100].

Очевидно, что разнонаправленные метаболические нарушения, возникающие в организме беременной женщины с эндокринной патологией, не могут не отразиться на состоянии новорождённого ребёнка. Представленные в главе 1 данные о роли и значении витамина D убедительно демонстрируют, что недостаточность 25(OH)D в антенатальном периоде заметно повышает у новорождённых, а тем более, у недоношенных детей риск возникновения как инфекционной, так и неинфекционной патологии [13, 181].

В данной главе нами предпринята попытка провести детальный анализ течения раннего неонатального периода, а также концентрации кальцидиола и провоспалительных цитокинов у новорождённых от матерей с эндокринной патологией.

4.1. Характеристика группы новорождённых, появившихся на свет от женщин с эндокринопатиями

В группе новорождённых от матерей с СД I типа, доношенными оказались 14 (29,2%) младенцев, недоношенными – 34 (70,8%), с массой тела при рождении > 4000 граммов – 14 (29,2%) детей, 35 (72,9%) младенцев имели ДФ. С помощью ОКС на свет появились 34 (70,8%) младенца, через естественные родовые пути – 14 (29,2%) детей.

У женщин с ГСД, доношенными родились 36 (80,0%) младенцев, 9 (20,0%) – недоношенными, 10 (22,2%) – крупными, с ДФ – 8 (17,8%) детей. 16 (35,6%) детей родились с помощью ОКС, 29 (64,4%) – через естественные родовые пути. У беременных, имевших ОЖ, в срок появились на свет 159 (74,3%) младенцев, раньше срока – 55 (25,7%), крупными - 29 (13,6%) детей. 132 (61,7%) ребёнка появились на свет путём ОКС, через естественные родовые пути – 82 (38,3%), вакуум-экстракция потребовалась 6 (17,3%) детям.

В группе новорождённых от матерей ГСД на фоне ожирения в срок родились 47 (75,8%) новорождённых, недоношенными – 15 (24,2%), крупными – 15 (24,2%), с ДФ – 33 (53,2%) детей. ОКС была у 40 (64,5%) женщин, роды – 22 (35,5%), вакуум-экстракция плода – 2 (9,1%). В контрольной группе все дети появились на свет доношенными – 59 (100%), крупными оказались 2 (3,4%) ребёнка. 26 (44,1%) детей родились с помощью ОКС, 33 (55,9%) – через естественные родовые пути, 4 (12,1%) детям потребовалась вакуум-экстракция. Основные клинико-антропометрические показатели детей, включённых в исследование, представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Клинико-антропометрические данные детей от матерей с эндокринной патологией

Показатель	**Контрольная группа,** n=59	**Новорождённые от матерей с эндокринной патологией**			
		СД I типа, n=48	**ГСД,** n=45	**ОЖ,** n=214	**ГСД+ОЖ,** n=62
Срок гестации, нед	39,0 [38,0; 39,0]	37,0** [36,0; 38,0]	38,0*** [37,0; 39,0]	38,0*** [36,0; 39,0]	38,0*** [37,0; 39,0]
Окружность головы, см	35,0 [35,0; 36,0]	36,0 [35,0; 37,0]	35,0 [34,0; 36,0]	35,0 [34,0; 37,0]	36,0* [35,0; 37,0]
Рост, см	51,0 [50,0; 53,0]	52,0 [50,0; 54,5]	51,0 [49,0; 53,0]	51,0 [49,0; 54,0]	52,0 [50,0; 55,0]
Масса, граммов	3300 [3050; 3600]	3700 [3025; 4075]	3200 [2940; 3675]	3320 [2850; 3850]	3560* [3090; 4230]
ОША 1, баллов	8,0 [7,0; 8,0]	7,0** [7,0; 8,0]	7,0* [7,0; 8,0]	7,0*** [7,0; 8,0]	7,0* [7,0; 8,0]
ОША 5, баллов	9,0 [9,0; 9,0]	8,0** [8,0; 9,0]	8,0** [8,0; 9,0]	8,0*** [8,0; 9,0]	8,0** [8,0; 9,0]
Примечание: * - p<0,05 при сравнении с группой контроля; ** - p<0,01 при сравнении с группой контроля; *** - p<0,001 при сравнении с группой контроля (все показатели критерий Манна-Уитни)					

Анализируя данные таблицы 10, можно констатировать, что дети от матерей с СД I типа в сравнении с детьми из контрольной группы имели статистически значимо меньший срок гестации (p=0,001).

Вполне закономерно, что и у новорождённых от матерей с ГСД гестационный возраст при рождении был меньше (p=0,001), чем у детей контрольной группы, ниже были и показатели ОША на 1-й (p=0,024) и 5-й (p=0,004) минутах жизни. В группе детей от матерей с ОЖ, срок гестации, ОША на 1-й и 5-й минутах жизни, были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе (p=0,001, p=0,001 и p=0,001 соответственно).

Статистически значимо ниже, чем в контрольной группе, оказался срок гестации (p=0,001), ОША на 1-й (p=0,011) и 5-й (p=0,006) минутах жизни у детей от матерей с ГСД на фоне ожирения, в то же время, масса тела при рождении и окружность головы оказались статистически значимо больше (p=0,042 и p=0,032 соответственно).

Полученные нами клинико-антропометрические данные новорождённых от матерей с эндокринной патологией соответствуют таковым, полученными ранее другими исследователями [19, 150].

4.2. Течение раннего неонатального периода у новорождённых от матерей с эндокринной патологией

Большинство новорождённых, появившихся на свет от матерей с эндокринной патологией на фоне высокой частоты отягощённого акушерско-гинекологического анамнеза и экстрагенитальной патологии, вполне прогнозируемо имели осложнения раннего неонатального периода (таблица 11).

Согласно представленным в таблице 11 данным, 35 (72,9%) новорождённых, матери которых имели СД I типа, в раннем неонатальном периоде имели ДФ, 15 (31,3%) – кардиомиопатию, 14 (29,2%) – гипогликемию.

С меньшей частотой встречались полицитемия и РДСН, при этом ни один ребёнок из данной группы не имел гипербилирубинемии.

Таблица 11 – Течение раннего неонатального периода новорождённых от матерей с эндокринной патологией

Заболевание/ состояние	**Новорождённые от матерей с эндокринной патологией**			
	СД I типа, n=48	**ГСД,** n=45	**ОЖ,** n=214	**ГСД+ОЖ,** n=62
	абс (%)	**абс (%)**	**абс (%)**	**абс (%)**
РДСН	7 (14,6)**	5 (11,1)	10 (4,7)	5 (8,1)
Диабетическая фетопатия	35 (72,9) *,***	8 (17,8)	-	33 (53,2)
Кардиомиопатия	15 (31,3)*,**,***	3 (6,7)	3 (1,4)	8 (12,9)
Полицитемия	9 (18,8)	4 (8,9)	30 (14,1)	16 (25,8)
Гипогликемия	14 (29,2)**	15 (33,3)	11 (5,1)	11 (17,7)
Гипербилирубинемия	-	2 (4,4)	6 (2,8)	3 (4,8)

Примечание: * - p<0,05 при сравнении новорождённых детей от матерей с СД I типа и ГСД; ** - p<0,05 при сравнении новорождённых детей от матерей с СД I типа и ОЖ; ***- p<0,05 при сравнении новорождённых детей от матерей с СД I типа и ГСД на фоне ОЖ; (критерий χ-квадрат)

Среди новорождённых, появившихся на свет от матерей с ГСД, 15 (33,3%) детей в раннем неонатальном периоде имели падение концентрации глюкозы ниже 2,6 ммоль/л, 8 (17,8%) детей – клинико-антропометрические и лабораторные признаки ДФ, а 5 (11,1%) – проблемы с дыханием в виде РДСН.

Анализ раннего неонатального периода в группе новорождённых 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 на первом по частоте месте в структуре осложнений для новорождённых от матерей с эндокринной патологией встречалась ДФ. Весьма распространёнными осложнениями являются гипогликемия, полицитемия, а вот гипербилирубинемия в исследуемых группах встречалась крайне редко. Причины возникновения данных состояний/ заболеваний подробно описаны в главе 1, а проведённый анализ течения раннего неонатального периода подтверждает приведённые выше факты.

4.3. Клинико-лабораторная характеристика новорождённых с диабетической фетопатией

В исследование было включено 304 (100%) новорождённых ребёнка от матерей с эндокринной патологией, которые были разделены на группы:

- ✓ младенцы с признаками ДФ – 76 (25,0%);
- ✓ новорождённые, без признаков ДФ – 228 (75,0%).

Частота ДФ у новорождённых в зависимости от нозологической формы эндокринной патологии матерей представлена на рисунке 10.

В группе детей, появившихся на свет от матерей с СД I типа, встречалось наибольшее числе детей с ДФ – 35 (72,9%) новорождённых. У женщин, которые имели ГСД, клинико-лабораторные признаки ДФ верифицированы у 8 (17,8%) детей, а среди младенцев от матерей с ГСД на фоне ожирения – в 33 (53,2%) случаях. Исходя из этих данных, можно подтвердить точку зрения, что важнейшим пусковым механизмом формирования ДФ является материнская

гипергликемия, которая приводит к гиперплазии инсулярного аппарата поджелудочной железы плода.

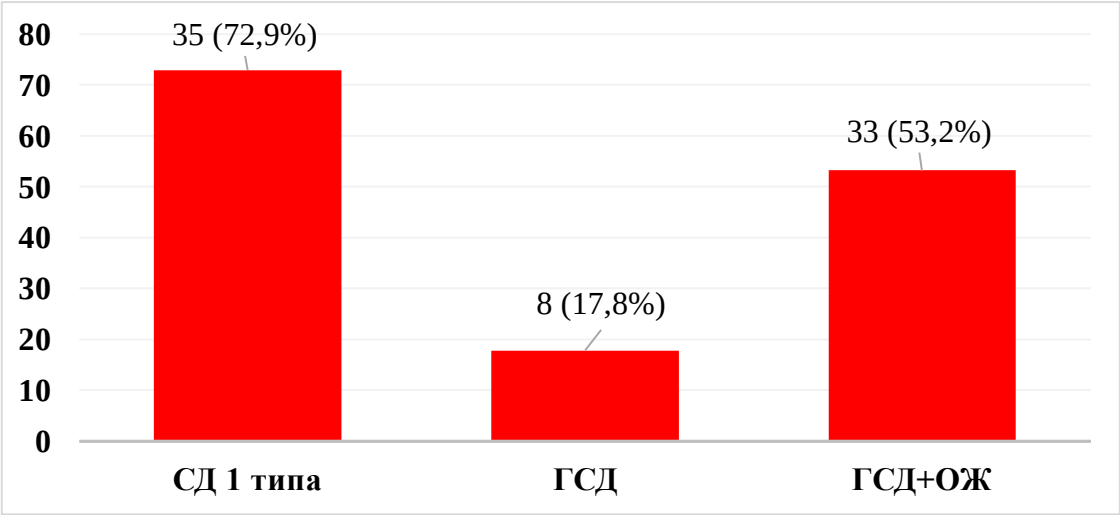


Рисунок 10 – Частота ДФ у новорождённых в зависимости от нозологической формы эндокринной патологии матерей

Данные сравнительного анализа клинических и антропометрических данных представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Клинико-антропометрические данные новорождённых с ДФ и без неё

Показатель	**Новорождённые от матерей с эндокринной патологией**		**p**
	ДФ, n=76	**нет ДФ,** n=228	
Срок гестации, недель	38,0 [37,0; 38,0]	38,0 [36,0; 39,0]	0,165
Окружность головы, см	37,0 [36,0; 37,0]	35,0 [34,0; 36,0]	0,001
Рост, см	54,0 [52,0; 55,0]	51,0 [48,0; 53,0]	0,001
Масса, граммов	4050 [3700; 4330]	3150 [2765; 3595]	0,001
ОША 1, баллов	7,0 [7,0; 8,0]	7,0 [7,0; 8,0]	0,607
ОША 5, баллов	8,0 [8,0; 9,0]	9,0 [8,0; 9,0]	0,468
p - критерий Манна-Уитни			

Вполне очевидно, что новорождённые с клиническими признаками ДФ, появившиеся на свет на том же гестационном сроке, что и младенцы, не имевшие признаков ДФ, имели более высокую массу тела (p=0,001), длину тела (p=0,001) и окружность головы (p=0,001). ОША на 1-й минуте жизни не отличалась, на 5-й минуте была меньше у детей с ДФ в сравнении с детьми без ДФ, но статистически значимых различий получено не было (p>0,05).

В таблице 13 приведены лабораторные данные младенцев в зависимости от наличия у них ДФ.

Таблица 13 – Лабораторные данные новорождённых в зависимости от наличия ДФ

Показатель (концентрация в сыворотке крови)	**Новорождённые от матерей с эндокринной патологией**		**p**
	ДФ, n=76	**нет ДФ,** n=228	
25(OH)D, нг/мл	12,2 [6,9; 44,2]	14,5 [8,4; 21,5]	0,646
ИЛ-1β, пг/мл	33,5 [6,3; 83,5]	13,4 [3,9; 39,5]	0,061
ИЛ-6, пг/мл	55,4 [16,0; 164,2]	37,1 [9,1; 122,7]	0,078
p - критерий Манна-Уитни			

При анализе лабораторных данных видно, что показатель кальцидиола в сыворотке крови статистических различий не имел, но в группе детей с ДФ был ниже. Провоспалительные цитокины в сыворотке крови были выше у детей, которые имели клинические признаки ДФ – ИЛ-1β и ИЛ-6 в сравнении с таковыми у детей без ДФ, но статистически значимых отличий получено не было.

4.4. Обеспеченность витамином D новорождённых детей, родившихся от матерей с эндокринопатиями

На сегодняшний день число беременных женщин с эндокринной патологией постоянно увеличивается, в связи с чем актуальность данной проблемы только возрастает. Витамин D на сегодняшний день применяется в профилактике и лечении ряда заболеваний. Запас кальцидиола в антенатальном периоде является основой для развития иммунитета и большинства метаболических процессов в организме ребенка.

Дети от матерей с эндокринной патологией имели дефицит витамина D в сыворотке кови, медиана составила 13,9 [7,9; 21,7] нг/мл, что меньше, чем в группе сравнения – 16,2 [8,9; 24,0] нг/мл, но статистически значимых отличий получено не было. Обеспеченность детей 25(OH)D представлена на рисунке 11.

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.

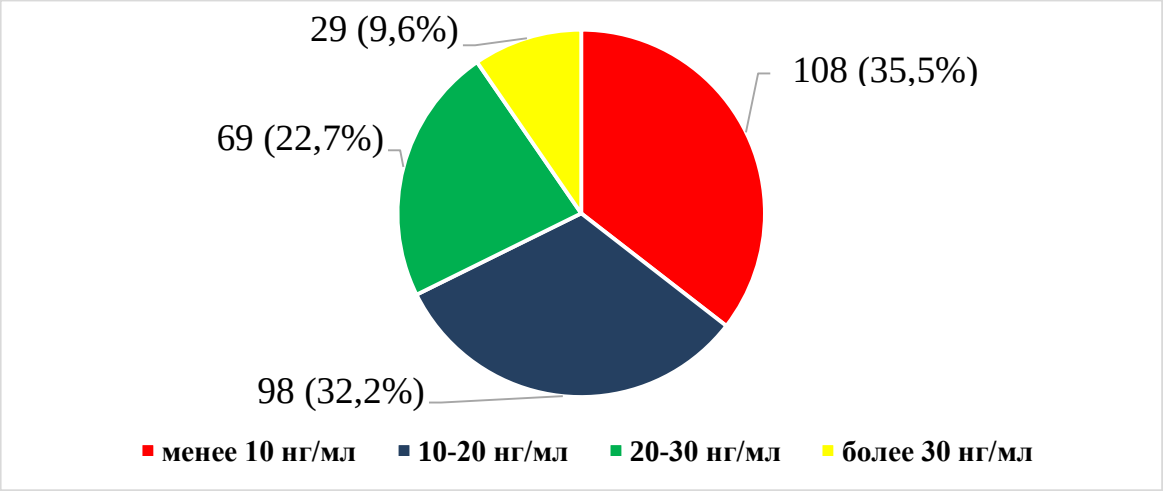


Рисунок 11 – Обеспеченность витамином D новорождённых детей от матерей с эндокринной патологией

С учётом того обстоятельства, что 82 (26,9%) ребёнка появились на свет недоношенными, 222 (73,1%) – доношенными, проведён сравнительный анализ в зависимости от срока гестации при рождении, медиана концентрации 25(OH)D в сыворотке крови представлена на рисунке 12.

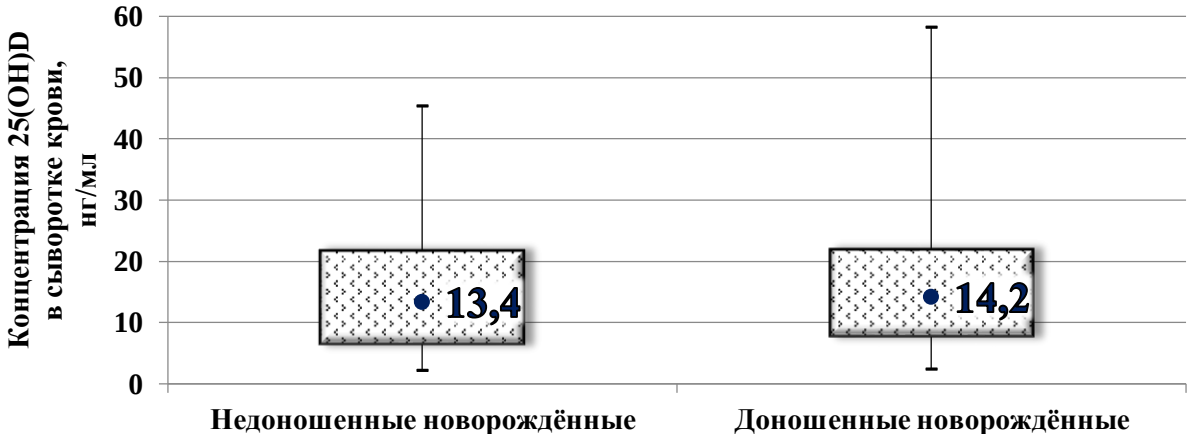
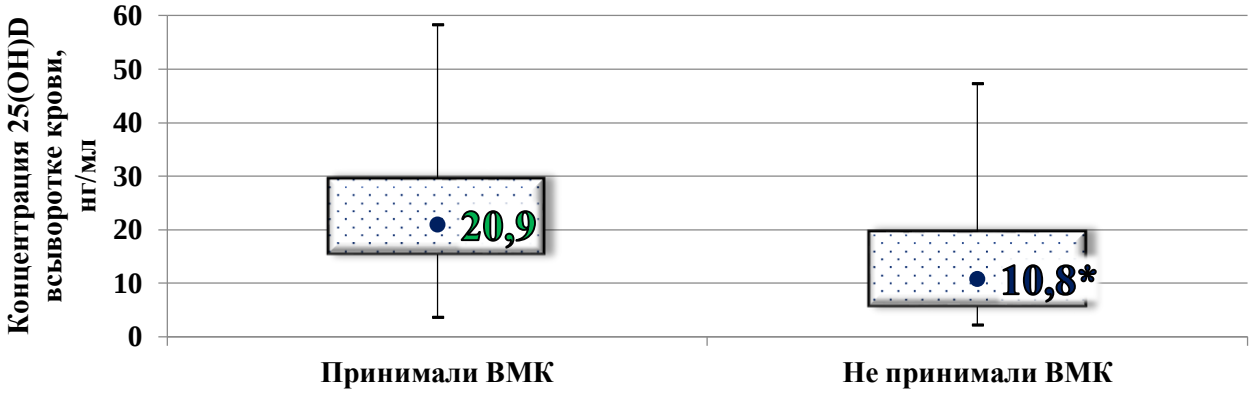


Рисунок 12 – Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови недоношенных и доношенных новорождённых детей, появившихся на свет от матерей с эндокринопатиями

Медиана концентрации кальцидиола в сыворотке крови недоношенных детей была ниже, чем у доношенных, но статистически значимых отличий получено не было (p=0,189).

Показатель витамина D в сыворотке крови новорождённых, матери которых имели эндокринную патологию и получали поливитамины на всём 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. 13).

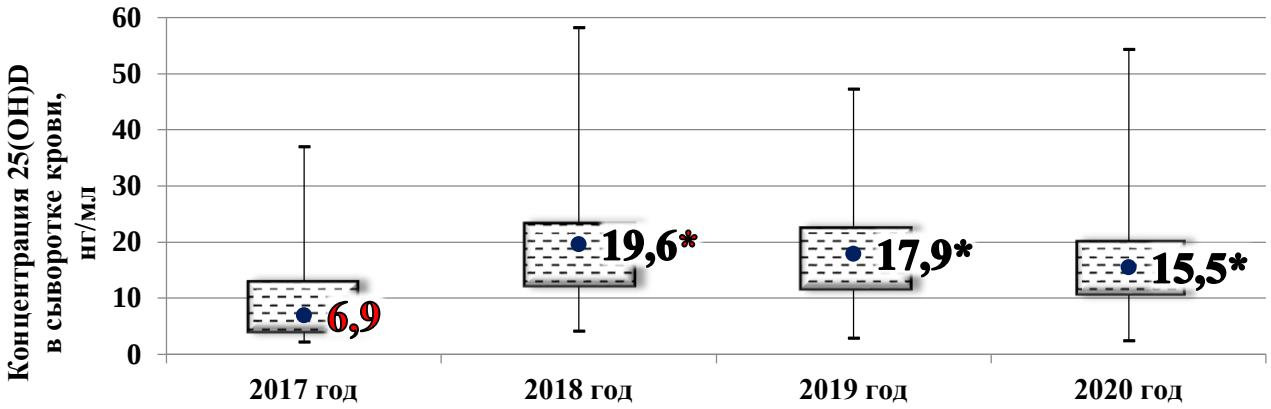


* - p=0,001 (критерий Манна-Уитни)

Рисунок 13 – Медиана концентрации 25(OH)D в сыворотке крови новорождённых детей от матерей с эндокринопатиями в зависимости от приёма витаминно-минеральных комплексов во время беременности

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

В ходе исследования был проведён анализ концентрации 25(OH)D в сыворотке крови в зависимости от года рождения младенцев от матерей с эндокринной патологией (рис. 14).



*-p<0,001 при сравнении показателя с группой детей, рождённых в 2017 году (критерий Манна-Уитни)

Рисунок 14 – Концентрация витамина D в сыворотке крови новорождённых от матерей с эндокринной патологией в зависимости от года рождения

В анализируемой нами группе детей в 2017 году на свет появилось 112 (36,8%), в 2018 – 76 (25,0%), в 2019 – 88 (28,9%), 2020 – 28 (9,3%) детей. Медиана кальцидиола в сыворотке крови у новорождённых, рождённых в 2017 году, соответствовала тяжёлому дефициту. В дальнейшем концентрация 25(OH)D всыворотке крови выросла, однако ни в одном из периодов наблюдений (2018-2020 гг.) она не преодолела пороговой величины, характеризующей отсутствие дефицита витамина D (20 нг/мл). Наиболее высокий показатель 25(OH)D в сыворотке крови был отмечен в 2018 году – 19,6 [12,1; 23,2] нг/мл. В 2017 году концентрация кальцидиола в сыворотке крови был статистически значимо ниже в сравнении с детьми, рождёнными и в 2018 году – в 2,8 раза (p=0,001), и в 2019 году – в 2,6 раза (p=0,001), и в 2020 году – в 2,2 раза (p=0,001).

По-видимому, относительный прирост концентрации 25(OH)D в сыворотке крови новорождённых, отражающий увеличение обеспеченности у беременных, отчасти обусловлен актуализацией информации в среде акушеров-гинекологов на фоне разработки и начала внедрения в практику «Междисциплинарного руководства по профилактике и лечению дефицита

витамина D в прегравидарном периоде, во время беременности и после родов» (2020 г.)

В главе 3 был проведён анализ терапии СД и ГСД, в ходе которого было выяснено, что 69 (44,5%) беременных женщин, имеющих эндокринную патологию, находились на заместительной инсулинотерапии, у 86 (55,5%) женщин компенсация СД I типа, ГСД и ГСД на фоне ожирения проводилась с помощью диетотерапии. Медиана концентрации 25(OH)D в сыворотке крови младенцев от матерей, находящихся на заместительной инсулинотерапии и диетотерапии представлена на рисунке 15.

Новорождённые от матерей, у которых компенсация сахарного диабета проводилась инсулинотерапией, имели более низкую концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови в сравнении с детьми, матери которых находились на диетотерапии – 10,6 [5,8;22,6] нг/мл и 14,5 [8,6;21,5] нг/мл соответственно (p=0,329).

