

УДК 616-053.31+612.118.7:577.161.2(470.45)

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ ВИТАМИНА D В ПУПОВИННОЙ КРОВИ У НОВОРОЖДЕННЫХ РАЗНОГО ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА В ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ*

**Т.Е. Заячникова¹, А.С. Красильникова¹, О.В. Островский², В.Е. Веровский²,
И.Н. Шишиморов¹, О.В. Магницкая¹**

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

*¹кафедра педиатрии и неонатологии института непрерывного медицинского
и фармацевтического образования;*

²кафедра теоретической биохимии с курсом клинической биохимии

Витамин D является важным прегормоном, дефицит которого признан пандемией с множеством неблагоприятных последствий для здоровья человека, начиная с периода внутриутробного развития. Дефицит витамина D ассоциирован с плацентарной недостаточностью, синдромом задержки роста плода, невынашиванием беременности, преэклампсией, гестационным сахарным диабетом, низкой массой тела при рождении, повышенным риском аутоиммунных заболеваний. Исследование антенатального обеспечения витамином D у новорожденных в Волгоградской области до настоящего времени не проводилось. Материалы и методы: проведен анализ уровня 25(OH)D в сыворотке пуповинной крови у 118 новорожденных, которые были рандомизированы на 2 группы в зависимости от гестационного возраста: в первую группу вошли недоношенные новорожденные гестационного возраста от 24 до 36 недель ($n = 52$); во вторую группу – доношенные новорожденные, родившиеся на сроках от 37 до 41 недели ($n = 66$). Проводился анализ социально-демографических и медицинских показателей, характеризующих течение пренатального периода жизни ребенка. В исследуемых группах сравнивались патоморфологические особенности плаценты и пуповины по патогистологическим и морфометрическим данным. Результаты: удельный вес недоношенных детей с дефицитом 25(OH)D был значимо выше, чем доношенных (69,2 и 38,2 % соответственно, $p < 0,001$). Обнаружены достоверные различия в группах по гестационному возрасту, низкой массе и длине тела при рождении, низкой оценке по Апгар; кроме того, фетоплацентарная недостаточность и пуповинная патология в группе недоношенных новорожденных отмечалась чаще, чем у доношенных ($p < 0,05$). Выводы: исследование показало зависимость дефицита 25(OH)D в пуповинной крови от гестационного возраста новорожденных, низкой массы и длины тела при рождении, низкой оценки по Апгар, фетоплацентарной недостаточности, пуповинной патологии, артериальной гипертензии у матери во время беременности. Необходимо дальнейшее изучение предикторов низкого пренатального обеспечения витамином D новорожденных детей в Волгоградской области для выявления региональных особенностей и разработки профилактических мероприятий.

Ключевые слова: новорожденные, недоношенные дети, пуповинная кровь, дефицит витамина D, дородовое обеспечение витамином D, 25-гидроксиколекальциферол (25(OH)D).

DOI 10.19163/1994-9480-2020-1(73)-141-145

COMPARATIVE ANALYSIS OF VITAMIN D LEVELS IN THE UMBILICAL CORD BLOOD IN NEONATES OF DIFFERENT GESTATIONAL AGE IN THE VOLGOGRAD REGION

**T.E. Zayachnikova¹, A.S. Krasilnikova¹, O.V. Ostrovskij², V.E. Verovsky²,
I.N. Shishimorov¹, O.V. Magnitskaya¹**

FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation,

¹Department of pediatrics and neonatology of the Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education,

²Department of theoretical biochemistry with a course of clinical biochemistry

Vitamin D is an important prehormone which deficiency is recognized as a pandemic with many adverse effects on human health at the beginning of intrauterine development period. Vitamin D deficiency is associated with placental insufficiency, fetal growth retardation syndrome, miscarriage, preeclampsia, gestational diabetes, low birth weight, increasing of autoimmune diseases. A study of prenatatal provision of vitamin D in newborns in the Volgograd region has not been carried out yet. Materials and methods: the 25(OH)D levels in the umbilical cord blood serum of 118 newborns was performed, then babies were randomized to 2 groups depending on their gestational age: the 1st group included preterm infants of gestational age from 24 to 36 weeks ($n = 52$); the 2nd group contained full-term newborns born from 37 to 41 weeks ($n = 66$). The analysis of socio-demographic and medical indicators characterizing the course of the prenatal period of a child's life was carried out. Pathomorphological features of the placenta and umbilical cord were compared according to pathological and morphometric data

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Администрации Волгоградской области, проект «Витамин D в системе мать – плацента – плод как фактор риска нарушений нервно-психического развития у недоношенных детей в Волгоградской области: медико-социальные аспекты» № 19-413-340010.