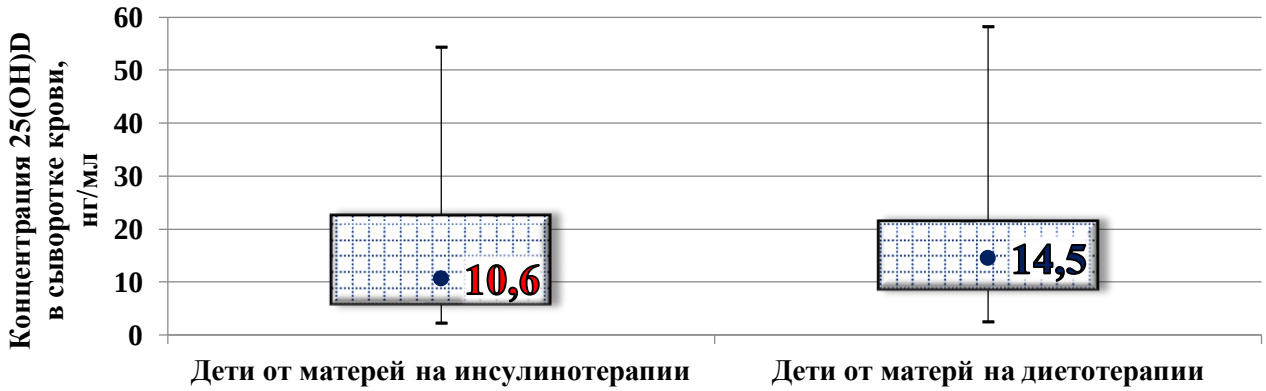
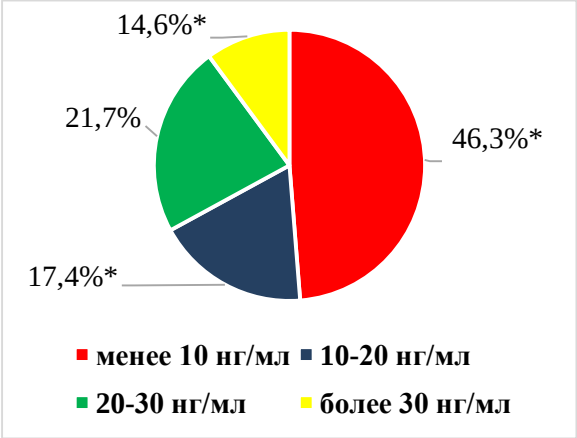


Рисунок 15 – Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови новорождённых в зависимости вида терапии матерей с СД 1 типа и ГСД

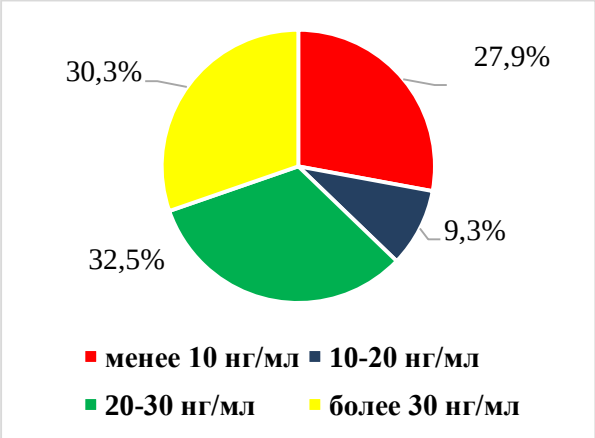
Сравнительный анализ обеспеченности витамином D новорождённых от женщин с СД и с нарушениями толерантности к глюкозе в зависимости от использования заместительной инсулинотерапии представлен на рисунке 16.

Данные, представленые на рисунке 16, позволяют сделать заключение о том, что почти в половине случаев новорождённые, матери которых

находились на инсулинотерапии, имели показатель 25(OH)D в сыворотке крови менее 10 нг/мл – 32 (46,3%) ребёнка, концентрацию 10-20 нг/мл имели 12 (17,4%) младенцев, 20-30 нг/мл – 15 (21,7%), концентрация кальцидиола более 30 нг/мл наблюдалась у 10 (14,6%) детей. Статистически значимо чаще встречался тяжёлый дефицит и дефицит витамина D в группе детей, матери которых находились на инсулинотерапии в сравнении с детьми от матерей на диетотерапии (p=0,016 и p=0,027, соответственно). Оптимальная обеспеченность 25(OH)D статистически значимо реже встречалась в группе детей, матери которых находились на инсулинотерапии, в сравнении с детьми от матерей, находящихся на диетотерапии (p=0,022).



А



Б

*-p<0,05 при сравнении показателя с группой детей от матерей, находящихся на диетотерапии (критерий χ-квадрат)

Рисунок 16 – Сравнительный анализ обеспеченности витамином D новорождённых в зависимости от способа компенсации сахарного диабета: А – матери, находящиеся на инсулинотерапии; Б – матери, находящиеся на диетотерапии

С наименьшей частотой встречался дефицит кальцидиола в сыворотке крови в группе новорождённых, матери которых компенсировали СД с помощью диетотерапии – 24 (27,9%), дефицит витамина D наблюдался у 8 (9,3%) младенцев, недостаточность – у 28 (32,5%), оптимальный уровень – у 26 (30,3%) детей.

Медиана концентрации витамина D в сыворотке крови в исследуемых группах новорождённых детей представлена в таблице 14.

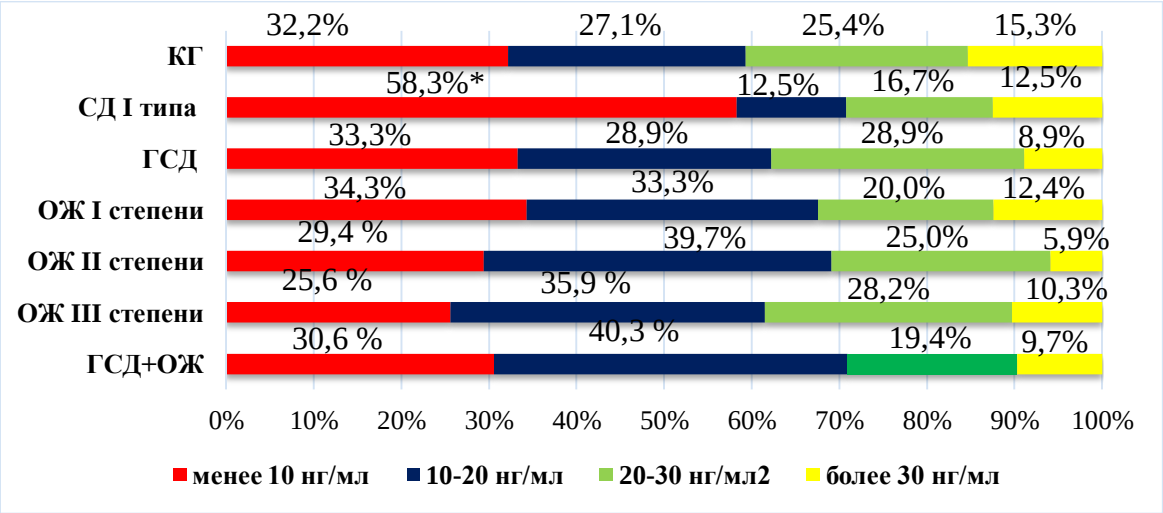
Анализируя данные таблицы 14, можно сделать вывод, что дети, появившиеся на свет от матерей с СД I типа, имели тяжёлый дефицит витамина D; новорождённые от матерей с ГСД, ОЖ различной степени, ГСД на фоне ожирения имели дефицит 25(OH)D.

Таблица 14 – Концентрация витамина D в сыворотке крови новорождённых детей от матерей с эндокринной патологией

Группа	**Витамин D, нг/мл**	**P (по сравнению с контролем)**
Контрольная группа, n = 59	16,2 [8,9; 24,0]	-
СД I типа, n = 48	8,7 [5,0; 22,0]	0,002
ГСД, n = 45	17,1 [8,0; 21,5]	0,421
ОЖ I степени, n = 105	13,7 [7,7; 21,9]	0,091
ОЖ II степени, n = 70	14,0 [9,2; 19,8]	0,152
ОЖ III степени, n = 39	17,3 [9,6; 22,8]	0,546
ГСД + ОЖ, n = 62	14,5 [8,9; 20,3]	0,101
p – критерий Манна-Уитни		

В группе детей от матерей с СД 1 типа концентрация кальцидиола в сыворотке крови оказалась ниже в 1,8 раза в сравнении с показателем контрольной группы (p=0,002). Младенцы, появившиеся на свет от матерей с ОЖ I и II степени, ГСД на фоне ожирения, имели медиану концентрации кальцидола в сыворотке крови ниже, чем дети из группы сравнения, но статистически значимых отличий получено не было. При межгрупповом сравнении показателя, статистически значимых отличий также получено не было.

На рисунке 17 представлены данные о структуре обеспеченности витамином D новорождённых от матерей с СД I типа, ГСД, ОЖ и ГСД на фоне ожирения.



* - p<0,05 при сравнении с группой контроля (критерий Хи-квадрат)

Рисунок 17 – Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови новорождённых исследуемых групп

В группе детей от матерей с СД I типа, оптимальную концентрацию кальцидиола (более 30 нг/мл) в сыворотке крови имели 12,5% детей, с ГСД – 8,9%, с ОЖ I степени – 12,4%, с ОЖ II степени – 5,9%, с ОЖ III степени – 10,3%, с ГСД на фоне ожирения – 9,7%. Статистически значимо чаще в группе детей от матерей с СД I типа имелся тяжелый дефицит витамина D, чем в контрольной группе.

4.5. Цитокиновый статус новорождённых детей от матерей с эндокринопатиями

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

Новорождённые, появившиеся на свет от матерей с эндокринной патологией, имели статистически 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).

На концентрацию провоспалительных цитокинов может оказать влияние инфекционный процесс, нами был учтён данный факт. Полученные результаты представлены в таблице 15. Наиболее часто новорождённые дети имели врождённую пневмонию и внутриутробную инфекцию.

Таблица 15 – Концентрация 25(OH)D и провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у новорождённых с инфекционным процессом и без него

Показатель	**Новорождённые с инфекционным процессом,** n=86	**Новорождённые без инфекционного процесса,** n=218	**p**
Витамин D, нг/мл	13,6 [9,1; 20,3]	14,4 [6,5; 21,9]	0,423
ИЛ-1β, пг/мл	6,7 [2,5; 36,9]	23,1 [5,1; 61,0]	0,031
ИЛ-6, пг/мл	29,9 [8,4; 113,3]	48,8 [14,9; 154,4]	0,098
p - критерий Манна-Уитни			

В ходе проведённого анализа получили, что концентрация ИЛ-1β в сыворотке крови у новорождённых без инфекционного процесса от матерей с эндокринной патологией, больше в 3,4 раза, чем у младенцев с инфекцией (p=0,031). У новорождённых без инфекционного процесса показатель ИЛ-6 в сыворотке крови, был выше, но статистически значимых отличий выявлено не было (p=0,098). Обращает на себя внимание, что концентрация 25(OH)D в сыворотке крови в группе детей, которые имели инфекционный процесс, была ниже, чем у младенцев без него (p=0,423).

Показатели провоспалительных цитокинов в исследуемых группах представлены в таблице 16.

Таблица 16 – 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, n=105	**II,** n=70	**III,** 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, появившихся на свет от матерей с ГСД, ОЖ II и III степени был выше, чем у детей из контрольной группы, но статистически значимых отличий получено не было.

В качестве иллюстрации выявленных закономерностей приводим клинический пример 1.

15 февраля 2019 года от 31 летней женщины с СД 1 типа путём ОКС, на сроке гестации 36 недель, родился мальчик с массой тела 3700 граммов, рост 54 см, окружность головы 36 см, ОША составила 7-8 баллов.

Беременность 3-я (1-я – экстренная ОКС по поводу слабости родовой деятельности (2015 г.), 2-я – замершая на сроке гестации 6 недель (2017 г.), 3-я – настоящая, наступила спонтанно), протекавшая следующим образом: I триместр – угроза прерывания беременности, II – анемия, лечение в эндокринологическом стационаре, III – плацентарная недостаточность (стационарное лечение). Максимальная концентрация глюкозы на всём протяжении беременность составил 5,9 ммоль/л.

Роды 2-е, преждевременные. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Рубец на матке после ОКС, несостоятельный. Плацентарная недостаточность, компенсированная. ОГА. Артериальная гипертензия. СД 1 типа (с 17 лет). Начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения. Многоводие. Лёгкий атаксический синдром. Шейный остеохондроз. Диабетическая непролиферативная ретинопатия обоих глаз. Диабетическая полинейропатия нижних конечностей, сенсомоторная форма. Миопия

средней степени обоих глаз. Дефицит витамина D (10,6 нг/мл). Поллиноз. ВСД. Спаечный процесс в брюшной полости. Хирургическая стерилизация. Субинволюция матки. Вакуум аспирация содержимого полости матки.

Женщина находилась на инсулинотерапии, принимала витаминно-минеральные комплексы для беременных на всём протяжении беременности и препараты, содержащие витамин D во II и III триместрах беременности (6000 МЕ/сутки).

Лабораторные данные новорождённого представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Лабораторные данные новорождённого

Показатель	25(OH)D, нг/мл	ИЛ-1β, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл
Концентрация	4,0	4,1	20,2

Несмотря на приём беременной женщиной поливитаминов, препаратов, содержащих витамин D во II и III триместрах беременности (6000 МЕ/сутки),концентрация 25(OH)D в сыворотке крови у ребёнка соответствовал тяжёлому дефициту. Данный факт подтверждает необходимость увеличения дозы витамина D у беременных с эндокринной патологией. Низкое содержание кальцидиола в сыворотке крови новорождённого не исключает, что женщиной не выполнялись рекомендации.

Общий анализ крови 1-е сутки: эритроциты - $4,24*10^{12}$/л; гемоглобин - 171 г/л; лейкоциты - $12,3*10^{9}$/л (э – 2%, п – 4%, с/я – 35%, л – 49%, м – 9%); тромбоциты -$204*10^{9}$/л;

Биохимический анализ крови 1-е сутки: Общий белок - 38,6 г/л, мочевина - 2,0 ммоль/л, креатинин - 58 мкмоль/л, билирубин общий - 29,8 мкмоль/л, АЛТ - 4,7 Е/л, АСТ - 22,4 Е/л, СРБ – отрицательный.

Концентрация глюкозы в сыворотке крови сразу после рождения составила 2,0 ммоль/л, после коррекции снижение показателя менее 2,6 ммоль/л не отмечалось.

В отделении реанимации и интенсивной терапии для новорождённых ребёнок находился с рождения и провёл 14 суток, после чего был выписан домой с массой тела 3930 граммов.

Течение раннего неонатального периода: Состояние ребенка при рождении тяжелое, тяжесть состояния обусловлена дыхательной недостаточностью II степени, недоношенностью, ДФ. Через 25 минут после рождения переведен на СРАР через назальные канюли. В первые часы жизни гипогликемия, проведена коррекция. К середине 2 суток снят с СРАР, дыхательные нарушения купировались, обходился без дополнительной подачи кислорода. До 2-х суток кормился через зонд, затем из рожка. К 5-

м суткам начато грудное вскармливание. На фоне лечения состояние ребенка удовлетворительное.

Лечение: CPAP, инфузионная терапия: 10% глюкоза, 40% глюкоза, дистиллированная вода, электролиты; ампициллин+сульбактам 75 мг/кг/сутки (15.02-17.02.2019), 1% викасол 1 мг/кг (15.02-17.02.2019).

Диагноз: Транзиторное тахипноэ. Диабетическая фетопатия: кардиомиопатия. Дыхательная недостаточность II степени. Бессимптомная гипогликемия. ООО 2,9 мм. СН0. Недоношенность 36 недель.

Клинический пример продемонстрировал, что выявленный у женщины с СД 1 типа в периоде гестации дефицит витамина D, который не был компенсирован приёмом адекватных доз холекальциферола, сопровождался формированием ДФ, а в периоде новорождённости осложнился неонатальной гипогликемией.

Резюмируя содержание главы 4, можно констатировать, что дети от матерей с эндокринной патологией, появляются на свет раньше, чем новорождённые от условно здоровых матерей, такие дети также имеют более низкую ОША как на 1-й, так на 5-й минутах жизни.

Эндокринная патология женщин сказывается не только на состоянии матери, но и на состоянии плода и новорождённого. При анализе течения раннего неонатального периода установлено, что новорождённые от матерей с СД, ГСД, ОЖ и ГСД на фоне ожирения с наибольшей частотой имели ДФ, гипогликемию и полицитемию.

Дети, появившиеся на свет от матерей с эндокринной патологией, в 67,7% случаев имели дефицит витамина D в сыворотке крови. Медиана концентрации витамина D в сыворотке крови новорождённых детей от женщин с эндокринопатиями не соответствовала оптимальному уровню. Дети от матерей с СД I типа имели тяжелый дефицит кальцидиола в сыворотке крови, а младенцы от матерей с ГСД, ОЖ и ГСД на фоне ожирения – его дефицит.

Приём поливитаминов, содержащих 25(OH)D, на всем протяжении беременности статистически значимо повышает концентрацию кальцидиола в

сыворотке крови у младенцев, но не обеспечивает оптимальную концентрацию.

Как показывают полученные данные, новорождённые от матерей, которые находились на инсулинотерапии, имели более низкий показатель 25(OH)D в сыворотке крови, чем дети от матерей, у которых компенсация СД и ГСД проводилась диетой. Данный факт ещё раз подтверждает необходимость повышения доз ежедневного применения витамина D в период беременности.

Проведённый детальный анализ цитокинового статуса новорождённых от матерей с эндокринной патологией показывает, что у этой категории детей концентрации ИЛ-1β и ИЛ-6 в сыворотке крови выше, чем в группе детей, матери которых были условно здоровы.

ГЛАВА 5. ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D, ДИНАМИКА ПРОДУКЦИИ КАТЕЛИЦИДИНА И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ НА ФОНЕ ПРИЁМА НЕДОНОШЕННЫМИ ДЕТЬМИ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА

5.1. Состояние здоровья, течение беременности и родов у матерей

Матери новорождённых, которые появились на свет раньше срока, имеют генитальную и экстрагенитальную патологию. Нами проанализирована патология беременных, которая могла привести к появлению на свет недоношенного ребенка. Следует отметить, что средний возраст матерей составил 29,3±0,6 лет. В таблице 18 представлена структура экстрагенитальной патологии женщин, новорождённые которых появились на свет раньше срока.

Таблица 18 – Структура экстрагенитальной патологии среди женщин, родивших недоношенных детей

Патология	**Матери недоношенных новорождённых,** n = 135
Заболевания сердечно-сосудистой системы	68 (50,4%)
Заболевания органов ЖКТ	26 (19,3%)
Заболевания органов дыхания	18 (13,3%)
Заболевания ЛОР органов	21 (15,6%)
Заболевания почек и мочевыводящих путей	34 (25,2%)
Патология органов зрения	52 (38,5%)
Заболевания эндокринной системы	46 (34,1%)
Другие заболевания	39 (28,9%)

В ходе анализа была выявлена высокая частота экстрагенитальной патологии у матерей. Согласно полученным данным, в половине случаев встречалась патология сердечно-сосудистой системы – 68 (50,4%) женщин. Часто встречались заболевания органов зрения и эндокринной системы – 52 (38,5%) и 46 (34,1%) соответственно.

Имеющаяся экстрагенитальная патология матери в группе недоношенных новорождённых в большинстве случаев приводит к неизбежным осложнениям женщины и новорождённого ребёнка.

Данные о патологии, возникшей во время беременности и родов, у матерей, чьи дети родились недоношенными, представлена в таблице 19.

Таблица 19 – Структура патологии, возникшей во время беременности и родов у женщин

Патология	**Матери недоношенных новорождённых,** n=135
ОАГА	64 (47,4%)
Плацентарная недостаточность	89 (65,9%)
Угроза прерывания беременности, преждевременных родов	94 (69,6%)
Токсикоз различной степени тяжести	74 (54,8%)
Инфекционный процесс	88 (65,2%)
Преэклампсия	43 (31,9)
Анемия	74 (54,8)
Многоводие/маловодие	38 (28,1%)/12 (8,9%)
Отеки беременных	36 (26,7%)
Миома тела матки	16 (11,9%)
Дородовое излитие околоплодных вод	46 (34,1%)
Родовой травматизм матери	28 (20,7%)

Данные, представленные в таблице 19, позволяют сделать заключение о возможных причинах рождения детей раньше срока.

Вполне закономерно, что большинство беременных имели угрозу прерывания беременности и (или) угрозу преждевременных родов – 94 (69,6%) женщин, данная патология была лидирующей по частоте встречаемости. Практически с одинаковой частотой встречались плацентарная недостаточность - 89 (65,9%) и инфекционный процесс – 88 (65,2%) женщин. У 74 (54,8%) беременных были токсикоз различной степени тяжести и анемия, возникшая в период беременности. ОАГА имели 64 (47,4%) беременные женщины.

5.2. Характеристика и статус витамина D у недоношенных детей

В группу исследования вошли 135 недоношенных новорождённых. Из данных, представленных в разделе 5.1. следует, что все дети появились на свет от женщин с экстрагенитальной патологией, а также патологией, возникшей во время беременности и родов. Всем младенцам сразу после рождения проводился различный комплекс первичных реанимационных мероприятия в операционной или в родильном зале. Дети, которые вошли в исследование, находились в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Путём ОКС на свет появились 78 (57,8%) младенцев, через естественные родовые пути – 57 (42,2%). Мальчиков было 76 (56,3%), девочек 59 (43,7%). Младенцев с ЭНМТ было 21 (15,6%), с ОНМТ – 43 (31,9%), с НМТ – 66 (48,9%), 5 (3,6%) новорождённых имели массу тела более 2500 граммов.

В таблице 20 представлены основные клинико-антропометрические показатели недоношенных новорождённых.

Таблица 20 – Клинико-антропометрическая характеристика недоношенных новорождённых

Показатель	**Недоношенные новорождённые,** n = 135
Срок гестации, недель	31,0 [29,0; 33,0]
Масса, граммов	1580 [1150; 1980]
Рост, см	41,0 [37,0; 45,0]
Окружность головы, см	30,0 [27,0; 32,0]
ОША 1, баллов	7,0 [4,0; 7,0]
ОША 5, баллов	8,0 [5,0; 8,0]

Основные антропометрические показатели соответствуют данным недоношенных новорождённых. Медиана срока гестации составила 31,0 [29,0; 33,0] неделя, медиана массы тела при рождении – 1580 [1150; 1980] граммов.

Все недоношенные новорождённые уже с рождения имели проявления дыхательной недостаточности, от чего и зависел метод респираторной поддержки.

Младенцам, не имеющим инфекционного процесса, в 33,3% (8 детей) случаев потребовалось проведение ИВЛ, тогда как в группе новорождённых с

врождённой пневмонией в 47,5% (48 детей) случаев, в группе умерших детей необходимость проведения ИВЛ через интубационную трубку составила 100%.

В раннем неонатальном периоде умерли 7 (70,0%) детей, в позднем – 3 (30,0%) ребёнка. 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.

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 18 представлена структура обеспеченности витамином D недоношенных детей.

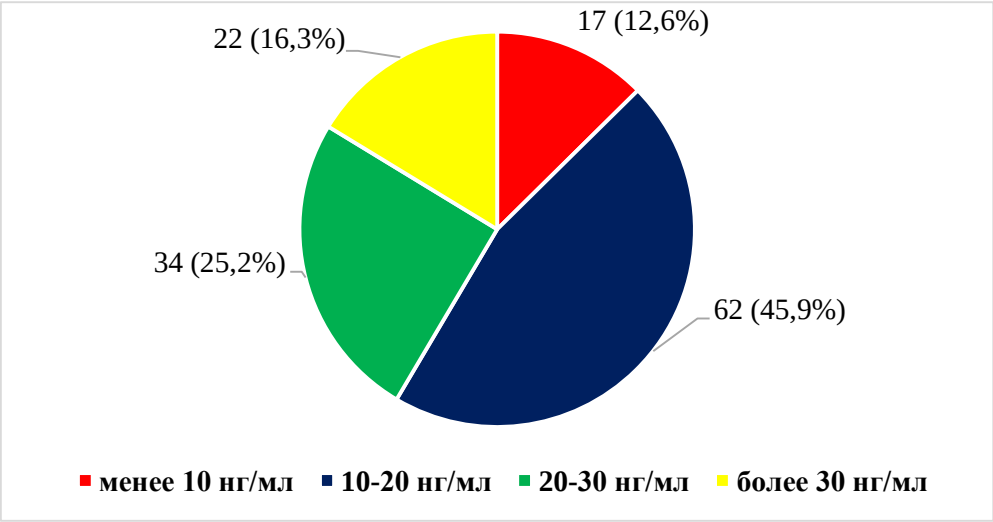


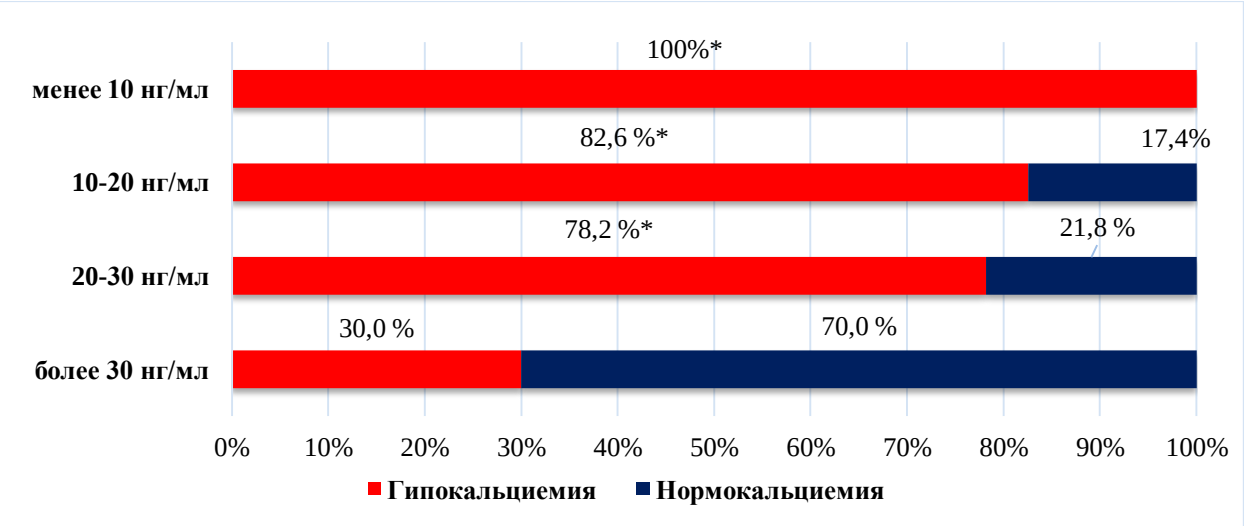
Рисунок 18 – Обеспеченность витамином D недоношенных новорождённых

Анализируя данные обеспеченности витамином D, нами было 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. 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 19.



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

Рисунок 19 – Частота гипокальциемии у недоношенных новорождённых в зависимости от исходной концентрации витамина D

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.

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

Важно отметить, что концентрация витамина D в сыворотке крови у новорождённых, матери которых не получали поливитамины – 84 (62,2%) женщины, на всём протяжении беременности, в 1,2 раза ниже, чем у детей, матери которых принимали поливитамины – 51 (37,8%) женщины (рис. 20).

Анализ приёма женщинами поливитаминов в группе недоношенных новорождённых подтверждает вывод, полученный в главе 4 – приём беременными препаратов, содержащих холекальциферол, позволяет повысить концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови новорождённых, но не обеспечивает его оптимальную концентрацию.

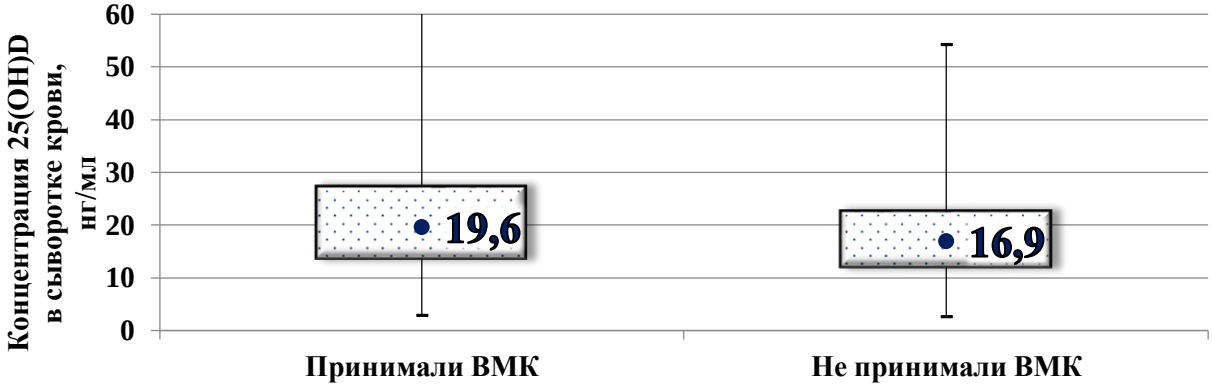


Рисунок 20 – Медиана концентрации 25(OH)D в сыворотке крови недоношенных новорождённых в зависимости от приёма матерями витаминно-минеральных комплексов во время беременности

Медиана показателя витамина D в сыворотке крови у младенцев, матери которых принимали поливитамины, составила 19,6 [13,7;27,3] нг/мл, у детей, матери которых не принимали поливитамины – 16,7 [11,9;22,4] нг/мл (p=0,073).

Нами был проведён анализ показателя 25(OH)D в сыворотке крови у недоношенных новорождённых в зависимости от массы тела, который представлен на рисунке 21.

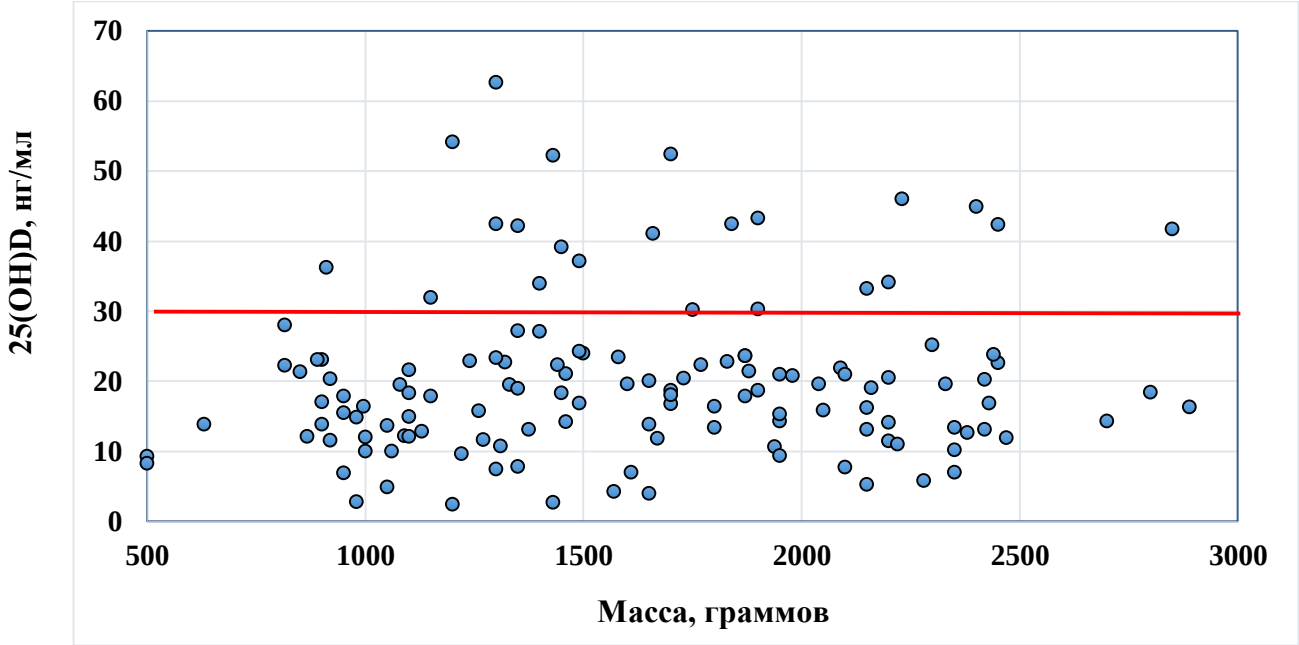
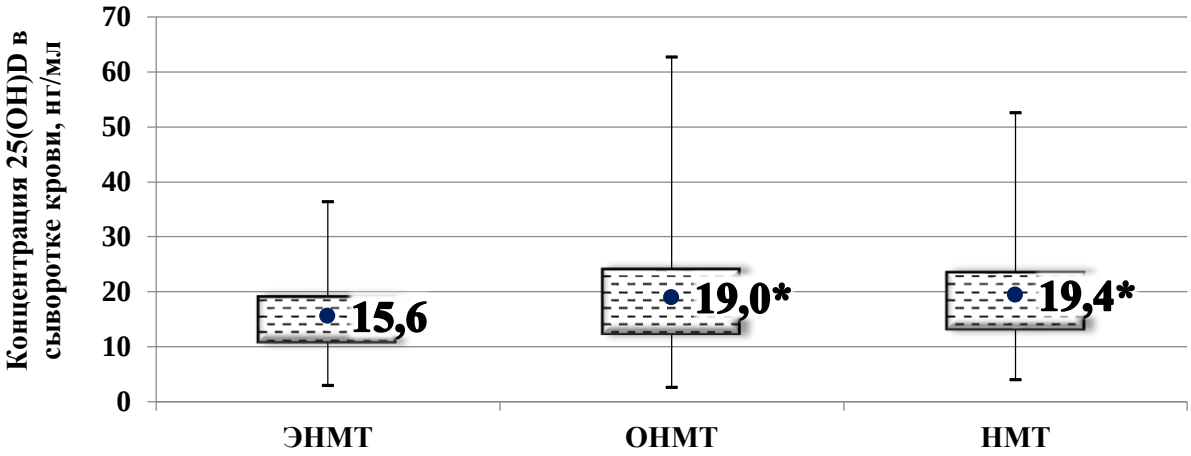


Рисунок 21 – Распределение показателя 25(OH)D у недоношенных детей в зависимости от массы тела при рождении

Анализируя рисунок 21, можно сделать вывод, что 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 обеспеченность имели 12 (18,2%) новорождённых детей.

Следует отметить, что наибольшее число недоношенных детей, которые имели оптимальную концентрацию витамина D в сыворотке крови, были дети с ОНМТ и НМТ.

Нами был проведён анализ концентрации кальцидиола у детей в зависимости от массы тела при рождении (рис. 22).



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

Рисунок 22 – 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).

В ходе исследования был проведен анализ обеспеченности 25(OH)D и связь с сезоном рождения недоношенных детей (рис. 23).

В зимний период на свет появился 51 (37,7%) ребёнок, весной – 19 (14,1%) детей, летом – 16 (11,9%), а осенью – 49 (36,3%) новорождённых.

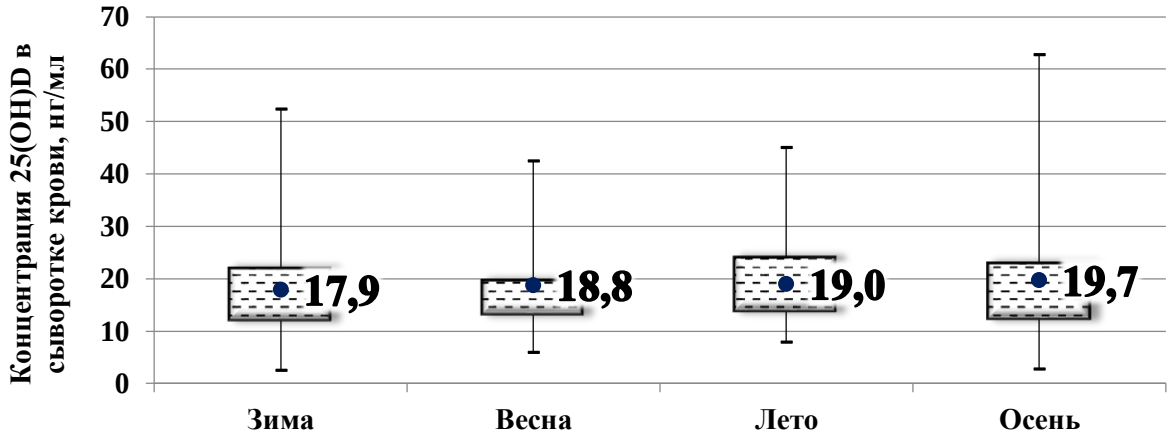


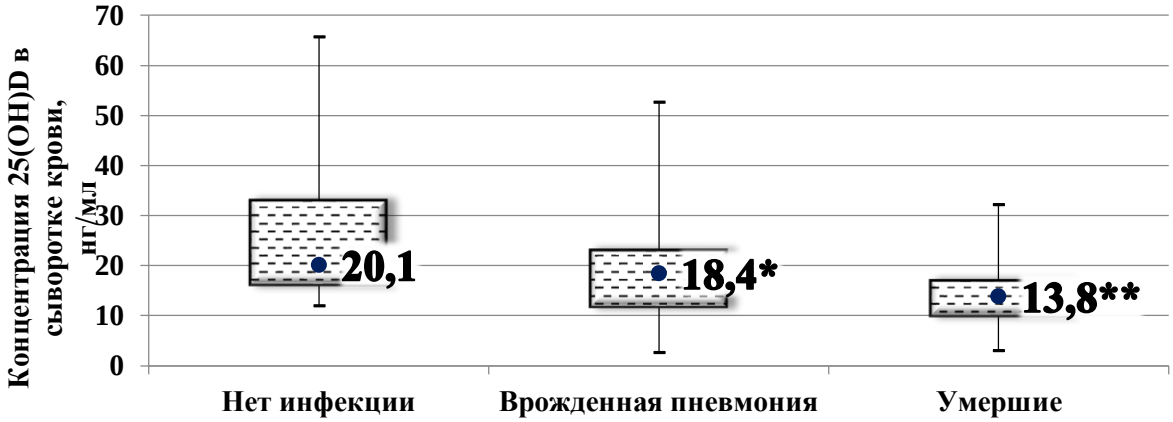
Рисунок 23 – Концентрация кальцидиола в сыворотке крови у недоношенных новорождённых в зависимости от сезона рождения

Проведенный анализ позволяет сделать вывод, что независимо от сезона появления на свет, младенцы имели дефицит витамина D.

5.3. Взаимосвязь между обеспеченностью витамином D и продукцией кателицидина у недоношенных новорождённых

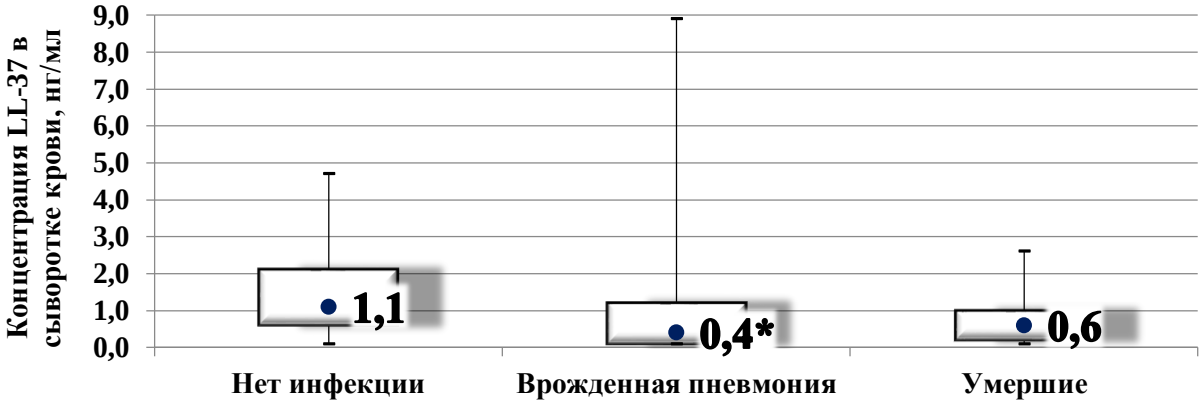
Концентрация витамина D и LL-37 в сыворотке крови у недоношенных детей разных групп представлена на рисунках 24 и 25.

Анализ лабораторных данных показывает, что 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). Полученные данные подтверждают факт того, что витамин D оказывает влияние на течение инфекционного процесса.



* - 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 24 – Концентрация кальцидиола в сыворотке крови недоношенных новорождённых в разных группах



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

Рисунок 25 – Концентрация кателицидина в сыворотке крови недоношенных новорождённых

В группе детей без инфекции показатель LL-37 в сыворотке крови был 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). Очевидно, что как показано в ряде работ, исходно низкая концентрация 25(OH)D в сыворотке крови может рассматриваться в качестве неблагоприятного прогностического признака на фоне развития врождённой инфекции.

В качестве иллюстрации закономерностей, выявленных нами у недоношенных новорождённых с инфекционным процессом, приводим клинический пример 2.

17 декабря 2018 года родилась недоношенная девочка, на сроке гестации 26 недель. Масса тела 980 граммов, рост 36 см, окружность головы 26 см, ОША составила 2-4-6 баллов.

Беременность 2-я (1-я – роды в срок (2017 г.), протекавшая следующим образом: I триместр – кандидозный кольпит, II – угроза прерывания беременности, кандидозный кольпит, вагинит. Роды 2, преждевременные. раннее излитие околоплодных вод. Безводный промежуток 584 часа. Тазовое предлежание. Плацентарная недостаточность, компенсированная. Женщина не принимала поливитамины для беременных.

Лабораторное данные новорождённого представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Лабораторные данные новорождённого

Показатель	25(OH)D, нг/мл	LL-37, пг/мл
Концентрация	2,9	0,02

Общий анализ крови 1-е сутки: эритроциты – $5,11*10^{12}$/л; гемоглобин - 191 г/л; лейкоциты – $13,6*10^{9}$/л (э – 1%, п – 5%, с/я – 51%, л – 35%, м – 8%); тромбоциты – $124*10^{9}$/л;

3-и сутки: эритроциты - $4,61*10^{12}$/л; гемоглобин - 176 г/л; лейкоциты - $25,6*10^{9}$/л (э – 1%, п – 9%, с/я – 57%, л – 27%, м – 6%); тромбоциты -$104*10^{9}$/л;

Биохимический анализ крови 1-е сутки: Общий белок - 29,4 г/л, мочевина - 6,9 ммоль/л, креатинин - 87 мкмоль/л, билирубин общий - 29,3 мкмоль/л, АЛТ - 2,7 Е/л, АСТ - 39,0 Е/л, СРБ – отрицательный.

3-и сутки: Общий белок – 28,9 г/л, мочевина - 5,8 ммоль/л, креатинин - 76 мкмоль/л, билирубин общий - 106,6 ммоль/л (прямой – 24,6, непрямой – 82,0), АЛТ - 6,6 Е/л, АСТ - 30,0 Е/л, СРБ – 12 г\л.

Течение раннего неонатального периода: состояние ребенка при рождении крайне тяжелое, за счет дыхательной недостаточности, недоношенности, с рождения заинтубирован, переведен на аппаратную ИВЛ, эндотрахеально с заместительной целью введён куросурф. К концу 1-х суток переведён на ВЧ ИВЛ, к середине 2-х суток левосторонний пневмоторакс с постоянным сбросом оздуха. К концу 2-х суток отечный синдром. На 4-е сутки состояние с резко отрицательной динамикой, произошла остановка сердечной деятельности. В течение 30 минут проводились реанимационные мероприятия. Сердечную деятельность восстановить не удалось. Ребенок прожил 3 суток 10 часов 30 минут.

Лечение: ИВЛ, ВЧ ИВЛ, кувез, парентеральное питание: 40% глюкоза, дистилированная вода, 10% аминовен, 20% липофундин, электролиты, куросурф 200-100 мг/кг (17.12.2018), ампициллин + сульбактам 75 мг/кг/сут (17.12-18.12.2018), гентамицин 2,5 мг/кг каждые 36 часов (17.12-20.12.2018), меронем 40 мг/кг/сут (19.12-20.12.2021), 20% кофеин 20-10 мг/кг/сутки (17.12-20.12.2018), 1% викасол 1 мг/кг/сутки (17.12-20.12.2018), дифлюкан 10 мг/кг/сутки (19.12-20.12.2018).

Диагноз: РДСН. Внутриутробная инфекция неуточненной этиологии: пневмония, кардит. Дыхательная недостаточность 3 степени. Сердечная недостаточность 3 степени. Шок. Общий отёчный синдром 1 степени. Левосторонний пневмоторакс. Церебральная ишемия тяжёлой степени, острый период. Кома. Двустороннее ВЖК 3 степени. Асфиксия новорождённого тяжёлой степени. Недоношенность 26 недель. ЭНМТ. Конъюгационная желтуха недоношенного. ОАП 2,0 мм. гемодинамически значимый. ООО 2,5 мм.

Анализ клинического примера, приведшего к летальному исходу, подтверждает крайне высокую уязвимость недоношенных с ЭНМТ, у которых на фоне низкой обеспеченности витамином D выявлена высокая активность воспалительного процесса и низкая концентрация антимикробного пептида кателицидина.

Дети, появившиеся на свет раньше срока, в подавляющем большинстве случаев имеют гиповитаминоз D, что выявлено и подробно нами проанализировано ранее. Связь гиповитаминоза D с инфекционной заболеваемостью и более неблагоприятным прогнозом течения инфекционного процесса заставляет обратить внимание на необходимость его медикаментозной коррекции с момента рождения, руководствуясь как повышением активности факторов врождённого иммунитета, так и влиянием витамина D на другие органы и системы.

В нашей стране до настоящего времени отсутствуют клинические рекомендации, где была бы указана дозировка препаратов холекальциферола для эффективной и безопасной профилактики гиповитаминоза D у недоношенных новорождённых с рождения.

Европейское общесто детских гастроэнтерологов гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) рекомендует назначать 800–1000 МЕ/сут независимо от массы тела, срока гестации и сезона рождения [106]. В последние годы опубликовано несколько важных результатов работ американских и европейских авторов, демонстрирующих эффект назначения холекальциферола недоношенным детям с первых дней жизни [150, 219].

Целесообразность как можно более раннего проведения дотации холекальциферолом в группе недоношенных детей, с нашей точки зрения, подтверждается следующими аргументами:

1. У недоношенного ребёнка не успевают сформироваться к моменту преждевременных родов антенатальные запасы витамина D;

2. Ферментные системы печени и почек, метаболизирующие витамин D и превращающие его путём двухэтапного преобразования в активный метаболит кальцитриол, у недоношенных новорождённых имеют признаки незрелости, что диктует необходимость использования более высоких по сравнению с доношенными детьми дозировок;

3. Доказанные в крупных исследованиях иммунотропные эффекты витамина D и его влияние на инфекционную заболеваемость позволяет

считать дотацию холекальциферола одним из действенных способов снижения распространённости, тяжести и частоты летальных исходов инфекционных процессов, являющихся крайне значимой причиной летальности в неонатальном периоде.

4. Ключевое влияние витамина D на фосфорно-кальциевый метаболизм и высокая частота неонатальной гипокальциемии у недоношенных детей делают профилактический приём холекальциферола в этой группе новорождённых безусловно показанным и патогенетически оправданным.

У матерей всех новорождённых, которым проводилась дотация 25(OH)D, было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в проводимом исследовании. Все этапы исследования соответствуют международным этическим нормам и законодательству РФ.

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

5.4. Динамика показателя витамина D у недоношенных новорождённых, получавших холекальциферол

Всем недоношенным новорождённым, вошедшим в третий этап исследования, на первые сутки жизни была определена концентрация общего кальция в сыворотке крови.

На рисунке 26 представлена частота гипокальциемии у детей, имеющих тяжёлый дефицит, дефицит, недостаточность и нормальную обеспеченность витамина D.

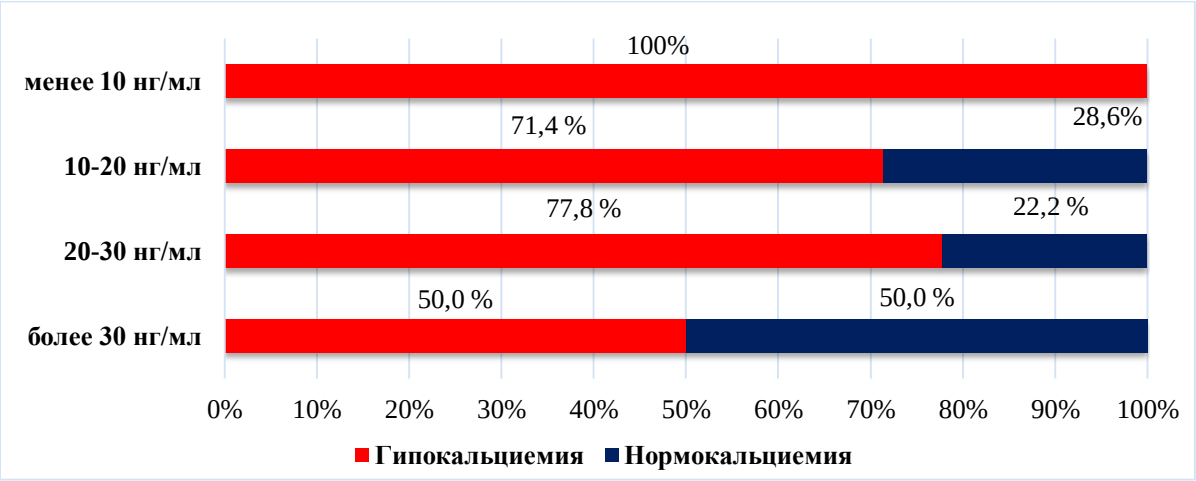


Рисунок 26 – Частота гипокальциемии у недоношенных новорождённых в зависимости от исходной концентрации витамина D

Все 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.

Концентрация общего кальция в сыворотке крови в группах детей, принимавших и не принимавших холекальциферол, на 1-е сутки и через 21 день в зависимости от массы тела изображена на рисунке 27.

Дети с ЭНМТ, не получавшие в неонатальном периоде холекальциферол, при рождении имели гипокальциемию в 2 (66,7%) случаях, с ОНМТ – в 7 (77,8%), с НМТ – в 4 (66,7%) случаях. Через 3 недели частота гипокальциемии сократилась, среди детей с ОНМТ при рождении к 21-му дню она сохранилась у 1 (11,1%), и с НМТ при рождении – также у 1 (16,6%) ребёнка.

Анализируя рисунок 27, следует отметить, что в группе принимавших холекальциферол гипокальциемия диагностирована у всех детей с ЭНМТ, у детей с ОНМТ – в 7 (58,3%), а с НМТ – в 16 (57,6%) случаях.

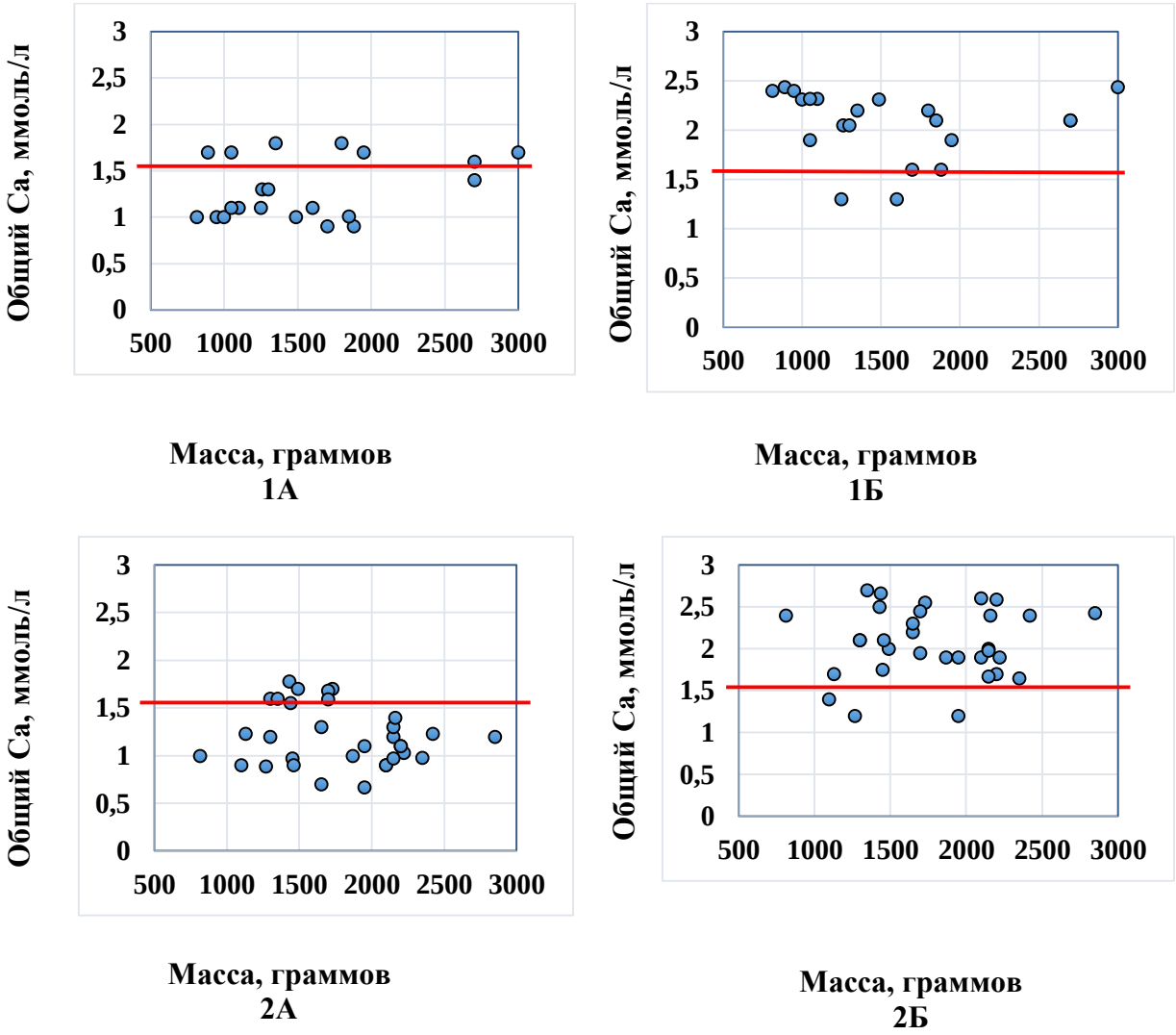
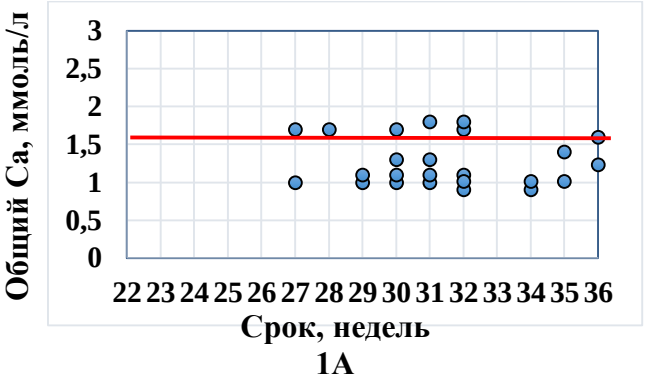


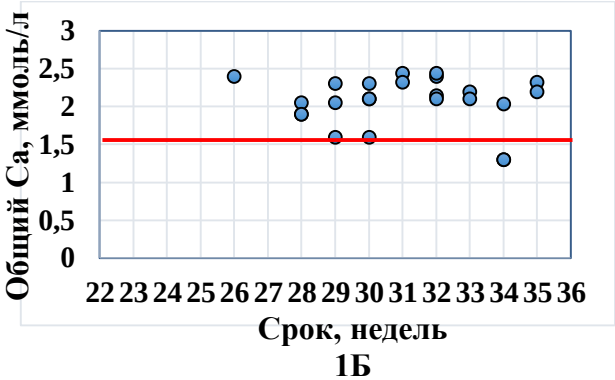
Рисунок 27. Показатели общего кальция в сыворотке крови у недоношенных детей в зависимости от массы тела: в группе детей, не принимавших холекальциферол 1А – 1-е сутки; 1Б – 21-е сутки и в группе детей, принимавших холекальциферол 2А – 1-е сутки; 2Б – 21-е сутки

Спустя 3 недели приёма холекальциферола гипокальциемия сохранялась в 2 (15,4%) случаях при ОНМТ при рождении, и у 1 (5,3%) ребёнка с НМТ.

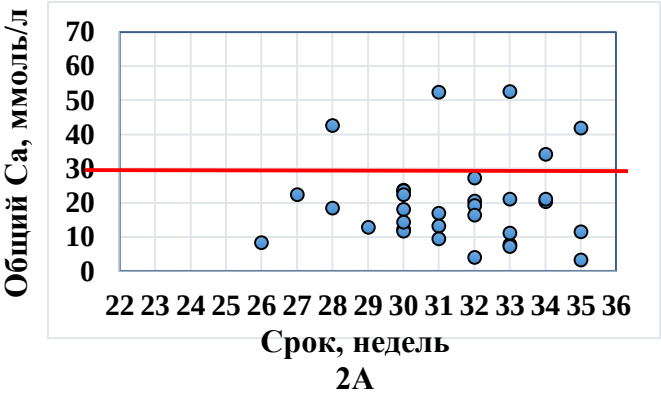
На рисунке 28 представлены показатели общего кальция в группах новорождённых, принимавших и не принимавших холекальциферол, на 1-е и 21-е сутки в зависимости от срока гестации.



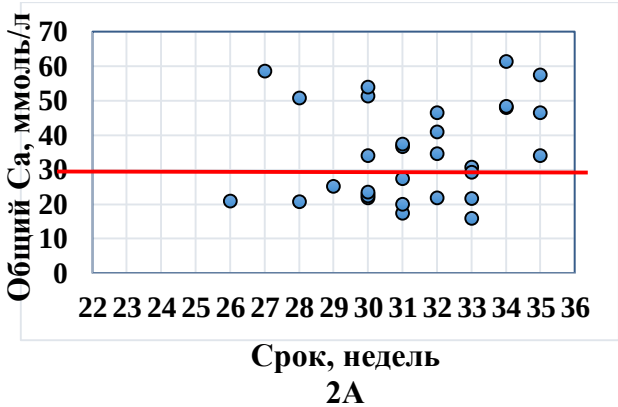
1А



1Б



2А



2А

Рисунок 28 – Показатели общего кальция сыворотки крови в зависимости от срока гестации: в группе детей, не принимавших холекальциферол 1А – 1-е сутки; 1Б – 21-е сутки; в группе детей, принимавших холекальциферол 2А – 1-е сутки; 2Б – 21-е сутки

Проведён анализ прироста концентрации общего кальция в сыворотке крови на фоне приёма профилактической дозы 1000 МЕ/сут холекальциферола (таблица 22).

Таблица 22 – Прирост общего кальция в сыворотке крови у недоношенных детей на фоне приёма 1000 МЕ/сут холекальциферола

Прирост Са / Исходная концентрация 25(OH)D	Отсутствие прироста	Прирост концентрации общего Са, ммоль/мл				
		0-0,5, n = 6	**0,51-1,0, n = 17**	**1,01-1,5, n = 7**	**1,51-2,0, n = 3**	**Всего, n = 33**
<10 нг/мл	-	-	2 (11,8%)	-	3 (100%)	5 (15,1%)
10-20 нг/мл	-	5 (83,3%)	5 (29,4%)	2 (28,6%)	-	12 (36,4%)
20-30 нг/мл	-	-	6 (35,3%)	4 (57,1%)	-	10 (30,3%)
более 30 нг/мл	-	1 (16,7%)	4 (23,5%)	1 (14,3%)	-	6 (18,2%)
Всего	-	6 (100%)	17 (100%)	7 (100%)	3 (100%)	33 (100%)

У всех недоношенных детей, которые принимали холекальциферол, наблюдался прирост общего кальция в сыворотке крови. Прирост концентрации общего кальция в диапазоне от 0 до 0,5 ммоль/л наблюдался у 6 (18,2%) младенцев, от 0,51 до 1,0 ммоль/л – у 17 (51,5%), от 1,01 до 1,5 ммоль/л – у 7 (21,2%), от 1,51 до 2,0 нг/мл– у 3 (9,1%) детей.

На фоне трёхнедельного курса дотации ни в одном случае не отмечалось гиперкальциемии, что ещё раз свидетельствует о высокой безопасности, использованной нами с целью коррекции гиповитаминоза D дозировки холекальциферола.

В таблице 23 приведены показатели общего кальция сыворотки крови у принимавших и не принимавших холекальциферол недоношенных детей. Следует отметить, что 8 (14,0%) недоношенных детей получали парентеральное питание (10% аминовен, 20% интралипид, 40% глюкоза, дистиллированная вода, электролиты (калий, кальций, натрий), Виталипид Н) с рождения, 26 (45,6%) – парентеральное питание (10% аминовен, 20% интралипид, 40% глюкоза, дистиллированная вода, электролиты (калий, кальций, натрий), Виталипид Н) и адаптированную смесь, 17 (29,8%) - парентеральное питание (10% аминовен, 20% интралипид, 40% глюкоза, дистиллированная вода, электролиты (калий, кальций, натрий)), грудное молоко матери и адаптированную смесь, 6 (10,5%) – грудное молоко матери и адаптированную смесь.

Таблица 23 – Прирост показателя общего кальция сыворотки крови у принимавших и не принимавших холекальциферол недоношенных детей

Исходная концентрация 25(OH)D	**Концентрация общего Ca, ммоль/мл**		
	1-е сутки	**21-е сутки**	
		принимали ХКФ	**не принимали ХКФ**
<20 нг/мл, n=33	1,1 [0,9;1,3]	1,95* [1,7;2,1]	2,0* [1,75;2,2]
20-30 нг/мл, n=18	1,1 [1,0;1,55]	2,3* [1,9;2,55]	2,3* [2,1;2,4]
более 30 нг/мл, n=6	1,4 [1,2;1,6]	2,3* [2,0;2,5]	-
Примечание: * - p=0,001 при сравнении показателя с группой контроля (критерий Манна-Уитни)			

Недоношенные новорождённые, независимо от исходной обеспеченности витамином D, имеют статистически значимое увеличение показателя общего кальция в сыворотке крови на 21-е сутки (p=0,001).

В то же время необходимо подчеркнуть, что динамика концентрации общего кальция сыворотки крови, достигнутая и в группе принимавших, и в группе не принимавших холекальциферол детей, объясняется не только приёмом витамина D и улучшением всасывания энтерально поступающего кальция, но и использованием парентерального питания. Растворы для парентерального питания недоношенных детей сбалансированы по минеральному составу, поэтому их вклад в нормализацию минерального обмена невозможно недооценивать.

В таблице 24 представлены данные по динамике прироста общего кальция в сыворотке крови в зависимости от использования/не использования растворов для парентерального питания.

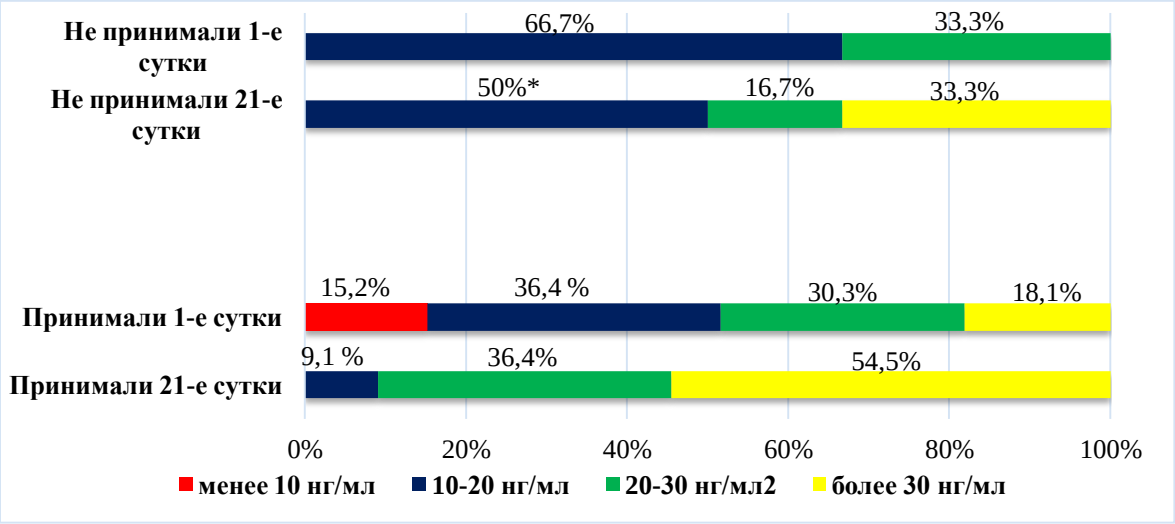
Таким образом, следует отметить, что достигнутая через 21 день от момента рождения детей положительная динамика концентрации общего кальция в сыворотке крови объясняется сочетанием нескольких факторов – приёмом препаратов холекальциферола, усиливающего всасывание ионов Ca^{2+} в кишечнике, использованием специализированных энтеральных смесей для недоношенных и препаратов для парентерального питания, обогащённых минералами.

Таблица 24 – Прирост показателя общего кальция в сыворотке у получавших и не получавших парентеральное питание недоношенных детей

Концентрация общего Ca	**Получали парентеральное питание,** n=40	**Не получали парентеральное питание,** n=17	**p**
Ca на 1-е сутки, ммоль/мл	1,1 [0,9; 1,6]	1,1 [1,0; 1,2]	0,868
Ca на 21-е сутки, ммоль/мл	2,1 [1,7; 2,4]	1,98 [1,7; 2,0]	0,209

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 холекальциферола – 34,1 [22,1; 47,2] нг/мл (p=0,019). В контрольной группе 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).

На рисунке 29 представлены данные об обеспеченности витамином D недоношенных новорождённых до приема препаратов витамина D и спустя 3 недели.



*-p<0,05 при сравнении показателя с таковым в группе принимавших ХКФ (критерий Пирсона)

Рисунок 29 – Структура обеспеченности витамином D недоношенных новорождённых, принимавших и не принимавших холекальциферол

Анализ полученных данных, демонстрирует, что в группе недоношенных новорождённых, не принимавших холекальциферол, дефицит витамина D на 1-е сутки был выявлен у 16 (66,7%) новорождённых, а в группе детей, принимавших холекальциферол, – у 17 (51,6%) младенцев.

Спустя 3 недели частота дефицита витамина D изменилась. В группе новорождённых, не получавших 25(OH)D, у 12 (50,0%) детей сохранялся дефицит. Дефицит витамина D в группе детей, получавших холекальциферол, наблюдался лишь в 3 (9,1%) случаях. Дети, не получавшие ХКФ имели

статистически значимо чаще дефицит витамина D, чем недоношенные новорождённые получавшие ХКФ (p=0,001).

Следует отметить, что в группе детей, получавших препараты витамина D, увеличилось количество младенцев, имевших показатель кальцидиола более 30 нг/мл (оптимальная концентрация) – 18 (54,5%) новорождённых, в то время как в группе детей, не получавших холекальциферол доля детей с оптимальной концентрацией витамина D, изменилась незначительно - 8 (33,3%) младенцев.

На рисунке 30 изображён показатель 25(OH)D в сыворотке крови в группах детей, принимавших и не принимавших холекальциферол, на 1-е и 21-е сутки в зависимости от срока гестации.

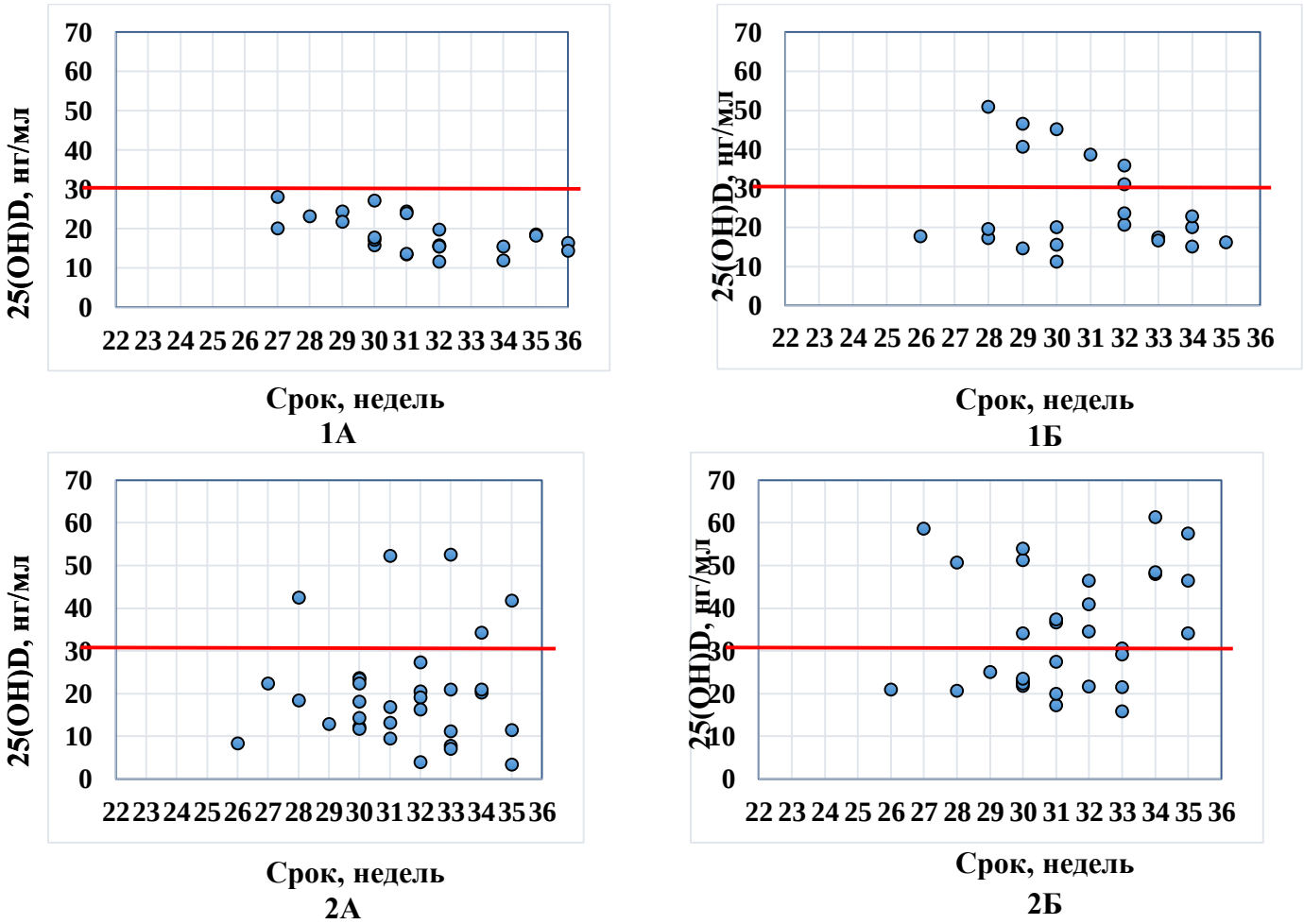


Рисунок 30 – Показатель витамина D в сыворотке крови в зависимости от срока гестации:в группе детей, не принимавших холекальциферол 1А – 1-е сутки; 1Б – 21-е сутки;в группе детей, принимавших холекальциферол 2А – 1-е сутки; 2Б – 21-е сутки

Рисунок 30 отражает зависимость изменения концентрации 25(OH)D всыворотке крови с учётом срока гестации. В группе новорождённых, не принимавших холекальциферол, младенцы независимо от срока гестации на 1-е сутки жизни не достигали уровня оптимальной обеспеченности витамином D.

Концентрация кальцидиола в сыворотке крови в группах детей, принимавших и не принимавших холекальциферол, на 1-е сутки и спустя 3 недели в зависимости от массы тела изображён на рисунке 31.

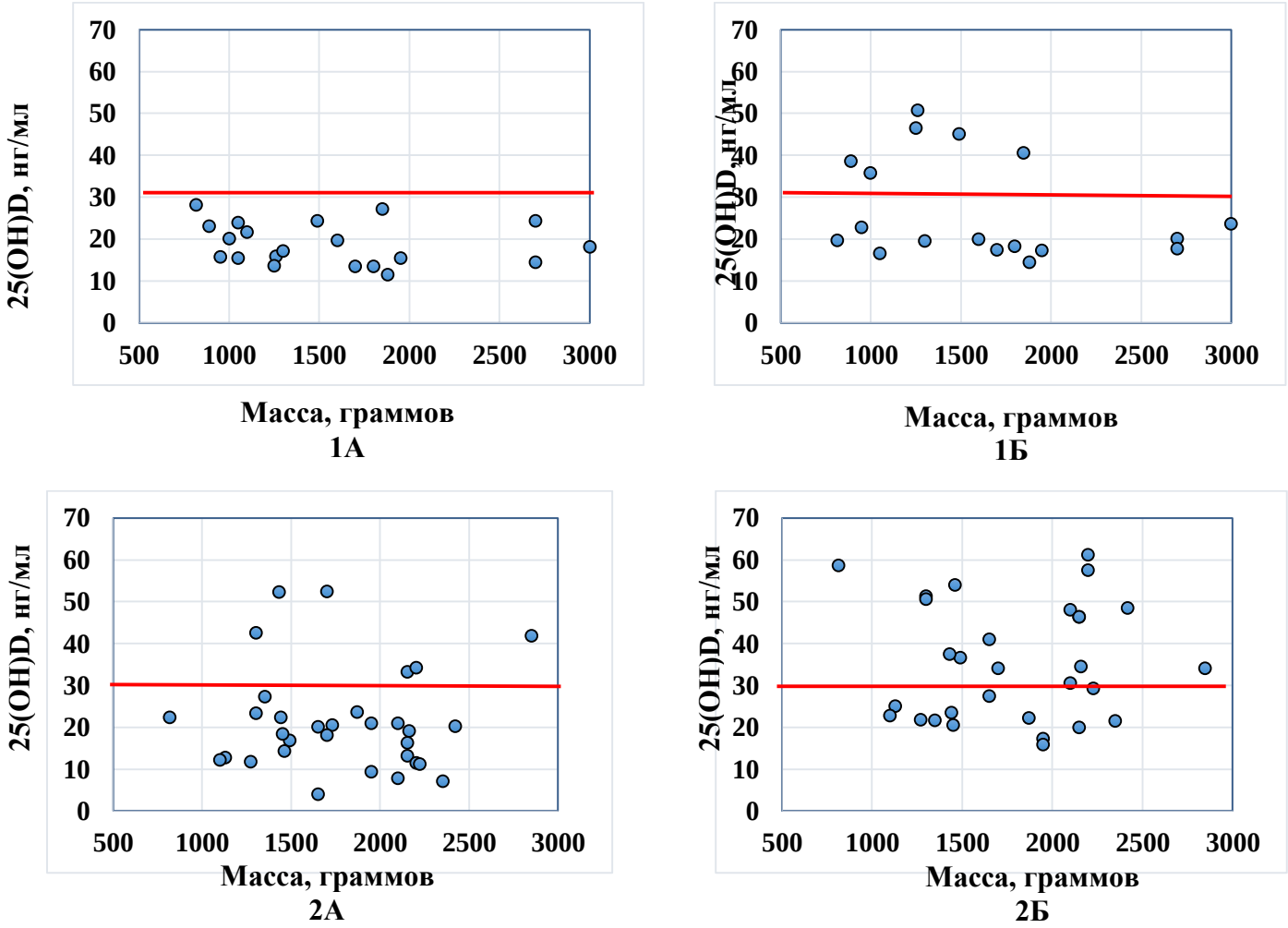


Рисунок 31 – Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови у детей в зависимости от массы тела: в группе не принимавших холекальциферол – 1А – 1-е сутки; 1Б – 21-е сутки; в группе принимавших холекальциферол – 2А – 1-е сутки; 2Б – 21-е сутки

Новорождённые, не принимавшие холекальциферол, 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 холекальциферол, 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).

В ходе анализа полученных данных корреляции между концентрацией витамина D и сроком гестации, а также массой тела при рождении получено не было.

Нами был проведен анализ дозы холекальциферола, рассчитанной на килограмм массы тела при рождении и спустя 3 недели (рис. 32).

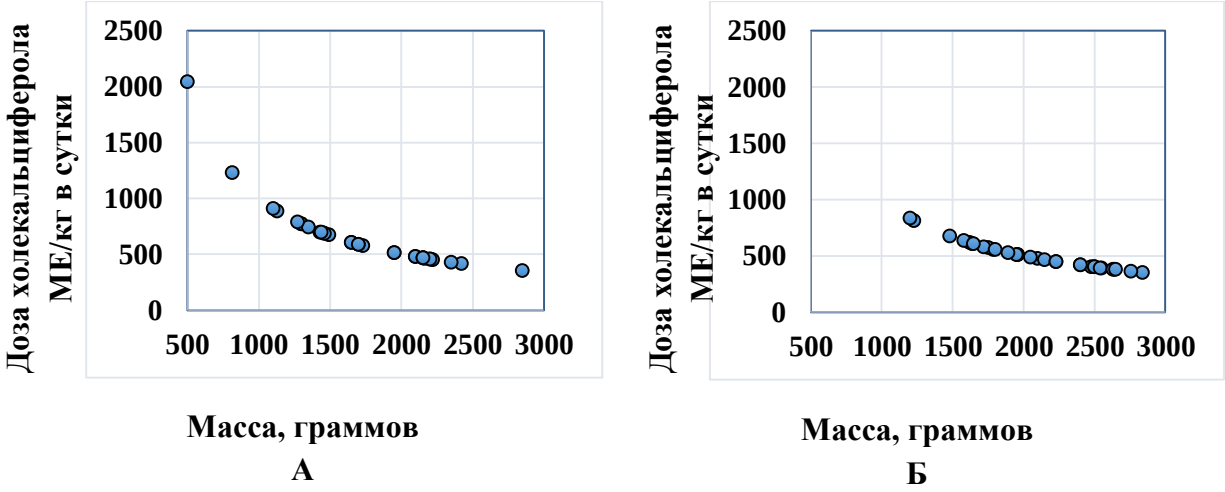


Рисунок 32 – Доза холекальциферола на килограмм массы тела: А – при рождении, Б – спустя 3 недели.

Медиана дозы холекальциферола недоношенных новорождённых в первые сутки составила 588,2 [465,1;692,1] МЕ/кг в сутки, а спустя три недели – 476,2 [465,1;692,1] МЕ/кг в сутки. Вполне закономерно, что с увеличением массы тела, снижается доза на кг массы тела. При рождении недоношенные дети с ЭНМТ имели дозу на кг массы тела от 1222 до 2040 МЕ/кг/сут, дети с ОНМТ – от 671 до 787 МЕ/кг/сут, с НМТ – от 413 до 606 МЕ/кг/сут, новорождённые с массой тела более 2500 граммов – 351 МЕ/кг/сут.

Спустя 3 недели приёма холекальциферола, дети с массой тела от 1000 до 1500 граммов имели дозу на кг массы тела от 676 до 838 МЕ/кг/сут, с массой 1501 до 2500 – от 400 до 610 МЕ/кг/сут, новорождённые с массой тела более 2500 граммов – от 308 до 394 МЕ/кг/сут.

На рисунке 33 изображена динамика концентрации 25(OH)D в сыворотке крови у недоношенных детей, не принимавших и принимавших препараты холекальциферола.

В обоих случаях отмечается разнонаправленное движение кривых 25(OH)D, при этом в 84,8% (28 детей) случаев на фоне приёма холекальциферола 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.

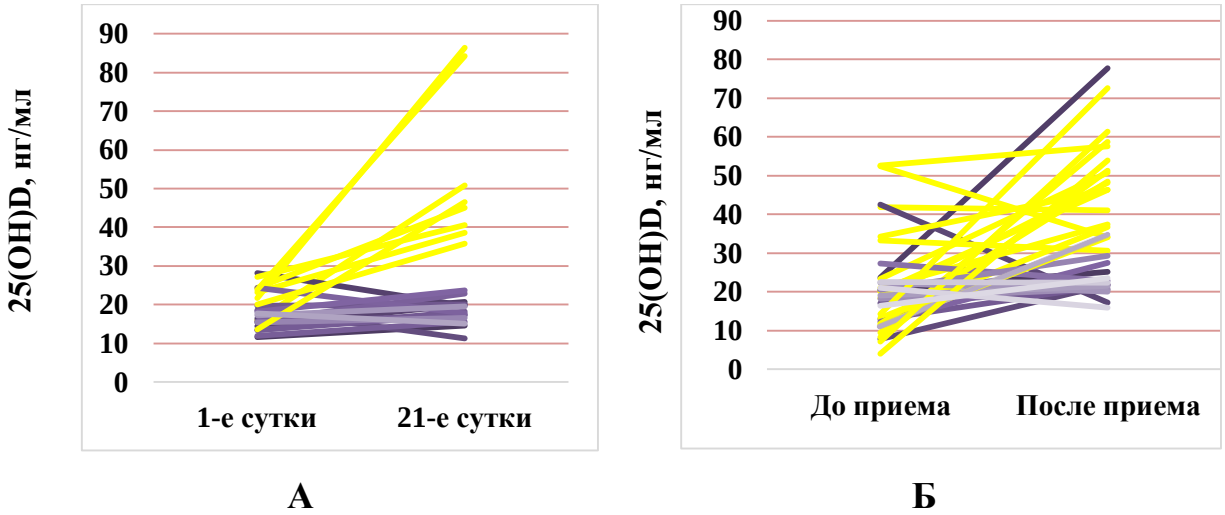


Рисунок 33 – Прирост концентрации кальцидиола в сыворотке крови у недоношенных новорождённых, не принимавших холекальциферол (А) и на фоне трёхнедельного курса холекальциферола в дозе 1000 МЕ/сут (Б)

Нами проведён анализ прироста концентрации витамина D в сыворотке крови на фоне приёма 1000 МЕ/сут холекальциферола (таблица 25), что крайне важно для подтверждения безопасности выбранной дозы.

Таблица 25 – Прирост концентрации 25(OH)D в сыворотке крови на фоне приёма 1000 МЕ/сут холекальциферола

Прирост 25(OH)D / Исходная концентрация	**Отсутствие прироста,** n=5	**Прирост концентрации 25(OH)D, нг/мл**				
		0 – 10 нг/мл, n=6	**11 – 20 нг/мл,** n=10	**21 – 30 нг/мл,** n=8	**31 – 40 нг/мл,** n=4	**Всего,** n = 33
<10 нг/мл	-	1 (16,7%)	2 (20,0%)	1 (12,5%)	1 (25,0%)	5 (15,1%)
10-20 нг/мл	-	2 (33,3%)	7 (70,0%)	2 (25,0%)	1 (25,0%)	12 (36,4%)
20-30 нг/мл	3 (60,0%)	2 (33,3%)	-	3 (37,5%)	2 (50,0%)	10 (30,3%)
>30 нг/мл	2 (40,0%)	1 (16,7%)	1 (10,0%)	2 (25,0%)	-	6 (18,2%)
Всего	5 (100,0%)	6 (100,0%)	10(100,0%)	8 (100,0%)	4 (100,0%)	33 (100%)

В группе недоношенных детей не было прироста концентрации 25(OH)D в сыворотке крови лишь у 5 (17,9%) детей. Следует отметить, что прирост в диапазоне от 0 до 10 нг/мл наблюдался у 6 (21,4%), от 11 до 20 нг/мл – у 10 (35,7%), от 21 до 30 нг/мл – у 8 (28,8%), от 31 до 40 нг/мл – у 4 (14,3%).

5.5. Анализ показателей провоспалительных цитокинов и кателицидина у недоношенных новорождённых на фоне приёма холекальциферола

Анализ полученных данных, который представлен в разделе 5.4, позволяет сделать вывод о том, что приём препаратов витамина D в дозе 1000 МЕ/сутки увеличивает концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови.

По прошествии трёх недель приёма холекальциферола был проведён подробный анализ динамики цитокинов и кателицидина в сыворотке крови. В таблице 26 представлены данные динамики ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α и LL-37 в сыворотке крови.

Таблица 26 – Динамика концентрации провоспалительных цитокинов и LL-37 в сыворотке крови на фоне дотации холекальциферола у недоношенных детей

Лабораторные показатели	**Недоношенные дети, принимавшие прапараты ХКФ**		**Недоношенные дети, не принимавшие прапараты 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)

На фоне трёхнедельного курса приёма холекальциферола 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).

Нами был проведён анализ концентрации кальцидиола и кателицидина в сыворотке крови у детей в зависимости от массы тела при рождении (рис. 34). Младенцы с ОНМТ до приема препаратов витамина D имели медиану концентрации 25(OH)D в сыворотке крови 18,4 [12,9; 22,4] нг/мл, что статистически значимо ниже, чем у детей после приема 1000 МЕ/сут - 25,1 [21,8; 36,6] нг/мл (p=0,042), аналогичные данные были получены при анализе концентрации LL-37 в сыворотке крови – 0,069 [0,02; 0,09] нг/мл и 0,11 [0,1; 0,16] нг/мл (p=0,04) соответственно.

В группе недоношенных с НМТ на фоне трёхнедельного курса приёма холекальциферола произошло увеличение показателя витамина D в сыворотке крови с 19,1 [11,1;20,5] нг/мл до 34,5 [22,3;46,4] нг/мл (p=0,001). Соответствующие данные были получены и при анализе концентрации LL-37

в сыворотке крови - 0,09 [0,01;0,16] нг/мл и 0,2 [0,15;0,2] нг/мл (p=0,012) соответственно.

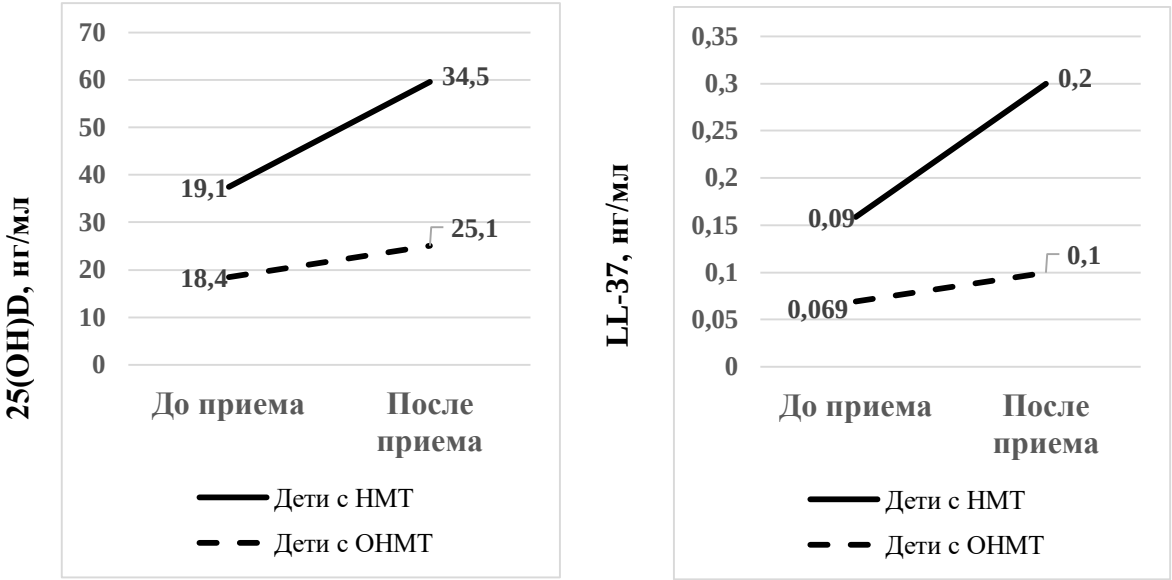


Рисунок 34 – Анализ концентрации кальцидиола и кателицидина в сыворотке крови у детей в зависимости от массы тела при рождении до и на фоне трёхнедельного курса холекальциферола в дозе 1000 МЕ/сут

Крайне важным является также сравнительный анализ динамики прироста кальцидиола на фоне приёма холекальциферола детьми с различной массой тела, отражающей различный гестационный возраст и степень зрелости путей метаболизации витамина D к моменту рождения. Недоношенные с НМТ и с ОНМТ на 1-е сутки жизни не имели различий в исходной концентрации 25(OH)D в сыворотке крови – 19,1 нг/мл и 18,4 нг/мл (p=0,362). Через три недели приёма в группе детей с НМТ показатель вырос в 1,8 раза (p=0,003), а у детей с ОНМТ – лишь в 1,4 раза (p=0,04), несмотря на то, что доза на килограмм массы тела во второй группе была статистически значимо выше – 476,2 [454,5;512,8] МЕ/кг*сут и 740,7 [689,7;769,2] МЕ/кг*сут соответственно (p=0,001).

По итогам трёхнедельного курса профилактического приёма холекальциферола концентрация 25(OH)D в сыворотке крови в группе более зрелых детей с НМТ стала статистически значимо превосходить таковую у детей с ОНМТ – 34,5 нг/мл и 25,1 нг/мл соответственно (p=0,032). Совершенно

очевидно, что степень зрелости к моменту рождения определяет и активность ферментов печени, участвующих в первом этапе метаболизации холекальциферола. Поэтому у детей с ОНМТ дозировка 1000 МЕ/сут, несмотря на то, что она выше на килограмм массы тела, чем у детей с НМТ, является безопасной, так как не приводит к более выраженному подъёму концентрации 25(OH)D в сыворотке крови. По-видимому, витамин D-зависимая экспрессия антимикробных пептидов, в частности, LL-37, подверждена сходной закономерности, однако различия в концентрации кателицидина после курса профилактического приёма у детей с НМТ и ОНМТ статистически не столь значимы (p=0,057).

На рисунке 35 изображена динамика показателей провоспалительных цитокинов и LL-37 в сыворотке крови у недоношенных новорождённых на фоне приёма холекальциферола в дозе 1000 МЕ/сутки.

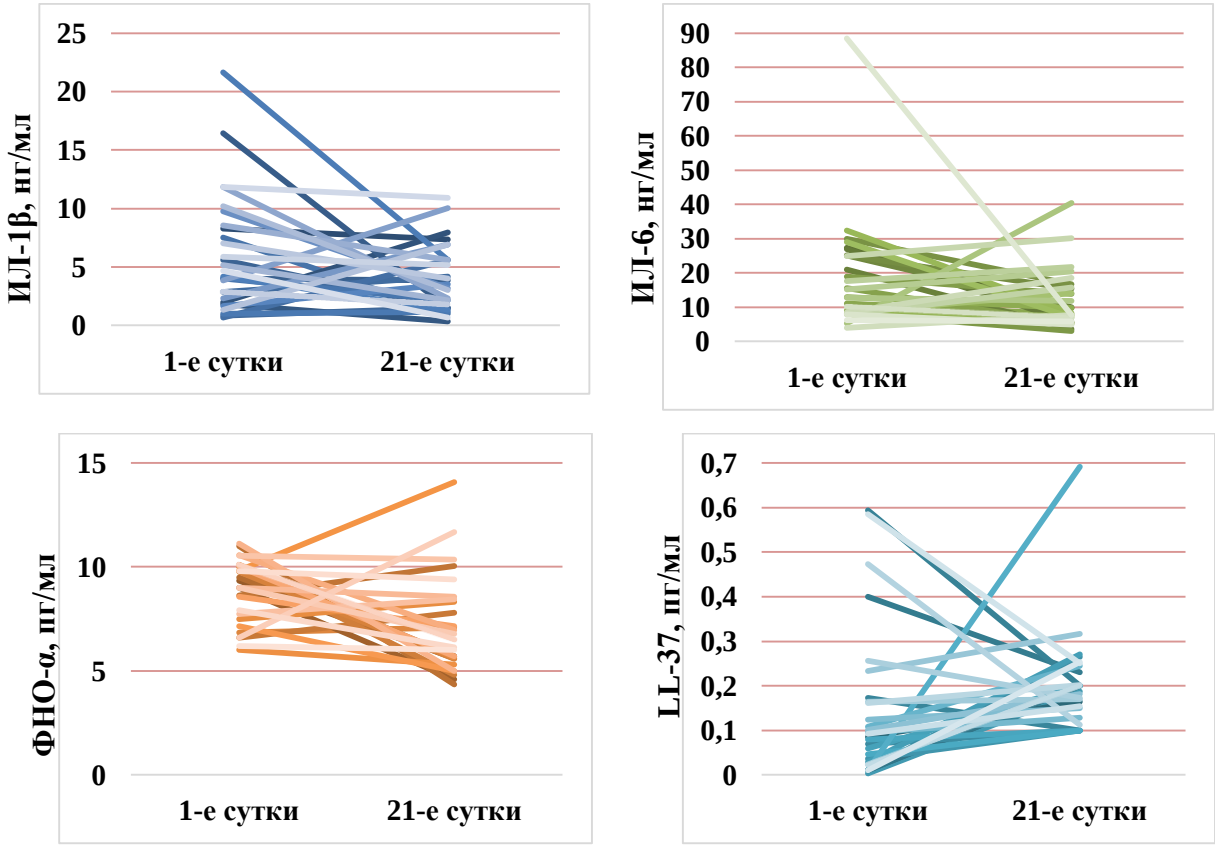


Рисунок 35 – Динамика провоспалительных цитокинов и LL-37 в сыворотке крови у недоношенных новорождённых на фоне трёхнедельного курса холекальциферола в дозе 1000 МЕ/сут.

Кривые, изображенные на рисунке 35 во всех случаях, имеют разнонаправленное движение. 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 холекальциферола повышался в 78,8% случаев.

В качестве иллюстрации эффективности предложенной нами схемы профилактического приёма холекальциферола приводим клинический пример 3.

12.02.2021 года родилась недоношенная девочка.

Беременность 2-я (1-я – 2015 год – ОКС в сроке 39 недель по поводу слабости родовой деятельности. 2-я – настоящая), протекавшая - I триместр: без особенностей. II триместр: токсикоз средней степени тяжести. III триместр: кольпит. При посещениженской консультации на сроке 28 недель 2 дня, зафиксировано повышение АД до 170/110 мм.рт.ст., госпитализирована в отделение реанимации перинатального центра.

Роды 2-е преждевременные, в 29 недель. Тяжёлая прогрессирующая преэклампсия. Кольпит. Рубец на матке после ОКС, состоятельный. Плацентарная недостаточность, компенсированная. Анемия I степени. Бронхит, ремиссия. Миопия легкой степени обоих глаз. ГСД, диетотерапия. Операция кесарево сечение.

При рождении: масса тела 12000 граммов. Длина 39 см. Окружность головы 28 см. Оценка по шкале Апгар 7-8 баллов.

Течение раннего неонатального периода: Состояние ребёнка тяжелое, тяжесть состояния обусловлена дыхательной недостаточностью, недоношенностью. Через 25 минут после рождения заинтубирован, на аппаратной ИВЛ, эндотрахеально введен Куросурф. К концу 2-х суток экстубирован, преведен на CPAP через назальные канюли. К концу 4-х суток снят с CPAP, дыхательные нарушения купировались, обходился без дополнительной подачи кислорода. На фоне лечения состояние ребенка средней степени тяжести.

Лабораторное данные новорождённого представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Лабораторные данные новорождённого

Показатель	25(OH)D, нг/мл	LL-37, пг/мл	ИЛ-1β, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ФНО-α, пг/мл
1-ые сутки	15,4	0,03	3,5	22	16
Через 3 недели (приём 1000 МЕ)	40,1	0,32	5,4	11,2	5,6

Общий анализ крови 1-е сутки: эритроциты – $6,11*10^{12}$/л; гемоглобин – 187 г/л; лейкоциты – $19,4*10^{9}$/л (э – 1%, п – 8%, с/я – 51%, л – 31%, м – 9%); тромбоциты – $233*10^{9}$/л;

Биохимический анализ крови 1-е сутки: Общий белок – 48,2 г/л, мочевина – 2,9 ммоль/л, креатинин – 40 мкмоль/л, билирубин общий – 12,0 ммоль/л, АЛТ – 10,4 Е/л, АСТ – 26,8 Е/л, СРБ – отрицательный.

Лечение: ИВЛ, CPAP, кувез, куросурф 200 мг/кг, парентеральное питание: 10% аминовен, 20% интралипид, 40% глюкоза, электролиты, ампициллин+сульбактам 75 мг/кг, гентамицин 4 мг/кг, меронем 40 мг/кг/сут, ванкомицин 30 мг/кг/сут, викасол 1% 1 мг/кг/сут, 20% кофеин 20-10 мг/кг, дифлюкан 3 мг/кг.

Диагноз: РДСН. Врождённая пневмония. ДН 3 степени. Церебральная ишемия средней степени тяжести, острый период. Синдром угнетения. Открытое овальное окно 3,5 мм, Открытый артеральный проток 1,6 мм, умеренная недостаточность трикуспидального клапана, клапана легочной артерии. СН 0. Недоношенность 29 недель.

Данный клинический пример демонстрирует дефицит витамина D в сыворотке крови недоношенного новорождённого на 1-е сутки, приём 1000 МЕ/сут холекальциферола на протяжении трёх недель демонстрирует прирост концентрации кальцидиола – оптимальный уровень, а также снижение показателей провоспалительных цитокинов, повышение концентрации LL-37 в сыворотке крови и благоприятный исход заболевания.

Резюмируя содержание главы 5, можно сделать ряд выводов:

- недоношенные новорождённые более чем в половине случаев имеют дефицит витамина D в сыворотке крови – 58,5%, недостаточность – в 25,2% случаях, и лишь у 16,3% детей концентрация 25(OH)D в сыворотке крови соответствует показателю нормальной обеспеченности;
- приём в антенатальном периоде беременной женщиной витаминно-минеральных комплексов в случаях преждевременных родов и рождения ребёнка недоношенным не позволяет добиться нормальной обеспеченности 25(OHD) в сыворотке крови у новорождённого;
- недоношенные дети с ЭНМТ имеют статистически значимо более низкую концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови в сравнении с недоношенными с ОНМТ и НМТ при рождении;

- у недоношенных детей с ОНМТ выявлена положительная связь между концентрацией 25(OH)D и массой тела при рождении (r=0,28, p=0,046);
- недоношенные новорождённые с инфекционным процессом характеризуются статистически значимо более низкой концентрацией витамина D в сыворотке крови по сравнению с младенцами, не имеющими инфекционного процесса. Концентрация витамина D в сыворотке крови в группе новорождённых с летальным исходом инфекционного процесса была ниже, чем у выживших недоношенных;
- у недоношенных детей с врождённой пневмонией концентрация LL-37 в сыворотке крови была статистически значимо ниже, чем у новорождённых без инфекции;
- в группе недоношенных с летальным исходом инфекционного процесса выявлена статистически значимая положительная связь между концентрацией витамина D и антимикробного пептида кателицидина в сыворотке крови.

Схема лекарственной коррекции гиповитаминоза D у недоношенных детей, использованная в нашем исследовании, показывает высокий уровень эффективности, что подтверждается повышением медианы кальцидиола сыворотки крови на фоне трёхнедельного приёма раствора холекальциферола.

Доза холекальциферола 1000 МЕ/сут является абсолютно безопасной для недоношенного ребёнка, так как никто из младенцев, получавших холекальциферол, спустя 3 недели не имел показатель 25(OH)D, превышающий концентрации 100 нг/мл.

В группе новорождённых, не принимавших холекальциферол, дефицит витамина D в сыворотке крови на 1-е сутки, был выявлен у 16 (66,7%) новорождённых, а на 21-е – у 12 (50,0%); в группе детей, принимавших холекальциферол на 1-е сутки – у 17 (51,6%), а на 21-е сутки – лишь у 3 (9,1%) новорождённых.

В группе недоношенных новорождённых, принимавших 1000 МЕ/сутки холекальциферола, в 84,8% случаев отмечается прирост концентрации кальцидиола, лишь 15,2% детей не имели прирост.

На фоне трёхнедельного курса приёма холекальциферола, вместе с увеличением концентрации 25(OH)D в сыворотке крови, статистически значимо снижались показатели ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α и статистически значимо увеличивался показатель LL-37 в сыворотке крови. Дотация 1000 МЕ/сут приводит к снижению ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α в сыворотке крови в 72,7%, 84,8% и 90,9% случаев. Концентрация LL-37 в сыворотке крови на фоне приёма холекальциферола, наоборот, повышалась в 78,8% случаев.

Приём новорождёнными холекальциферола в дозе 1000 МЕ/сут является оптимальной и безопасной дозой для повышения до рекомендуемых референсных значений концентрации кальцидиола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённые в нашей стране исследования свидетельствуют о том, что низкая концентрация 25(OH)D в сыворотке крови определяется у 50–92% взрослого населения и детей [8, 9, 24, 39]. Широкая распространённость дефицита витамина D среди беременных женщин объясняет высокий уровень дефицита кальцидиола в сыворотке крови у новорождённых и детей первых месяцев жизни, проскольку неопровержимо доказано, что концентрация кальцидиола в сыворотке крови новорождённого на 60-80% зависит от такового в сыворотке матери [9, 167].

Новорождённые дети, в том числе недоношенные младенцы, входят в группу риска по развитию дефицита витамина D. Известно, что именно почки плода являются источником фетального кальцитриола, однако превращение витамина D, который проникает через плаценту, в активную форму – 1,25$(OH)_2$D возможно лишь с 24-й недели гестации.

Витамин D влияет не только на фосфорно-кальциевый гомеостаз и функционирование костной системы, но и обладает рядом внекостных эффектов, в частности, принимает участие в регуляции пролиферации и дифференцировке иммунокомпетентных клеток. Роль витамина D в функционировании иммунной системы подтверждена открытием VDR в большинстве клеток иммунной системы [220]. Он играет важную роль в защите от инфекционных заболеваний путём модуляции врождённого иммунного ответа. С помощью клеток, имеющих VDR, происходит регуляция экспрессии генов биологически активных соединений (цитокинов, ферментов), принимающих участие в патогенезе воспалительных и аутоиммунных заболеваний [60]. Низкая концентрация кальцидиола в сыворотке крови сопровождается увеличением частоты и тяжести респираторных и других инфекционных заболеваний, что, в частности, обусловлено влиянием на синтез антимикробных пептидов [6, 161, 175, 182, 189].

Приём беременными женщинами ВМК, содержащих витамин D, приводит к увеличению концентрации кальцидиола в сыворотке крови новорождённого, оказывая, тем самым, положительное влияние на состояние здоровья ребёнка [8, 134, 169]. Акушерами-гинекологами активно изучается влияние витамина D на женский организм, течение беременности и родов, в 2020 году разработан и внедряется в практику консенсусный документ – «Междисциплинарное руководство по профилактике и лечению дефицита витамина D в прегравидарном периоде, во время беременности и после родов».

Частота преждевременных родов в последние десятилетия растёт во всём мире. На сегодняшний день преждевременные роды составляют от 5 до 18% в разных странах, при этом ежегодно в мире раньше срока на свет появляется около 15 млн детей. По данным Росстата, за последние 3 года (2017-2019 гг.), число недоношенных детей в России составило от 6,0 до 6,2% [55]. Неуклонный рост числа недоношенных новорождённых ставит множество задач перед врачами разных специальностей.

Рост числа беременных женщин с метаболическими и эндокринными заболеваниями, сопровождающимися нарушениями углеводного обмена, а также ожирением, приводит к существенному повышению рисков для новорождённого, неблагоприятному течению периода ранней адаптации. Влияние на состояние углеводного обмена матери с эндокринопатиями, обеспеченность плода и новорождённого микронутриентами – превентивные меры, которые позволяют снижать риски неблагоприятных исходов у детей [53, 144, 190].

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

Критерии включения в исследование: беременные женщины с эндокринной патологией (сахарный диабет I типа, гестационный сахарный диабет, ожирение различной степени); новорождённые от матерей с эндокринной патологией (сахарный диабет I типа, гестационный сахарный

диабет, ожирение различной степени); новорождённые и недоношенные дети, которым назначался биохимический анализ крови в первые трое суток жизни.

Критерии исключения из исследования: беременность, индуцированная ЭКО; многоплодная беременность; синдром задержки внутриутробного развития различной степени; новорождённые двойни; тяжёлые врождённые аномалии; недоношенные новорождённые, получавшие холекальциферол, умершие до 21 суток; недоношенные новорождённые, не получавшие холекальциферол, умершие до 21 суток.

Новорождённым и недоношенным детям проводилось определение концентрации 25(OH)D, провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α), антимикробного пептида кателицидина (LL-37) в сыворотке крови.

Исследование проводилось в несколько этапов и включало ннесколько групп обследованных. Первая группа – новорождённые от матерей с различной эндокринной патологией. Вторая группа – 135 недоношенных новорождённых, срок гестации от 22 до 36 недель. Третья группа – недоношенные новорождённые, получавшие холекальциферол в дозировке 1000 МЕ с рождения на протяжении трёх недель и недоношенные новорождённые, не принимавшие препараты витамина D.

У матерей всех новорождённых, в том числе у тех, кому проводилась дотация 25(OH)D, было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в проводимом исследовании. Все этапы исследования соответствуют международным этическим нормам и законодательству РФ.

В ходе выполнения первого этапа исследования показано, что у 100% женщин с эндокринной патологией (СД I типа, ГСД, ОЖ и ГСД на фоне ожирения), диагностированы различные комбинации экстрагенитальной патологии, а также состояния, осложняющие течение беременности и родов.

Метаболические нарушения, возникающие у женщин в период гестации, негативно отразились на состоянии младенцев. В каждой группе, сформированной в зависимости от эндокринной патологии женщины, были

новорождённые, которые имели клинические признаки ДФ. Новорождённые, появившихся на свет от женщин с нарушением углеводного обмена, зачастую имели гипогликемию, которая возникала в первые часы жизни.

Концентрация витамина D в сыворотке крови в группах детей, имеющих клинические признаки ДФ и без неё, соответствовала дефициту, статистически значимо не различалась, но была ниже в группе детей с клиническими признаками ДФ, а провоспалительные цитокины в данной группе новорождённых несколько выше.

Медиана концентрации витамина D в сыворотке крови в группе детей от матерей с эндокринной патологией, соответствовала дефициту – 13,9 [7,9;21,7] нг/мл. 206 (67,7%) новорождённых от матерей с эндокринопатиями, имели дефицит (менее 20 нг/мл) 25(OH)D и лишь 29 (9,6%) детей имели оптимальную (более 30 нг/мл) концентрацию кальцидиола. Детальный анализ каждой группы новорождённых, с учётом группы матерей, имеющих различную эндокринную патологию, показал, что только 12,5% детей от матерей с СД I типа имели оптимальную концентрацию кальцидиола, с ГСД – 8,9%, с ОЖ I степени – 12,4%, с ОЖ II степени – 5,9%, с ОЖ III степени – 10,3%, с ГСД на фоне ожирения – 9,7% детей.

Приём женщинами ВМК на протяжении беременности позволяет повысить концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови новорождённых, но не обеспечивает его оптимальной концентрации. Новорождённые матерей, получавших поливитамины вовремя беременности, имели статистически значимо более высокую концентрацию кальцидиола в сыворотке крови – 20,9 [15,5;29,5] нг/мл, чем дети, матери которых не принимали ВМК – 10,8 [5,9;19,8] нг/мл (p=0,001)

Проведён анализ концентрации 25(OH)D в сыворотке крови в зависимости от года рождения младенцев от матерей с эндокринной патологией. Медиана кальцидиола у новорождённых, рождённых в 2017 году, соответствовала тяжёлому дефициту – 6,9 [4,0;12,9] нг/мл. Наиболее высокий показатель 25(OH)D в сыворотке крови был отмечен в 2018 году – 19,6

[12,1;23,2] нг/мл. В 2017 году концентрация кальцидиола в сыворотке крови статистически значимо ниже в сравнении с детьми, рождёнными и в 2018 году – в 2,8 раза (p=0,001), и в 2019 году – в 2,6 раза (p=0,001), и в 2020 году – в 2,2 раза (p=0,001). Показательно, что ни в одном из периодов наблюдений (2018-2020 гг.) медиана 25(OH)D в сыворотке крови не достигла пороговой величины, характеризующей оптимальный статус витамина D (30 нг/мл).

Адекватная терапия СД у беременной женщины является главным фактором, оказывающим влияние на состояние будущего ребёнка, течение раннего неонатального периода и его здоровья в дальнейшем

Дети, появившиеся на свет от матерей с СД I типа, имели тяжёлый дефицит витамина D – 8,7 [5,0; 22,0] нг/мл, концентрация кальцидиола в сыворотке крови оказалась ниже в 1,8 раза в сравнении такового показателя с контрольной группой – 16,2 [8,9; 24,0] нг/мл (p=0,002). Почти в половине случаев новорождённые, матери которых находились на инсулинотерапии, имели показатель 25(OH)D менее 10 нг/мл – 32 (46,3%) ребёнка, концентрацию 10-20 нг/мл имели 12 (17,4%) младенцев, 20-30 нг/мл – 15 (21,7%), концентрация кальцидиола более 30 нг/мл наблюдалась лишь у 10 (14,6%) детей. Следует отметить, что среди новорождённых от матерей с ГСД, находившихся на диетотерапии, тяжёлый дефицит выявлен у 24 (27,9%), дефицит – у 8 (9,3%), недостаточность – у 28 (32,5%), оптимальная концентрация – у 26 (30,3%) детей.

Патология эндокринной системы индуцирует хронический воспалительный процесс, что можно заметить на примере цитокинового статуса у младенцев. Новорождённые, матери которых имели эндокринную патологию, имели более высокий показатель ИЛ-1β в сыворотке крови – 16,9 [4,6; 55,2] пг/мл, чем дети из группы сравнения – 5,1 [1,7; 27,7] пг/мл (p=0,004). Концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови также был статистически значимо выше – 41,9 [14,3; 148,1] пг/мл и 16,1 [5,1; 49,5] пг/мл соответственно (p=0,007).

Недоношенные новорождённые входят в группу риска по развитию дефицита витамина D, в нашем исследовании – дефицит имели 79 (58,5%), недостаточность – 34 (25,2%), а оптимальная концентрация определялся лишь у 22 (16,3%) из 135 младенцев, при этом медиана соответствовала дефициту – 18,4 [12,3; 23,1] нг/мл.

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 оптимальной концентрацией – лишь у 3 (30%) новорождённых.

Полученные данные о низкой обеспеченности витамином D позволили сделать вывод о необходимости ранней постнатальной профилактики гиповитаминоза D, начинающейся уже в периоде новорождённости.

Важным аспектом стал анализ зависимости концентрации 25(OH)D в сыворотке крови у недоношенных детей от массы тела при рождении. Выявлено, что младенцы с ЭНМТ имели статистически значимо более низкую концентрацию 25(OH)D – 15,6 [10,8; 19,1] нг/мл в сравнении с детьми с ОНМТ – 19,0 [12,3; 24,1] нг/мл (p=0,001), и НМТ – 19,4 [13,2; 23,5] нг/мл (p=0,001). Между массой тела у детей с ОНМТ и концентрацией 25(OH)D получена положительная связь (r=0,28, p=0,046).

Следует отметить, что младенцы имели дефицит витамина D круглогодично, независимо от сезона рождения, и лишь у недоношенных, появившихся на свет осенью, концентрация была несколько выше, чем у родившихся зимой, весной и летом.

Показано, что исходно низкая концентрация 25(OH)D в сыворотке крови может рассматриваться в качестве одного из неблагоприятных прогностических признаков развития и степени тяжести врождённой инфекции. Дети с врождённой пневмонией имели дефицит – 18,4 [11,8; 23,1] нг/мл, показатель был статистически значимо меньше, чем у детей из группы сравнения, которые имели недостаточность витамина D – 20,1 [16,2; 33,0]

нг/мл (p=0,043). Показатель 25(OH)D в сыворотке крови у 10 впоследствии умерших от инфекционной патологии детей составил 13,8 [10,1; 17,1] нг/мл, что 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). Полученные данные подтверждают факт того, что витамин D оказывает влияние на течение инфекционного процесса.

В группе детей без инфекции показатель LL-37 в сыворотке крови составил 1,1 [0,6; 2,1] нг/мл, а у детей с врождённой пневмонией – 0,4 [0,1; 1,2] нг/мл (p=0,002), при этом в группе умерших детей установлена значимая положительная связь между концентрацией витамина D и LL-37 (r=0,71, p=0,022). От исходной концентрации 25(OH)D зависит показатель LL-37 и можно предположить, что в некоторой степени им обусловлен неблагоприятный исход заболевания.

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, возникает необходимость проведения ранней постнатальной дотации витамина D в группе детей, появившихся на свет раньше срока. Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) рекомендует назначать витамин D в дозе 800-1000 МЕ/сут независимо от массы тела, срока гестации и сезона рождения.

В нашем исследовании недоношенные новорождённые получали per os 1000 МЕ/сут холекальциферола на протяжении трёх недель, что соответствовало рекомендациям ESPGHAN.

Показано, что приём холекальциферола у недоношенных детей с рождения в 84,8% случаев приводит к повышению концентрации кальцидиола в сыворотке крови. В результате приёма витамина D в дозе 1000 МЕ/сут в течение трёх недель отмечается значительное увеличение кальцидиола: исходная концентрация 25(OH)D составила 19,1 [11,9; 22,4] нг/мл, а после трёхнедельного приёма – 34,1 [22,1; 47,2] нг/мл (p=0,019). В контрольной группе 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).

Анализ полученных данных демонстрирует, что в группе новорождённых, получавших препараты витамина D, количество младенцев с показателем кальцидиола более 30 нг/мл увеличилось в 3 раза – с 6 (18,2%) до 18 (54,5%) человек, в то время как в группе не получавших холекальциферол детей частота нормального статуса витамина D изменилась незначительно. В группе не получавших холекальциферол существенных изменений не произошло – 12 (50,0%) детей имели дефицит, в группе с дотацией к возрасту 21 дня концентрация менее 20 нг/мл наблюдался лишь у 3 (9,1%) новорождённых.

Медиана дозы на кг массы тела холекальциферола недоношенных новорождённых в первые сутки составила 588,2 [465,1;692,1] МЕ/кг в сутки, а спустя три недели – 476,2 [465,1; 692,1] МЕ/кг в сутки. Вполне закономерно, что с увеличением массы тела, снижается доза на кг массы тела.

Анализ концентрации общего кальция в сыворотке крови недоношенных новорождённых, у которых концентрация витамина D при рождении соответствовал тяжёлому дефициту (менее 10 нг/мл), показал, что все младенцы 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. Крайне важным является показатель общего кальция спустя 21 день. На фоне трёхнедельного курса дотации ни в одном случае не отмечалось гиперкальциемии, что ещё раз

свидетельствует о высокой безопасности использованной нами с целью коррекции гиповитаминоза D дозировки холекальциферола.

Следует отметить, что на фоне приёма витамина D происходит изменение концентрации цитокинов и АМП (LL-37) в сыворотке крови. Увеличение концентрации 25(OH)D приводит к росту показателя АМП – с 0,08 [0,02; 0,17] нг/мл до 0,18 [0,11; 0,23] нг/мл (p=0,001). Провоспалительные цитокины снижаются: ИЛ-1β – с 4,8 [2,3; 7,5] пг/мл до 3,1 [1,5; 5,6] пг/мл (p=0,046), ИЛ-6 – с 12,8 [7,9; 25,0] пг/мл до 9,1 [5,8; 14,1] пг/мл (p=0,041), а ФНО-α – с 9,0 [7,2; 10,0] пг/мл до 6,6 [5,6; 8,3] пг/мл (p=0,001).

Дотация 1000 МЕ/сут у 72,7% детей сопровождалась снижением концентрации ИЛ-1β, в 84,8% – снижением ИЛ-6 и в 90,9% - падением ФНО-α. Показатель LL-37 на фоне приёма холекальциферола повышался в 78,8% случаев.

Младенцы с ОНМТ до приёма препаратов витамина D имели медиану 25(OH)D 18,4 [12,9; 22,4] нг/мл, на фоне трёхнедельного приёма 1000 МЕ/сут холекальциферола она выросла статистически значимо – 25,1 [21,8; 36,6] нг/мл (p=0,042), аналогичные данные были получены при анализе концентрации LL-37 – 0,069 [0,02; 0,09] нг/мл и 0,11 [0,1; 0,16] нг/мл (p=0,04) соответственно.

В группе недоношенных с НМТ на фоне трёхнедельного курса приёма холекальциферола произошло увеличение показателя 25(OH)D в сыворотке крови с 19,1 [11,1; 20,5] нг/мл до 34,5 [22,3; 46,4] нг/мл (p=0,001). Соответствующие данные были получены и при анализе концентрации LL-37 в сыворотке крови – 0,09 [0,01; 0,16] нг/мл и 0,2 [0,15; 0,2] нг/мл (p=0,012) соответственно.

Параллельно проведён сравнительный анализ динамики концентрации провоспалительных цитокинов и LL-37 в сыворотке крови в группе недоношенных новорождённых, которые не принимали холекальциферол, сыворотка крови для исследования забиралась на 1-е и 21-е сутки жизни. На фоне отсутствия дотации витамина D не произошло снижение показателя LL-37 – 0,09 [0,03; 0,2] нг/мл и 0,06 [0,04; 0,1] нг/мл; а снижение

провоспалительных цитокинов отсутствовало или было менее значительно – ИЛ-1β – 6,0 [1,0; 9,0] пг/мл и 7,3 [5,8; 8,5] пг/мл, ФНО-α – 6,2 [6,0; 6,2] пг/мл и 4,1 [6,0; 10,3] пг/мл, статистически значимо снизилась лишь концентрация ИЛ-6 – с 24,1 [10,1; 67,1] пг/мл до 11,4 [5,4; 11,5] пг/мл (p=0,028).

Проведённое нами исследование свидетельствуют о том, что дотация препаратами холекальциферола в суточной дозировке 1000 МЕ/сут продолжительностью 3 недели у недоношенных детей не только приводит к заметному повышению статуса витамина D, достижению уровня нормальной обеспеченности более, чем в половине случаев, но и сопровождается статистически значимым увеличением концентрации LL-37 в сыворотке крови, а также статистически значимым снижением концентрации провоспалительных цитокинов – ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α.

Проведённое исследование позволяет сделать вывод о том, что дети от матерей с эндокринной патологией и недоношенные новорождённые, в том числе, и младенцы с инфекционным процессом, в подавляющем большинстве случаев имеют дефицит витамина D. Приём новорождёнными препаратов холекальциферола в дозе 1000 МЕ/сут является оптимальным для увеличения концентрации кальцидиола достижения статуса нормальной обеспеченности.

Подводя итог, следует отметить, что крайне необходима разработка согласованной с акушерско-гинекологической службой страны программы комплексной профилактики гиповитаминоза D, которая будет включать в себя не только рекомендации по антенатальному приёму, но и по ранней постнатальной профилактике и коррекции дефицита витамина D у доношенных, и в особенности, для недоношенных. Разработка и согласованное внедрение профилактических мер должны позволить не только снизить частоту осложнённого течения беременности и родов, но и за счёт иммунотропных эффектов витамина D повысить эффективность системы противоинфекционной защиты у новорождённых детей.

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 сывороте 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 LL-37 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.

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

$1,25(OH)_2D$ – кальцитриол
25(OH)D – кальцидиол
CAMP – ген, кодирующий синтез кателицидина
CYP27B1 – 1α-гидроксилаза
ESPGHAN – Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов
HbA1c – гликированный гемоглобин
LL-37 – человеческий кателицидин
Th – Т-хелперы
TLR – толл-подобные рецепторы
VDBP – витамин D-связывающий белок
VDR – рецепторы витамина D
АМП – антимикробные пептиды
ВУИ – внутриутробная инфекция
ГСД – гестационный сахарный диабет
ДФ – диабетическая фетопатия
ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких
ИЛ – интерлейкины
ИМТ – индекс массы тела
ИФР – инсулиноподобный фактор роста
МЕ – международные единицы
НМТ – низкая масса тела
ОЖ – ожирение
ОКС – операция кесарево сечения
ОНМТ – очень низкая масса тела
ОША – оценка по шкале Апгар
ПТГ – паратиреоидный гормон
РДС - респираторный дистресс-синдром
СД – сахарный диабет
ФНО-α – фактор некроза опухоли
ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абатуров, А.Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины. Дефензины – молекулы, переживающие ренессанс (часть 1) / А.Е. Абатуров // Здоровье ребенка. – 2011. - № 7. – С. 161–171.
2. Азимова, В.Т. Эндогенные антимикробные пептиды человека / В.Т. Азимова, Н.И. Потатуркина-Нестерова, А.С. Нестеров // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 1(1). – С. 13–37.
3. Бельмер, С.В. Концепция пищевого программирования: общие положения и частные примеры / С.В. Бельмер // Лечащий врач. - 2015. - № 2. – С. 78–82.
4. Бельмер, С.В. Частные вопросы пищевого программирования: фетальное программирование / С.В. Бельмер // Вопросы детской диетологии. – 2016. - № 14(1). – С. 26–31.
5. Будихина, А.С. Роль антимикробных пептидов в патологии заболеваний верхних дыхательных путей / А.С. Будихина // Иммунология. – 2017. - № 38 (4). – С. 234–238.
6. Взаимосвязь бронхолёгочных заболеваний с уровнем витамина D / О.В. Великая, Л.В. Васильева, С.А. Недомолкина, С.В. Недомолкин // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. - № 98(11). – С. 57–64.
7. Витамин D как маркер иммунного статуса женщин с невынашиванием беременности инфекционного генеза / Т.Н. Савченко, И.А. Дергачёва, Л.А. Щеплягина [и др.] // Terra Medica. – 2016. – № 1–2. – С. 43–46.
8. Витамин D у новорождённых и недоношенных детей / М.В. Нароган, И.И. Рюмина, К.Н. Крохина [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2018. - № 3 (21). – С. 134–138.
9. Витамин D: влияние на течение и исходы беременности, развитие плода и здоровье детей в постнатальном периоде / А.К. Еремкина, Н.Г.

Мокрышева, Е.А. Пигарова, С.С. Мирная // Терапевтический архив. – 2018. – № 10. – С. 115–127.

10. Влияние прегестационного ожирения на перинатальные исходы у женщин с гестационным сахарным диабетом / О.В. Папышева, Г.А. Котайш, И.В. Савенкова, [и др.] Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2019. – № 7(3). – С. 25–30.
11. Внекостные эффекты витамина D (обзор литературы) / А.В. Древаль, И.В. Крюкова, И.А. Барсуков, Л.Х. Тевосян // РМЖ. – 2017. - № 1. – С. 53–56.
12. Гестационный сахарный диабет – современные представления об эпидемиологии, патогенезе, диагностике и профилактике осложнений / О.И. Мищенко, В.Г. Мозес, М.В. Косинова [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2020. - № 1. – С. 111–120.
13. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение: Российский национальный консенсус / И.И. Дедов, В.И. Краснопольский, Г.Т. Сухих [и др.] // Сахарный диабет. – 2012. – № 4. – С. 4–10.
14. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
15. Громова, О.А. Витамин D – смена парадигмы / О.А. Громова, И.Ю. Торшин. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 576 с.
16. Дедов, И.И. Жировая ткань как эндокринный орган / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А. Бутрова / Ожирение и метаболизм. – 2006. - №1. – С. 6–13.
17. Дети от матерей с сахарным диабетом. Сахарный диабет у новорождённых. Клинические рекомендации (проект) / И.В. Солодкова, Л.Н. Мельникова, Н.В. Паршина [и др.] // Детская медицина Северо-Запада. – 2015. – № 6 (3). – С. 4–10.
18. Дзгоева, Ф.Х. Питание во внутриутробный период жизни: фетальное программирование метаболического синдрома / Ф.Х. Дзгоева // Ожирение и метаболизм. – 2015. – № 12(3). – С. 10–14.

19. Диабетическая фетопатия – патогенез, прогнозирование, перинатальные и неонатальные исходы / О.И. Мищенко, П.М. Крюков, К.Б. Мозес [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2020. - № 1 (80). – С. 4–9.
20. Доан, Т.М. Дефицит витамина D в тропиках и субтропиках / Т.М. Доан, В.А. Александрова, Л.П. Чурилов // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2017. – № 7(1). – С. 80–88.
21. Жук, Т.В. Ожирение, репродукция и оксидативный стресс / Т.В. Жук, С.Д. Яворская, В.В. Востриков // Ожирение и метаболизм. – 2017. – № 14 (4). – С. 16–22.
22. Забуга, О.Г. Метаболическое программирование: теоретические концепции и экспериментальные доказательства / О.Г. Забуга, Н.Г. Ахаладзе, А.М. Вайсерман // Успехи геронтологии. – 2013. – № 26(2). – С. 212–223.
23. Заячникова, Т.Е. Дефицит витамина D в системе «мать–плацента–плод» как фактор риска нарушений физического и неврологического развития у недоношенных детей / Т.Е. Заячникова, Э.Б. Белан, А.С. Красильникова // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – № 5. – С. 20–25.
24. Иванов, Д.О. Витамин D в системе мать-плацента-плод / Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко, О.О. Шемякина // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. - № 3(4). – С. 43–48.
25. Иванов, Д.О. Диагностика и лечение гипогликемии новорождённых: Клинические рекомендации / Д.О. Иванов, Н.П. Шабалов, Ю.В. Петренко. – 2015. – 58 с.
26. Иванов, Д.О. Нарушения обмена кальция у новорождённых / Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко, Е.А. Курзина // Детская медицина Северо-Запада. – 2011. – № 2 (2). – С. 80.
27. Карелина, О.Б. Особенности содержания лептина у беременных с ожирением и их новорождённых / О.Б. Карелина, Н.В. Артымук // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2016. – № 2 (3). – С. 21–27.

28. Кателицидины, витамин D и туберкулёз / И.В. Беляева, А.В. Николаев, Л.П. Чурилов, П.К. Яблонский // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2013. – № 3. – С. 3–18.
29. Мальцев, С.В. Витамин D и иммунитет / С.В. Мальцев, Н.В. Рылова // Практическая медицина. – 2015. – № 86 (1). – С. 114–120.
30. Метаболические нарушения при адипоцитокиновом дисбалансе и гестационные осложнения / Н.Б. Чабанова, С.И. Матаев, Т.Н. Василькова, И.А. Трошина // Ожирение и метаболизм. – 2017. – № 14 (1). – С. 9–16.
31. Метаболический синдром у детей и подростков определение. Критерии диагностики / И.Н. Захарова, С.И. Малявская, Т.М. Творогова [и др.] // Медицинский Совет. – 2016. – № 16. – С. 103–109.
32. Механизмы внутриутробного программирования ожирения у детей / В.И. Щербаков, Т.И. Рябиченко, Г.А. Скосырева, А.Н. Трунов // Росс. вестн. перинатол. педиатр. – 2013. – № 5. – С. 8–14.
33. Мирошник, Е.В. Влияние сахарного диабета матери на здоровье новорождённого / Е.В. Мирошник, И.И. Рюмина, В.В. Зубков // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 9. – С. 45–49.
34. Недостаточность витамина D и ожирение у детей и подростков: насколько взаимосвязаны две глобальные пандемии. Роль витамина D в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности (часть 1) / Л.Я. Климов, И.Н. Захарова, В.А. Курьянинова [и др.] Медицинский совет. – 2017. – № 19. – С. 214–220.
35. Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции: Национальная программа / Союз педиатров России [и др.]. – М.: ПедиатрЪ, 2018. – 96 с.
36. Неонатология: Национальное руководство. Краткое издание / Н.Н. Володин, Д.Н. Дегтярев, Е.Н. Байбарина [и др.] / Под ред. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 896 с.

37. Нетребенко, О.К. Ожирение у детей: истоки проблемы и поиски решений / О.К. Нетребенко // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2011. – № 90 (1). – С. 104–113.
38. О противовирусных эффектах витамина D / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Д.Е. Фролова [и др.] // Медицинский совет. – 2020. – № 3. – С. 152–158.
39. Обеспеченность витамином D детей грудного возраста / И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, А.Н. Касьянова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 61 (6). – С. 68–76.
40. Обеспеченность витамином D новорожденных Ставропольского края / Л.Я. Климов, С.В. Долбня, В.А. Курьянинова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – № 10 (2). – С. 159–163.
41. Ожирение и гестационное увеличение массы тела в развитии гестационного сахарного диабета и его осложнений / А.А. Оразмурадов, А.Н. Ахматова, Г.А. Аракелян [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2020. – № 8 (3). – С. 86–89.
42. Окороченков, С.А. Антимикробные пептиды: механизмы действия и перспективы практического применения / С.А. Окороченков, Г.А. Желтухина, В.Е. Небольсин // Биомедицинская химия. – 2012. – № 58 (2). – С. 131–143.
43. Особенности неонатального периода у детей, рождённых от матерей с сахарным диабетом / Е.Г. Нейман, Е.П. Шитьковская, Н.А. Ильенкова [и др.] Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – № 4. – С. 75–78.
44. Оценка уровня витамина D в пуповинной крови новорожденных г. Архангельска, рожденных в зимний период / С.И. Малявская, В.Г. Карамян, Г.Н. Кострова, А.В. Лебедев // Росс. вестн. перинатол. педиатр. – 2018. – № 63 (1). – С. 46–50.
45. Петрухин, В.А. Гестационный сахарный диабет / В.А. Петрухин, М.В. Бурумкулова // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2014. – № 1 (1). – С. 48–51.

46. Пигарова, Е.А. Влияние витамина D на иммунную систему / Е.А. Пигарова, А.В. Плещеев, Л.К. Дзеранова // Иммунология. – 2015. – № 36 (1). – С. 62–66.
47. Провоспалительные цитокины в крови и повторная судорожная активность у доношенных новорожденных с церебральной ишемией / В.Р. Гараев, Ю.В. Горелик, В.А. Любименко [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2013. – № 92 (2). – С. 33–37.
48. Прогнозирование перинатальных исходов у беременных с гестационным диабетом / И.А. Литвиненко, Е.В. Карпова, Г.А. Котайш [и др.] Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2011. – № 6. – С. 306–315.
49. Пути снижения перинатальных потерь у женщин с сахарным диабетом / А.Н. Рыбалка, А.Н. Сулима, Д.А. Беглицэ [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – № 23 (1). – С. 88–94.
50. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противоинфекционной защиты / И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, А.Н. Касьянова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – № 96(4). – С. 171–179.
51. Роль витамина D в системе мать–плацента–плод / С.В. Мальцев, Г.Ш. Мансурова, А.М. Закирова, Э.Н. Васильева // Практическая медицина. – 2016. - № 1 (93). – С. 26–31.
52. Смирнова, Г.И. Витамин D и аллергические болезни у детей / Г.И. Смирнова, Р.Е. Румянцев // Российский педиатрический журнал. – 2017. – № 20 (3). – С. 166–172.
53. Смирнова, Е.Н. Содержание лептина, растворимых рецепторов лептина и индекса свободного лептина у больных с метаболическим синдромом / Е.Н. Смирнова, С.Г. Шулькина // Ожирение и метаболизм. – 2017. – № 1. – С. 30–34.
54. Усынина, А.А. Прогнозирование патологии новорождённых детей, неонатальной и младенческой смертности на Европейском севере России (по данным регионального регистра родов): автореф. … дис. д-ра мед.

наук: 14.01.08 / Усынина Анна Александровна. – Санкт-Петербург, 2020. – 37 с.

55. Факторы риска рождения детей, маловесных гестационного возраста: исследование на основе регистра родов Архангельской области / А.А. Усынина, Г.Н. Чумакова, В.А. Постоев [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – № 99 (1). – С. 32–39.
56. Что нужно знать педиатру о витамине D: новые данные о его роли в организме (часть 1) / И.Н. Захарова. Ю.А. Дмитриева, С.В. Васильева. Е.А. Евсеева // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2014. – № 93 (3). – С. 111–117.
57. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in nonobese diabetic mice / C.A. Gysemans, A.K. Cardozo, H. Callewaert [et al.] // Endocrinology. – 2005. – Vol. 146. – P.1956–1964.
58. 1,25-dihydroxyvitamin D3 modulates the phenotype and function of monocyte derived dendritic cells in cattle / Y. Corripio-Miyar, R.J. Mellanby, K. Morrison, T.N. McNeilly // BMC Vet Res. – 2017. – Vol. 13 (1). – P. 390.
59. 1a,25-dihydroxyvitamin D3 in combination with transforming growth factor-b increases the frequency of Foxp3 regulatory T cells through preferential expansion and usage of interleukin-2 / E.S. Chambers, D. Suwannasaen, E.H. Mann [et al.] // Immunology. – 2014. – Vol. 143 (1). – P. 52–60.
60. 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 as an antiviral and immunomodulator against herpes simplex virus-1 infection in HeLa cells / A. Kumar, M.P. Singh, R.S. Kumar, R.K. Ratho // Viral Immunol. – 2018. – Vol. 31(8). – P. 589–593.
61. Adamkin, D.H. Neonatal hypoglycemia: is 60 the new 40? The questions remain the same / D.H. Adamkin, R. Polin // J Perinatol. – 2016. – Vol. 36. – P. 10–12.

62. Adipose tissue inflammation and oxidative stress: the ameliorative effects of vitamin D / M.A. Farhangi, M. Mesgari-Abbasi, G. Hajiluian [et al.] // Inflammation. – 2017. – Vol. 40. – P. 1688–1697.
63. Agarwal, S. Vitamin D and its impact on maternal-fetal outcomes in pregnancy: a critical review / S. Agarwal, O. Kovilam, D.K. Agrawal // Crit Rev Food Sci Nutr. – 2018. – Vol. 58. – P. 755–769.
64. Agier, J. Cathelicidins and defensins regulate mast cell antimicrobial activity / J. Agier, E. Brzezinska-Blaszczyk // Postepy Hig Med Dosw (Online). – 2016. – Vol. 70. – P. 618–636.
65. Agrawal, A. Role of vitamin-D deficiency in term neonates with late-onset sepsis: A case-control study / A. Agrawal, A. Gupta, J. Shrivastava // Journal of Tropical Pediatrics. – 2019. – Vol. 65 (6). – P. 609–616.
66. Agraz-Cibriana, J.M. 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces formation of neutrophil extracellular trap-like structures and modulates the transcription of genes whose products are neutrophil extracellular trap-associated proteins: A pilot study / J.M. Agraz-Cibriana, D.M. Giraldob, S. Urcuqui-Inchimab // Steroids. – 2019. – Vol. 141. – P. 14–22.
67. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis / L. Jeng, A.V. Yamshchikov, S.E. Judd [et al.] // J Transl Med. – 2009. – Vol. 7. – P. 28.
68. Ariyawatkul, K. Prevalence of vitamin D deficiency in cord blood of newborns and association with maternal vitamin D status / K.Ariyawatkul, P. Lerbuasin // Eur J Pediatr. – 2018. – Vol. 177. – P. 1541–1545.
69. Association between severe vitamin D deficiency, lung function and asthma control / S. Beyhan-Sagmen, O. Baykan, B. Balcan, B. Ceyhan // Arch. Bronconeumol. – 2017. – Vol. 53 (4). – P. 186–191.
70. Association between umbilical cord vitamin D levels and adverse neonatal outcomes / M. Treiber, F. Mujezinovic, B. P. Balon [et al.] // J Int Med Res. – 2020. – Vol. 48 (10). – P. 1–11.

71. Association between vitamin D level at birth and respiratory morbidities in very-low-birth-weight infants / I. Kim, S.S. Kim, J.I. Song [et al.] // Korean J Pediatr. – 2019. – Vol. 62 (5). – P. 166–172.
72. Association of maternal prepregnancy diabetes and gestational diabetes mellitus with congenital anomalies of the newborn / Y. Wu, B. Liu, Y. Sun [et al.] // Diabetes Care. – 2020. – Vol. 43(12). – P. 2983–2990.
73. Association of vitamin D deficiency with acute lower respiratory tract infections in newborns / N. Dinlen, A. Zenciroglu, S. Beken [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2016. – Vol. 29. – P. 928–932.
74. Autoantibodies to 24 antigenes in various forms of tuberculosis and sarcoidosis on the background of vitamin D insufficiency / I.V. Belyaeva, L.P. Churilov, L.R. Mikhailova [et al.] // Russian Biomedical Research. – 2019. – Vol. 4 (1). – P. 9–19.
75. Beard, J.A. Vitamin D and the antiviral state / J.A. Beard, A. Bearden, R. Striker // J. Clin. Virol. – 2011. – Vol. 50 (3). – P. 194–200.
76. Beksac, M.S. Perinatal outcomes of pregnant women with type 1 diabetes mellitus: comparison of multidose injection and continuous subcutaneous insulin infusion/ M.S. Beksac, E. Fadiloglu, A. Tanacan // Acta Endocrinol (Buchar). – 2020. – Vol. 16 (1). – P. 53–58.
77. Bennett, S. Maternal Vitamin D status in type 1 diabetic pregnancy: impact on neonatal vitamin Д status and association with maternal glycaemic control / S. Bennett, J. McPeake, D. McCance // PLoS One. – 2013. – Vol. 8(9). – P. 235–236.
78. Bikle, D. New aspects of vitamin D metabolism and action – addressing the skin as source and target / D. Bikle, S. Christakos // Nat Rev Endocrinol. - 2020. - Vol. 16 (4). – P. 234–252.
79. Bitew, Z.W. Effects of vitamin D on neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis / Z.W. Bitew, T. Worku, A. Alemu // Food Sci Nutr. – 2020. – Vol. 9 (1). – P. 375–388.

80. Blockade of α4 integrin signaling ameliorates the metabolic consequences of high-fat diet-induced obesity / C.C. Feral, J.G. Neels, C. Kummer [et al.] // Diabetes. – 2008. – Vol. 57. – P. 1842–1851.
81. Body fat changes and activity of tumor necrosis factor α system – a 5-year follow-up study / M. Olszanecka-Glinianowicz, J. Chudek, P. Kocełak [et al.] // Metabolism. – 2011. – Vol. 60. – P. 531–536.
82. C1q/TNF-related protein 6 (CTRP6) links obesity to adipose tissue inflammation and insulin resistance / X. Lei, M.M. Seldin, H.C. little [et al.] // J Biol Chem. – 2017. – Vol. 292 (36). – P. 14836–14850.
83. Cantorna, M.T. Vitamin A and vitamin D regulate the microbial complexity, barrier function, and the mucosal immune responses to ensure intestinal homeostasis / M.T. Cantorna, L. Snyder, J. Arora // Crit Rev Biochem Mol Biol. - 2019. – Vol. 54 (2). – P. 184–192.
84. Carlberg, C. Nutrigenomics of vitamin D / C. Carlberg // Nutrients. – 2019. – Vol. 11 (3). – P. 1–15.
85. Chandrasekaran, S. Long-term consequences of obesity on female fertility and the health of the offspring / S. Chandrasekaran, G. Neal-Perry // Curr Opin Obstet Gynecol. – 2017. – Vol. 29 (3). – P. 180–187.
86. Chang, E. Vitamin D insufficiency exacerbates adipose tissue macrophage infiltration and decreases AMPK/SIRT1 activity in obese rats / E. Chang, Y. Kim // Nutrients. – 2017. – Vol. 9. – P. 1–15.
87. Changes in calcitropic hormones, bone markers and insulin-like growth factor I (IGF-I) during pregnancy and postpartum: a controlled cohort study / U.K. Moller, S. Streym, L. Mosekilde [et al.] // Osteoporos Int. – 2013. – Vol. 24 (4). – P. 1307–1320.
88. Charoenngam, N. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease / N. Charoenngam, M.F. Holick // Nutrients. – 2020. – Vol. 12 (7). – P. 1–28.

89. Cho, S.Y. Efficacy and safety of early supplementation with 800 IU of vitamin D in very preterm infants followed by underlying levels of vitamin D at birth / S.Y. Cho, H.K. Park, H.J. Lee // Ital J Pediatr. – 2017. – Vol. 43 (1). – P. 1–8.
90. Chou, H.C. Cathelicidin attenuates hyperoxia-induced intestinal injury through inhibition of NF-κB activity in newborn rats / H.C. Chou, C.M. Chen // Exp Mol Pathol. – 2020. – Vol. 113. – P. 14–26.
91. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance / H. Xu, G.T. Barnes, Q. Yang [et al.] // J Clin Invest. – 2003. – Vol. 112. – P. 1821–1830.
92. Clinical practice recommendations for diabetes in pregnancy / A. Kautzky-Willer, J. Harreiter, Y. Winhofer-Stockl [et al.] // Wien Klin Wochenschr. – 2019. – Vol. 131 (1). – P. 103–109.
93. Cohort profile update: the Norwegian mother and child cohort study (MoBa) / P. Magnus, C. Birke, K. Vejrup [et al.] // Int J Epidemiol. – 2016. – Vol. 45 (2). – P. 382–388.
94. Collado, M.C. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal weight women / M.C. Collado, E. Isolauri, K. Laitinen // Am J Clin Nutr. – 2008. – Vol. 88. – P. 894–899.
95. Combination of 4-1BB agonist and PD-1 antagonist promotes antitumor effector/memory CD8 T cells in a poorly immunogenic tumor model / S. Chen, L.F. Lee, T.S. Fisher [et al.] // Cancer Immunol Res. – 2015. – Vol. 3 (2). – P. 149–160.
96. Differential effects of 1-alpha, 25-dihydroxycholecalciferol on MCP-1 and adiponectin production in human white adipocytes / S. Lorente-Cebrian, A. Eriksson, T. Dunlop [et al.] // Eur J Nutr. – 2012. – Vol. 51. – P. 335–342.
97. Dimitrov, V. Vitamin D signaling in intestinal innate immunity and homeostasis / V. Dimitrov, J.H. White // Mol Cell Endocrinol. – 2017. – Vol. 453. – P. 68–78.

98. Does maternal vitamin D deficiency increase the risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies / L.L. Qin, F.G. Lu, S.H. Yang [et al.] // Nutrients. – 2016. – Vol. 8 (5). – P. 301.
99. Dow, M.L. Effects of overweight and obesity in pregnancy on health of the offspring / M.L. Dow, L.M. Szymanski // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2020. – Vol. 49 (2). – P. 251–263.
100. Dror, D.K. Vitamin D inadequacy in pregnancy: biology, outcomes, and interventions / D.K. Dror, L.H. Allen // Nutr Rev. – 2010. – Vol. 68(8). – P. 465–477.
101. Eades, C.E. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Europe: a meta-analysis / C.E. Eades, D.M. Cameron, J.M.M. Evans // Diabetes Res Clin Pract. – 2017. – Vol. 129. – P. 173–181.
102. Effectiveness of prenatal vitamin D deficiency screening and treatment program: a stratified randomized field trial / M. Rostami, F.R. Tehrani, M. Simbar [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2018. – Vol. 103. – P. 2936–2948.
103. Effects of vitamin D supplementation and seasonality on circulating cytokines in adolescents: analysis of data from a feasibility trial in Mongolia / S. Yegorov, S. Bromage, N. Boldbaatar, D. Ganmaa // Nutr Immunol. – 2019. – Vol. 6. – P. 166.
104. Elsevier trophoblast research award lecture: molecular mechanisms underlying estrogen functions in trophoblastic cells – focus on leptin expression / Y.P. Gambino, J.L. Maymo, A. Perez [et al.] // Placenta. – 2012. – Vol. 33. – P. 63–70.
105. Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: An update on evidence and therapeutic implications / G. Murdaca, A. Tonacci, S. Negrini [et al.] // Autoimmunity Rev. – 2019. – Vol. 18 (9). – P. 12–25.
106. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee

on Nutrition / C. Agostoni, G. Buonocore, V.P. Carnielli [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2010. – Vol. 50 (1). – P. 85–91.

107. Esche, C. Chemokines: key players in innate and adaptive immunity / C. Esche, C. Stellato, L.A. Beck // J Invest Dermatol – 2005. – Vol. 125. – P. 615–628.
108. Estimation of umbilical cord blood leptin and insulin based on anthropometric data by means of artificial neural network approach: identifying key maternal and neonatal factors / J. Guzman-Barcenas, J.A. Hernandez, J. Arias-Martinez [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2016. – Vol. 16 (1). – P. 179.
109. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2011. – Vol. 96. – P. 1911–1930.
110. Fetal overnutrition and adolescent hepatic fat fraction: the exploring perinatal outcomes in children study / A. Bellatorre, A. Scherzinger, E. Stamm [et al.] // J Pediatr. – 2018. – Vol. 192. – P. 165–170.
111. Fetal sonographic characteristics associated with shoulder dystocia in pregnancies of women with type 1 diabetes / A.L. Secher, B. Bytoft, A. Tabor [et al.] // Acta obstetriciaet gynecologica Scandinavica. – 2015. – Vol. 94 (10). – P. 1105–1111.
112. Fuleihan, G.A.E.-H. Can the sunshine vitamin melt the fat? / G.A.E.-H. Fuleihan // Metabolism. – 2012. – Vol. 61. – P. 603–610.
113. Gęca, T. The influence of gestational diabetes mellitus upon the selected parameters of the maternal and fetal system of insulin-like growth factors (IGF-1, IGF-2, IGFBP1-3) – a review and a clinical study / T. Gęca, A. Kwasniewska // J Clin Med. – 2020. – Vol. 9 (10). – P. 3256.
114. Gestational vitamin 25(OH)D status as a risk factor for receptive language development: a 24-month, longitudinal, observational study / F. Tylavsky, M. Kocak, L. Murphy [et al.] // Nutrients. – 2015. – Vol. 7 (12). – P. 9918–9930.
115. Gilani, S. Maternal vitamin D levels during pregnancy and their effects on maternal-fetal outcomes: a systematic review / S. Gilani, P. Janssen // J Obstet Gynaecol Can. – 2020. – Vol. 42 (9). – P. 1129–1137.

116. Glucocorticoid receptor expression and cortisol level in cord blood of term infants / T. Imamura, M. Sato, K. Hashimoto [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2011. – Vol. 24 (11). – P. 1312–1316.
117. Hewison, M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme / Hewison M. // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2010. – Vol. 39. – P. 365–379.
118. Hollis, B.W. New insights into the vitamin D requirements during pregnancy / B.W. Hollis, C.L. Wagner // Bone Res. – 2017. – Vol. 5. – P. 1–16.
119. Human cathelicidin, LL-37, inhibits respiratory syncytial virus infection in polarized airway epithelial cells / J.L. Harcourt, M. McDonald, P. Svoboda [et al.] // BMC Res Notes. – 2016. – Vol. 5. – P. 9–11.
120. Hyperglycaemia and risk of adverse perinatal outcomes: systematic review and meta-analysis / D. Farrar, M. Simmonds, M. Bryant [et al.] // BMJ. – 2016. – Vol. 354. – P. i4694.
121. Imaging the action of antimicrobial peptides on living bacterial cells / M.L. Gee, M. Burton, A. Grevis-James [et al.] // Scientific Reports. – 2013. – Vol. 3. – P. 1–6.
122. Impact of vitamin D on pregnancy-related disorders and on offspring outcome / K. von Websky, A.A. Hasan, C. Reichetzeder [et al.] // J Steroid Biochem Mol Biol. – 2018. – Vol. 180. – P. 51–64.
123. Incendiary leptin / P. Seoane-Collazo, N. Martínez-Sanchez, E. Milbank, C. Contreras // Nutrients. – 2020. – Vol. 12(2). – P. 472.
124. Influence of maternal obesity on the association between common pregnancy complications and risk of childhood obesity: an individual participant data meta-analysis / B.P. Golab, S. Santos, E. Voerman [et al.] / MOCO Study Group Authors // Lancet Child Adolesc Health. – 2018. – Vol. 2 (11). – P. 812–821.
125. Is lower vitamin D level associated with increased risk of neonatal sepsis? A prospective cohort study / C.K. Behera, J.P. Sahoo, S.D. Patra, P.K. Jena // Indian Journal of Pediatrics. – 2020. – Vol. 87 (6). – P. 427–432.

126. Isolauri, E. Microbiota and Obesity / E. Isolauri // Nestle Nutr Inst Workshop Ser. – 2017. – Vol. 88. – P. 95–105.
127. Kallem, V.R. Infant of diabetic mother: what one needs to know? / V.R. Kallem, A. Pandita, A. Pillai / /J Matern Fetal Neonatal Med. – 2020. – Vol. 33 (3). – P. 482–492.
128. Kamen, D.L. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity / D.L. Kamen, V. Tangpricha // J Mol Med. – 2010. – Vol. 88 (5). – P. 441–450.
129. Kloting, N. Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome / N. Kloting, M. Bluher // Rev Endocr Metab Disord. – 2014. – Vol. 15 (4). – P. 277–287.
130. Large-for-gestational-age neonates in type 1 diabetes and pregnancy: contribution of factors beyond hyperglycemia / R.T. McGrath, S.J. Glastras, S.L. Hocking, G.R. Fulcher // Diabetes Care. – 2018. – Vol. 41 (8). – P. 1821–1828.
131. Leptin and inflammation / N. Iikuni, Q.L. Lam, L. Lu [et al.] // Curr. Immunol. Rev. – 2008. – Vol. 4 (2). – P. 70–79.
132. Leptin: less is more / S. Zhao, C.M. Kusminski, J.K. Elmquist, P.E. Scherer // Diabetes. – 2020. – Vol. 69 (5). – P. 823–829.
133. Limited and excess dietary protein during gestation affects growth and compositional traits in gilts and impairs offspring fetal growth / C. Rehfeldt, I.S. Lang, S. Gors [et al.] // J Anim Sci. – 2011. – Vol. 89 (2). – P. 329–341.
134. Liu, N.Q. Vitamin D, the placenta and pregnancy / N.Q. Liu, M. Hewison // Archives of Biochemistry and Biophysics. – 2012. – Vol. 523 (1). – P. 37–47.
135. LL-37 modulates human neutrophil responses to influenza A virus / S. Tripathi, A. Verma, E.-J. Kim [et al.] // J. Leukocyte Biol. - 2014. - Vol. 96. – P. 931–938.
136. Low plasma level of cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18) predicts increased infectious disease mortality in patients undergoing hemodialysis /

A.F. Gombart, I. Bhan, N. Borregaard [et al.] // Clin Infect Dis. – 2009. – Vol. 48 (4). – P. 418–424.

137. Low retinol-binding protein and vitamin D levels are associated with severe outcomes in children hospitalized with lower respiratory tract infection and respiratory syncytial virus or human metapneumovirus detection / J.L. Hurwitz, B.G. Jones, R.R. Penkert [et al.] // J Pediatr. – 2017. – Vol. 187. – P. 323–327.
138. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents / M. Science, J.L. Maguire, M.L. Russell [et al.] // Clin Infect Dis. – 2013. – Vol. 57 (3). – P. 392–397.
139. Mailhot, G. Vitamin D and immunity in infants and children / G. Mailhot, J.H. White // Nutrients. – 2020. – Vol.12 (5). – P. 1233.
140. Management of diabetes in pregnancy/ American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2015. – Vol. 38 (1). – P. 77–79.
141. Mast cells, macrophages, and crown-like structures distinguish subcutaneous from visceral fat in mice / M.M. Altintas, A. Azad, B. Nayer [et al.] // J Lipid Res. – 2011. – Vol. 52. – P. 480–488.
142. Maternal 25(OH)D concentrations ≥40 ng/mL associated with 60% lower preterm birth risk among general obstetrical patients at an urban medical center / S.L. McDonnell, K.A. Baggerly, C.A. Baggerly [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12 (7). – P. 1–12.
143. Maternal and neonatal leptin and leptin receptor polymorphisms associated with preterm birth / H. Salem, T. Rosenfeld, G. Altarescu [et al.] // Gene. – 2016. – Vol. 591 (1). – P. 209–213.
144. Maternal diabetes and obesity influence the fetal epigenome in a largely Hispanic population / H.E. Rizzo, E.N. Escaname, N.B. Alana [et al.] // Clin Epigenetics. – 2020. – Vol. 12 (1). – P. 34.
145. Maternal gestational vitamin D supplementation and offspring bone health (MAVIDOS): a multicentre, double blind, randomised placebo-controlled trial / C. Cooper, N.C. Harvey, N.J. Bishop [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2016. – Vol. 4. – P. 393–402.

146. Maternal periconceptional body mass index and risk for neural tube defects: results from a large cohort study in China / L. Zhang, Y. Zhang, Z. Li [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2021. – Vol. 34 (2). – P. 274–280.
147. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus / C. Zhang, C. Qiu, F.B. Hu [et al.] // PLoS One. – 2008. – Vol. 3 (11). – P. 1–6.
148. Maternal versus infant vitamin D supplementation during lactation: a randomized controlled trial / B.W. Hollis, C.L. Wagner, C.R. Howard [et al.] // Pediatrics. – 2015. – Vol. 136. – P. 625–634.
149. McCance, D.R. Diabetes in pregnancy / D.R. McCance // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2015. – Vol. 29 (5). – P. 685–699.
150. Mediators in preterm infants with late-onset sepsis: a randomized controlled trial / H. Abdel-Hady, S. Yahia, A. Megahed [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2019. – Vol. 68 (4). – P. 578-584.
151. Metformin and insulin treatment of gestational diabetes: effects on inflammatory markers and IGF-binding protein-1 – secondary analysis of a randomized controlled trial / M.S. Huhtala, K. Tertti, J. Juhila [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2020. – Vol. 20 (1). – P. 401.
152. 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 / F.B. Mimouni // Neoreviews. – 2014. – Vol. 15. – P. 187–198.
153. Mimouni, F.B. Neonatal management of the infant of diabetic mother / F.B. Mimouni, G. Mimouni, Y.A. Bental // Pediat Therapeut. – 2013. – Vol. 4. – P. 186.
154. Mousa, A. Macronutrient and micronutrient intake during pregnancy: an overview of recent evidence / A. Mousa, A. Naqash, S. Lim // Nutrients. – 2019. – Vol. 11 (2). – P. 443.

155. Mpondo, B.C. Gestational diabetes mellitus: challenges in diagnosis and management / B.C. Mpondo, A. Ernest, H.E. Dee // Diabetes Metab Disord. – 2015. – Vol. 12. – P. 14–42.
156. Muche, A.A. Prevalence and determinants of gestational diabetes mellitus in Africa based on the updated international diagnostic criteria: a systematic review and meta-analysis / A.A. Muche, O.O. Olayemi, Y.K. Gete // Arch Public Health. – 2019. – Vol. 77 (6). – P. 36.
157. Neonatal near miss among newborns of women with type 1 diabetes mellitus / L.R. Morais, B.C. Patz, F.F. Campanharo [et al.] // Obstet Gynecol Int. – 2019. – Vol. 31. – P. 1–5.
158. Neonatal vitamin D status and risk of childhood epilepsy / I.O. Specht, F. Thorsteinsdottir, K.C. Walker [et al.] // Epilepsia. – 2020. – Vol. 61 (6). – P. 1282–1290.
159. Obesity and leptin influence vitamin D metabolism and action in human marrow stromal cells / J. Li, Y. Gao, T. Yu [et al.] // J Steroid Biochem Mol Biol. – 2020. – Vol. 198. – P. 105564.
160. Obesity and pregnancy / C.O.D. Teodorescu, A. Herdea, A. Charkaoui [et al.] // Maedica (Bucur). – 2020. – Vol. 15 (3). – P. 318–326.
161. Ozdemir, A.A. Neonatal vitamin D status and the risk of neonatal sepsis / A.A. Ozdemir, Y. Cag // Pak J Med Sci. – 2019. – Vol. 35 (2). – P. 420–425.
162. Pan, H. Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity / H. Pan, J. Guo, Z. Su // Physiol Behav. – 2014. – Vol. 130. – P. 157–169.
163. Patel, P.S. The role of the immune system in obesity and insulin resistance / P.S. Patel, E.D. Buras, A. Balasubramanyam // J Obes. – 2013. – P. 1–9.
164. Patel, R.M. Short- and long-term outcomes for extremely preterm infants / R.M. Patel // Am J Perinatol. – 2016. – Vol. 33 (3). – P. 318–328.
165. Pfotenhauer, K.M. Vitamin D Deficiency, its role in health and disease, and current supplementation recommendations / K.M. Pfotenhauer, J.H. Shubrook // J. Am. Osteopath. Assoc. – 2017. – Vol. 117 (5). – P. 301–305.

166. Pike, W. Biology and mechanisms of action of the vitamin D hormone / W. Pike, S. Christakos // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2017. – Vol. 46 (4). – P. 815–843.
167. Placental vitamin D receptor expression is decreased in human idiopathic fetal growth restriction / T.P. Nguyen, H.E. Yong, T. Chollangi [et al.] // J Mol Med. – 2015. – Vol. 93. – P. 795–805.
168. Post-hoc analysis of vitamin D status and reduced risk of preterm birth in two vitamin D pregnancy cohorts compared with South Carolina March of Dimes 2009-2011 rates / C.L. Wagner, C. Baggerly, S. McDonnell [et al.] // J Steroid Biochem Mol Biol. – 2016. – Vol. 155. – P. 245–251.
169. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency based on maternal mid-gestation and neonatal cord bloods: the Generation R Study / A.A.Vinkhuyzen, D.W. Eyles, T.H. Burne [et al.] // J Steroid Biochem Mol Biol. – 2016. – Vol. 164. – P. 161–167.
170. Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Asia: a systematic review and meta-analysis / K.W. Lee, S.M. Ching, V. Ramachandran [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2018. – Vol. 18(1). – P. 494.
171. Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Yemen / A.D. Ali, A.A. Mehrass, A.H. Al-Adhroey [et al.] // Int J Womens Health. – 2016. – Vol. 25 (8). – P. 35–41.
172. Racial variation in vitamin D cord blood concentration in white and black male neonates / M. Eichholzer, E.A. Platz, J.L. Bienstock [et al.] // Cancer Causes Control. – 2013. – Vol. 24. – P. 91–98.
173. Randomized trial of two doses of vitamin D3 in preterm infants <32 weeks: Dose impact on achieving desired serum 25(OH)D3 in a NICU population / A. Anderson-Berry, M. Thoene, J. Wagner [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12 (10). – P. 1–15.
174. Reduced primary care respiratory infection visit following pregnancy and infancy vitamin D supplementation: a randomized controlled trial / C.C. Grant,

S. Kaur, F. Waymouth [et al.] // Acta Paediatr. – 2014. – Vol. 104 (4). – P. 396–404.

175. Relationship between vitamin D deficiency and early-onset neonatal sepsis / L.R. Yang, H. Li., T.Y.Yang [et al.] // CJCP. – 2016. – Vol. 18 (9). – P. 791–795.

176. Ringholm, L. Improving pregnancy outcomes in women with diabetes mellitus: modern management / L. Ringholm, P. Damm, E.R. Mathiesen // Nat Rev Endocrinol. – 2019. – Vol. 15 (7). – P. 406–416.

177. Risk of macrosomia remains glucose dependent in a cohort of women with pregestational type 1 diabetes and good glycemic control / K. Cyganek, J. Skupien, B. Katra [et al.] // Endocrine. – 2017. – Vol. 55 (2). – P. 447–455.

178. Risks of maternal obesity in pregnancy: a case-control study in a Portuguese obstetrical population / P. Alves, M.F. Malheiro, J.C. Gomes [et al.] // Rev Bras Ginecol Obstet. – 2019. – Vol. 41 (12). – P. 682–687.

179. Serum and synovial fluid vitamin D metabolites and rheumatoid arthritis / D. Li, L.E. Jeffery, C. Jenkinson [et al.] // J Steroid Biochem Mol Biol. – 2019. – Vol. 187. – P. 1–8.

180. Serum concentrations of vitamin D and organ dysfunction in patients with severe sepsis and septic shock / F.S. Alves, F.G.R. Freitas, A.T. Bafi [et al.] // Rev Bras Ter Intensiva. – 2015. – Vol. 27. – P. 376–382.

181. Serum level of vitamin D in preterm infants & its association with premature-related respiratory complications: a case-control study / H. Boskabadi, G. Mamoori, S.F. Khatami, R. Faramarzi // Electron Physician. – 2018. – Vol. 10 (1). – P. 6208–6214.

182. Significance of LL-37 on immunomodulation and disease outcome / B. Yang, D. Good, T. Mosaiab [et al.] // Biomed Res Int. – 2020. – P. 1–16.

183. Single nucleotide polymorphisms in vitamin D receptor gene affect birth weight and the risk of preterm birth: results from the «Mamma & Bambino» cohort and a meta-analysis / M. Barchitta, A. Maugeri, M.C. La Rosa [et al.] // Nutrients. – 2018. – Vol. 10 (9). – P. 1–28.

184. Sonographic evaluation of fetal adrenal gland in gestational diabetes: relation to fetal growth and maternal biochemical markers / J. Garcia-Flores, M. Cruceyra, M. Canamares [et al.] // J Ultrasound Med. – 2017. – Vol. 36 (5). – P. 999–1007.
185. Sotunde, O.F. Maternal risk factors and newborn infant vitamin D status: a scoping literature review / O.F. Sotunde, A. Laliberte, H.A. Weiler // Nutr Res. – 2019. – Vol. 63. – P. 1–20.
186. Sun exposure and vitamin D supplementation in relation to vitamin D status of breastfeeding mothers and infants in the global exploration of human milk study / A. Dawodu, B. Davidson, J.G. Woo [et al.] // Nutrients. – 2015. – Vol. 7 (2). – P. 1081–1093.
187. Sun, X. Calcitriol and calcium regulate cytokine production and adipocyte-macrophage crosstalk / X. Sun, M.B. Zemel // J Nutr Biochem. – 2008. - Vol. 19. – P. 392–399.
188. Supplemental vitamin D increases serum cytokines in those with initially low 25-hydroxyvitamin D: a randomized, double blind, placebo-controlled study / T. Barker, V.E. Rogers, M. Levy [et al.] // Cytokine – 2015. – Vol. 71. – P. 132–138.
189. The association of vitamin D status with acute respiratory morbidity in preterm infants / C. Onwuneme, F. Martin, R. McCarthy [et al.] // J Pediatr. – 2015. – Vol. 166 (5). – P. 1175–1180.
190. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review / K. Michalakis, G. Mintziori, A. Kaprara [et al.] // Metabolism. – 2013. – Vol. 62 (4). – P. 457–478.
191. The effects of vitamin D supplementation on maternal and neonatal outcome: a randomized clinical trial / M. Mojibian, S. Soheilykhah, M.A.F. Zadeh, M.J. Moghadam // Iran J Reprod Med. – 2015. – Vol. 13. – P. 687–696.
192. The human cationic host defense peptide LL-37 mediates contrasting effects on apoptotic pathways in different primary cells of the innate immune system /

P.G. Barlow, Y. Li, T.S. Wilkinson [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2006. – Vol. 80. – P. 509–520.

193. The impact of diagnostic criteria for gestational diabetes on its prevalence: a systematic review and meta-analysis / S. Behboudi-Gandevani, M. Amiri, R.B. Yarandi, F.R. Tehrani // Diabetol Metab Syndr. – 2019. – Vol. 1 (11). – P. 11.
194. The impact of vitamin D on fetal and neonatal lung maturation. A systematic review / S. Lykkedegn, G.L. Sorensen, S.S. Beck-Nielsen, H.T. Christesen // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. – 2015. – Vol. 308 (7). – P. 587–602.
195. The offspring of the diabetic mother–short-and long-term implications / D. Mitanchez, C. Yzydorczyk, B. Siddeek [et al.] // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2015. – Vol. 29 (2). – P. 256–269.
196. The relationship between maternal gestational impaired glucose tolerance and risk of large-for-gestational-age infant: a meta-analysis of 14 studies / H-Q. Wang, H-L. Lai, Y. Li [et al.] // J Clin Res Pediatr Endocrinol. – 2016. – Vol. 8 (3). – P. 264–269.
197. The relationship between the oxidative stress and the cardiac hypertrophy in infants of diabetic mothers / S. Topcuoglu, G. Karatekin, T. Yavuz [et al.] // Diabetes Res ClinPract. – 2015. – Vol. 109 (1). – P. 104–109.
198. Type 1 and type 2 diabetes preconception and in pregnancy: health impacts, influence of obesity and lifestyle, and principles of management / S.K. Abell, A. Nankervis, K.S. Khan, H.J. Teede // Semin Reprod Med. – 2016. – Vol. 34 (2). – P. 110–120.
199. Upala, S. Significant association between vitamin D deficiency and sepsis: a systematic review and meta-analysis / S. Upala, A. Sanguankeo, N. Permpalung // BMC Anesthesiol. – 2015. – Vol. 15. – P. 84–94.
200. Van Dijk, S.J. Epigenetics and human obesity / S.J. van Dijk, P.L. Molloy, H. Varinli // Int J Obes (Lond). – 2015. – Vol. 39 (1). – P. 85–97.
201. Vanherwegen, A.S. Regulation of immune function by vitamin D and its use in diseases of immunity / A.S. Vanherwegen, C. Gysemans, C. Mathieu // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2017. – Vol. 46 (4). – P. 1061–1094.

202. Vitamin D – Cathelicidin Axis: at the crossroads between protective immunity and pathological inflammation during infection / C. Chung, P. Silwal, I. Kim [et al.] // Immune Netw. – 2020. – Vol. 20 (2). – P. 1–16.
203. Vitamin D and diabetes mellitus / E. Maddaloni, I. Cavallari, N. Napoli, C. Conte // Front Horm Res. – 2018. – Vol. 50. – P. 161–176.
204. Vitamin D and diabetes mellitus: causal or casual association? / M. Grammatiki, E. Rapti, S. Karras [et al.] // Rev Endocr Metab Disord. – 2017. – Vol. 18 (2). – P. 227–241.
205. Vitamin D deficiency and insufficiency in HIV-infected children and young adults / C. Meyzer, P. Frange, H. Chappuy [et al.] // Pediatr Infect Dis J. – 2013. – Vol. 32 (11). – P. 1240–1244.
206. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta / J.S. Shin, M.Y. Choi, M.S. Longtine, D.M. Nelson // Placenta. – 2010. – Vol. 31 (12). – P. 1027–1034.
207. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians / G. Saggese, F. Vierucci, F. Prodam [et al.] // Ital J Pediatr. – 2018. – Vol. 44 (1). – P. 1–40.
208. Vitamin D insufficiency in overweight and obese children and adolescents / I. Zakharova, L. Klimov, V. Kuryaninova [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2019. – Vol. 10. – P. 1–13.
209. Vitamin D limits inflammation-linked microRNA expression in adipocytes in vitro and in vivo: a new mechanism for the regulation of inflammation by vitamin D / E. Karkeni, L. Bonnet, J. Marcotorchino [et al.] // Epigenetics. – 2018. – Vol. 13. – P. 156–162.
210. Vitamin D metabolism in the premature newborn: a randomized trial / C. Hanson, G. Jones, E. Lyden [et al.] // Clin. Nutr. – 2016. – Vol. 35 (4). – P. 835–841.
211. Vitamin D plasma concentrations in pregnant women and their preterm newborns/ M.S. Kassai, F.R. Cafeo, F.A. Affonso-Kaufman [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2018. – Vol. 18 (1). – P. 412.

212. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh / D.E. Roth, R. Shah, R.E. Black, A.H. Baqui // Acta Paediatr. – 2010. – Vol. 99 (3). – P. 389–393.
213. Vitamin D status and associations in newborn formula-fed infants during initial hospitalization / C. Hanson, L. Armas, E. Lyden, A. Anderson-Berry // J Am Diet Assoc. – 2011. – Vol. 111 (12). – P. 1836–1843.
214. Vitamin D status in Central Europe / P. Pludowski, W.B. Grant, H.P. Bhattoa [et al.] // Int J Endocrinol. – 2014. – P. 1–12.
215. Vitamin D status in children and young adults with perinatally acquired HIV-infection / R. Rutstein, A. Downes, B. Zemel [et al.] // Clin Nutr – 2011. – Vol. 30 (5). – P. 624–628.
216. Vitamin D status in preterm neonates and the effects of its supplementation on respiratory distress syndrome / M. Al-Beltagi, M. Rowiesha, A. Elmashad [et al.] // Pediatr Pulmonol. – 2020. – Vol. 55 (1). – P. 108–115.
217. Vitamin D status is associated with uteroplacental dysfunction indicated by pre-eclampsia and small-for gestational-age birth in a large prospective pregnancy cohort in Ireland with low vitamin D status / M.E. Kiely, J.Y. Zhang, M. Kinsella, [et al.] // Am J Clin Nutr. – 2016. – Vol. 104. – P. 354–361.
218. Vitamin D status is not associated with the risk of hospitalization for acute bronchiolitis in early childhood / D.E. Roth, A.B. Jones, C. Prosser [et al.] // Eur J Clin Nutr. – 2009. – Vol. 63 (2). – P. 297–299.
219. Vitamin D status of very low birth weight infants at birth and the effects of generally recommended supplementation on their vitamin D levels at discharge / T. Matejek, M. Navratilova, L. Zaloudkova [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2020. – Vol. 33 (22). – P. 3784-3790.
220. Vitamin D supplementation during pregnancy: Effect on the neonatal immune system in a randomized controlled trial / E. Hornsb, P.E. Pfeffer, N. Laranjo [et al.] // J Allergy Clin Immunol – 2018. – Vol. 141 (1). – P. 269–278.

221. Vitamin D supplementation during pregnancy: Updated meta-analysis on maternal outcomes / C. Palacios, L.M. De-Regil, L.K. Lombardo, J.P. Pena-Rosas // J Steroid Biochem Mol Biol. – 2016. – Vol. 164. – P. 148–155.
222. Vitamin D supplementation for improvement of chronic low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / A. Mousa, N. Naderpoor, H. Teede [et al.] // Nutr Rev. – 2018. – Vol. 76. – P. 380–394.
223. Vitamin D supplementation guidelines / P. Pludowski, M.F. Holick, W.B. Grant [et al.] // J Steroid Biochem Mol Biol. – 2018. – Vol. 175. – P. 125–135.
224. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects / S. Christakos, P. Dhawan, A. Verstuyf [et al.] // Physiol Rev. 2016. – Vol. 96. – P. 365–408.
225. Vitamin D's effect on immune function / P.J. Martens, C. Gysemans, A. Verstuyf, A.C. Mathieu // Nutrients. – 2020. – Vol. 12(5). – P. 1248.
226. Vitamin-D in the immune system: genomic and non-genomic actions / A.I. Trochoutsou, V. Kloukina, K. Samitas, G. Xanthou // Mini Rev Med Chem. – 2015. – Vol. 15 (11). – P. 953–963.
227. Wacker, M. Vitamin D-effects on skeletal and extra skeletal health and the need for supplementation / M. Wacker, M.F. Holick // Nutrients – 2013. – Vol. 5 (1). – P. 111–148.
228. Wagner, C.L. The implications of vitamin D status during pregnancy on mother and her developing child / C.L. Wagner, B.W. Hollis // Front Endocrinol. – 2018. – Vol. 31 (9). – P. 500.
229. Weight loss and lipolysis promote a dynamic immune response in murine adipose tissue / A. Kosteli, E. Sugaru, G. Haemmerle [et al.] // J Clin Invest. – 2010. – Vol. 120. – P. 3466–3479.
230. Weight-related and analytical maternal factors in gestational diabetes to predict birth weight and cord markers of diabetic fetopathy / J. Garcia-Flores, M. Cruceyra, M. Canamares [et al.] // Gynecol Endocrinol. – 2016. – Vol. 32 (7). – P. 548–552.

231. Yılmaz, B. Vitamin D levels in newborns and association with neonatal hypocalcemia / B. Yılmaz, C. Aygün, E. Çetinoğlu // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2018. – Vol. 31 (14). – P. 1889–1893.
232. Zmijewski, M.A. Vitamin D and human health / M.A. Zmijewski // Int J Mol Sci. – 2019. – Vol. 20 (1). – P. 145.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

АНКЕТА ДЛЯ ОПРОСА БЕРЕМЕННОЙ

Данная анкета предназначена для опроса беременных женщин с целью понимания их информированности и осведомлённости о приёме витаминно-минеральных комплексов

Дата заполнения «___» _____20____ г.

Пожалуйста, прочтите вопросы и обведите кружком (подчеркните) или впишите ответы, которые наиболее соответствуют Вашему мнению:

1. Возраст (укажите, сколько Вам полных лет) _____

2. Сколько беременностей у Вас было (в том числе замершие, аборты, выкидыши)? _____

3. Чем закончились предыдущие беременности

Аборты _____ Выкидыши _____ Роды (указать срок) _____

4. Какие роды по счету Вам предстоят? _____

5. Интервал между последними родами и датой опроса (сколько лет или месяцев)**?** _____

6. Срок Вашей настоящей беременности (в неделях)**:** _____

7. Как протекала предыдущая беременность (беременности)?

I половина _____

II половина _____

8. Как протекала настоящая беременность?

I половина _____

II половина _____

9. Употребляете ли Вы сейчас в пищу рыбу?

• НЕТ

• ДА (напишите название видов рыбы) _____

• Напишите, сколько раз в неделю Вы получаете рыбу _____

10. Употребляете ли Вы сейчас в пищу мясо?

• НЕТ

• ДА (свинину, говядину, телятину, крольчатину, оленину, курицу, индейку (подчеркните подходящие ответы)

• Напишите, сколько раз в неделю Вы получаете мясо _____

11. Употребляете ли Вы сейчас в пищу яйцо?

• НЕТ

• ДА (куриные, перепелиные (подчеркните подходящие ответы)

• Сколько раз в неделю Вы употребляете яйцо _____

12. Употребляете ли Вы сейчас в пищу молочные продукты?

• НЕТ

• ДА (молоко цельное, топленое, кефир, йогурт, сметану, ряженку, творог (подчеркните подходящие ответы)

• Напишите, сколько раз в неделю Вы употребляете молочные продукты _____

13. Какие минеральные комплексы, витамины назначал Вам врач во время настоящей беременности? _____
Принимали Вы их или нет, если не принимали укажите, пожалуйста, причину _____

14. Рекомендовал Вам врач во время настоящей беременности специализированное питание для беременных женщин? Какое именно (впишите название) _____
Принимали Вы его или нет, если не принимали укажите, пожалуйста, причину _____

15. Принимали ли Вы *ДО* беременности

- поливитамины _____
- препараты витамина D _____
- препараты кальция _____

16. Принимали ли Вы *ВО ВРЕМЯ* беременности

- поливитамины _____
- препараты витамина D _____
- препараты кальция _____

17. В какой период времени Вы принимали (-ете) поливитамины, минеральные комплексы?

- В период планирования беременности
- В 1-ой половине беременности
- Во 2-й половине беременности
- На протяжении всей беременности

18. Обладаете ли Вы достаточной информацией о влиянии витаминно-минеральных комплексов на формирование будущего ребенка?

- Нет
- Да

19. Есть ли у Вас какие-либо заболевания эндокринной системы?

- гестационный сахарный диабет
- сахарный диабет 1-го типа
- сахарный диабет 2-го типа
- ожирение (указать степень)

20. Какое у Вас образование?

- среднее
- среднее специальное
- неоконченное высшее
- высшее

21. Диагноз, с которым Вы находитесь в отделении

_____
_____

Благодарим Вас за участие в опросе!

Приложение 2

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА № ***«ЖЕНЩИНА»***

Дата заполнения карты _____ Номер истории родов _____

ФИО матери _____

Возраст матери (*лет*) _____ Роды по счету _____

Дата родов _____ Способ родоразрешения **РОДЫ КС**

Срок гестации *(недели)*_____

Триместр	Масса тела (кг)	Рост (см)	ИМТ	Срок гестации (нед)
I				
II				
III				

Триместр	HGB	RBC	MCV	MCH	MCHC	RDV	Срок гестации (нед)
I							
II							
III							

Гликемический профиль	I	Срок гестации (нед)	II	Срок гестации (нед)	III	Срок гестации (нед)
6^{00}						
12^{00}						
24^{0}						

Патология беременности (I) _____

Патология беременности (II)_____

Патология беременности и родов (III)_____

Хронические заболевания на момент беременности и родов _____

Прием поливитаминов, лекарственных препаратов во время беременности (I) _____

Прием поливитаминов, лекарственных препаратов во время беременности (II) _____

Прием поливитаминов, лекарственных препаратов во время беременности (III) _____ _____

Прием специализированных продуктов для беременных («Мама и я», «Беллакт мама» и другие), какой и срок гестаци _____

Приложение 3

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА № ***«РЕБЕНОК»***

Дата заполнения карты _____ Номер истории родов _____

ФИО матери _____

Пол ребенка **М Ж** Дата родов _____Способ родоразрешения **РОДЫ ОКС**

Срок гестации *(недели)*_____ Вес при рождении (*гр*)_____ Рост при рождении (см)_____

Окружность головы (см)_____ Оценка по шкале Апгар (баллы)_____

Общий анализ крови (1 сутки)

HGB	**MCV**	**MCH**	**MCHC**	**PLT**	**RDW**

Биохимический анализ крови (1 сутки)

Общий белок, г/л	**Мочевина, ммоль/л**	**Креатинин, ммоль/л**	**Общий билирубин, мкмоль/л**	**Прямой билирубин, мкмоль/л**	**Непрямой билирубин, мкмоль/л**	**АЛТ, ЕД/л**	**АСТ, ЕД/л**

Вес на момент выписки (гр)_____

Количество дней, проведенных в отделении до выписки или перевода (сутки)_____

Диагноз основной _____

Аномалии развития_____