in the studied groups. Results: the proportion of premature babies with a 25(OH)D deficit is significantly higher than that of full-term babies (69,2 and 38,2 %, respectively, $p < 0,001$). Significant differences were found in the group of preterm infants in compare to full-term ones due to: gestational age, low Apgar score; low birth weight and body length, fetus-placental insufficiency and umbilical cord abnormalities ($p < 0,05$). Conclusions: the study showed the dependence of 25(OH)D deficiency on umbilical cord blood on gestational age, low birth weight and body length, low Apgar score, fetus-placental insufficiency, umbilical cord disease, maternal arterial hypertension during pregnancy. Further study of the predisposition to low prenatal provision of vitamin D in newborns babies in the Volgograd region is necessary.

Key words: newborns, premature infants, umbilical cord blood, vitamin D deficiency, prenatal provision of vitamin D, 25-hydroxycholecalciferol (25(OH)D).

Витамин D является важным прегормоном, его дефицит признан пандемией, сопряженной с множеством неблагоприятных последствий для здоровья человека, начиная с периода внутриутробного развития [1]. Исследованиями последних лет доказана важная роль витамина D – 25-гидроксиколекальциферола (25(OH)D) – в поддержании системы «мать – плацента – плод», включая имплантацию, формирования плаценты, эмбрио-фетогенез, постнатальную адаптацию. Дефицит витамина D ассоциирован с такими состояниями, как фето-плацентарная недостаточность (ФПН), синдром задержки роста плода (СЗРП), невынашивание беременности, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, низкая масса тела при рождении, повышенный риск аутоиммунных заболеваний [4, 6]. Содержание 25(OH)D в пуповинной крови плода и новорожденного, независимо от гестационного возраста, составляет от 50 до 80 % уровня 25(OH)D в крови матери. Несмотря на наличие большого количества научных данных о широкой распространенности дефицита витамина D в популяции беременных женщин, результаты клинических исследований дефицита витамина D у новорожденных остаются противоречивыми. В результате когортного исследования, проведенного в Ирландии, выделен ряд факторов риска низкой антенатальной обеспеченности ребенка витамином D, а именно: возраст матери старше 25 лет; отсутствие приема витамина D во время беременности; наличие у матери патологии костно-суставной системы, желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы; тяжелого гестоза и угрозы прерывания в 1-м и 3-м триместрах беременности; а также курения во время или до беременности [3]. Показано, что уровень 25(OH)D в сыворотке пуповинной крови у новорожденных в Японии имеет сезонные колебания, осенью он достоверно выше, чем в остальные три сезона [5]. Популяционное исследование, проведенное в Детройте (США), доказало высокую вероятность снижения уровня 25(OH)D в пуповинной крови при наличии нескольких взаимосвязанных факторов, таких как этническая принадлежность матери, порядковый номер родов, низкая масса тела плода [8]. Изучение распространенности и социально-демографических корреляций в парах мать-младенец в Нидерландах продемонстрировало наличие дефицита витамина D у 46 % новорожденных и тесную связь постоянного дефицита витамина D с неевропейским этническим происхождением и рождением в весенние месяцы [7].

Витамин D переходит от матери через плаценту путем пассивного или облегченного транспорта преимущественно в форме 25(OH)D, и с 24-й недели гестации метаболизируется почками плода в 1,25-дигидроксивитамин D3 (1,25(OH)2D3); кроме того, описан механизм внепочечного синтеза 25(OH)D в трофобласте, децидуальной ткани и плаценте [2]. В этой связи изучение влияния ФПН, патоморфологических особенностей плаценты и пуповины в развитии дефицита витамина D у новорожденных представляет большой интерес.

Исследование пренатального обеспечения новорожденных витамином D в Волгоградской области до настоящего времени не проводилось.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести сравнительный анализ факторов, влияющих на содержание 25(OH)D в пуповинной крови у новорожденных детей разного гестационного возраста.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в период с октября 2018 г. по декабрь 2019 г. на клинических базах родильного отделения ГУЗ «Клиническая больница № 5» Волгограда (главный врач К.П. Позднышев), ГБУЗ «ВОКПЦ № 1 им Л.И. Ушаковой» г. Волжского (главный врач к. м. н. А.А. Бухтин), ГБУЗ «ВОКПЦ № 2» Волгограда (главный врач Т.А. Веровская). После одобрения локального этического комитета и подписания информированного согласия законными представителями пациентов у 118 новорожденных был проведен анализ уровня 25(OH)D в сыворотке пуповинной крови с помощью иммунохимического анализатора UniCel DxI600 Beckman coulter, США.

Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в 1-ю группу вошли недоношенные новорожденные гестационного возраста от 24 до 36 недель ($n = 52$); во 2-ю группу – новорожденные, родившиеся на сроках от 37 до 41 недели ($n = 66$). Принимая во внимание отсутствие единого мнения об оптимальном уровне 25(OH)D в крови у новорожденных и недоношенных детей, содержание витамина D у этих категорий детей принято сравнивать с данными, полученными у взрослых. Адекватный уровень витамина D, при котором блокируется активность паратормона, определяется как концентрация 25(OH) D более 30 нг/мл, недостаточность как 21–30 нг/мл, дефицит – менее 20 нг/мл [1].

Критерии исключения: врожденные аномалии развития, наследственные заболевания, перинатальный контакт по ВИЧ, заболевания, требующие хирургического лечения сразу после рождения. Проводился анализ социально-демографических и медицинских показателей, характеризующих течение антенатального периода жизни ребенка. Оценка физического развития детей при рождении проводилась с использованием центильных таблиц INTERGROWTH-21st. Изучались патоморфологические особенности плаценты по патогистологическим и морфометрическим данным в исследуемых группах.

Статистический анализ был проведен пакетом прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA) с расчетом частоты признака, 95%-го доверительного интервала (95 % ДИ), медианы и интерквартильного интервала Me (LQ-UQ). Качественные

данные представляли в виде абсолютных и относительных частот (процентов). Критическое значение доверительной вероятности (α) принято равным 0,05. Сравнение распределения показателей в группах проводили с привлечением критерия Манна – Уитни. Для сравнения долей детей с пониженными уровнями показателей использовали критерий Стьюдента для пропорций. Данные представляли в виде «mustache box chart» (Медиана, интерквартильный размах, 5–95 процентиля). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика групп новорожденных представлена в табл.

Клиническая характеристика групп новорожденных

Показатели		1-я группа N = 52	2-я группа N = 66	p
Возраст матери, лет	$M \pm m$	29,3 ± 5,7	29,3 ± 5,2	> 0,05
	Me [LQ; UQ] (min–max)	30 [25; 34] (18,8–37)	30 [25,3; 32,8] (21–38)	
Гестационный возраст, недели	$M \pm m$	31,1 ± 3,7	39,2 ± 1,1	< 0,05
	Me [LQ; UQ] (min–max)	32 [29; 33] (25–36)	39 [39; 40] (37,3–41)	
Масса тела при рождении, г	$M \pm m$	1614,0 ± 521,8	3485,2 ± 488,4	< 0,05
	Me [LQ; UQ] (min–max)	1600 [1197,5; 2038,8] (854,5–2469,5)	3420 [3170; 3840] (2750–4295)	
Длина тела при рождении, см	$M \pm m$	41,3 ± 5,1	53,0 ± 2,5	< 0,05
	Me [LQ; UQ] (min–max)	41 [37; 46] (33,6–49,5)	53 [51; 55] (49,3–57)	
Окружность головы, см	$M \pm m$	28,9 ± 3,5	35,8 ± 1,5	> 0,05
	Me [LQ; UQ] (min–max)	29 [27; 31] (23–34)	36 [35; 37] (33–38)	
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин, баллы	$M \pm m$	6,3 ± 0,7	8,4 ± 0,3	< 0,05
	Me [LQ; UQ] (min–max)	6 [5; 7] (4–9)	8 [7; 9] (7–9)	
Массо-плацентарный индекс, ед.	$M \pm m$	5,5 ± 1,6	7,4 ± 1,2	> 0,05
	Me [LQ; UQ] (min–max)	5,6 [4,2; 6,4] (3–7,5)	7,04 [6,3; 8,3] (5,6–9,4)	
Уровень 25(ОН)D в пуповинной крови, нг/мл	$M \pm m$	17,6 ± 9,9	28,2 ± 14,6	> 0,05
	Me [LQ; UQ] (min–max)	17,6 [9,8; 21,5] (6,4–35,2)	23,8 [17,2; 39,3] (9–56,4)	
Мальчики	Абс.	22	33	> 0,05
	%	42,3	50	
Жители сельской местности	Абс.	14	20	> 0,05
	%	26,9	30,3	
Вне брака	Абс.	19	18	> 0,05
	%	36,5	27,3	
ФПН	Абс.	39	10	< 0,05
	%	75,0	15,2	
Никотиновая зависимость матери	Абс.	13	12	> 0,05
	%	25,0	18,2	
Оперативные роды	Абс.	24	27	> 0,05
	%	26,9	40,9	
Гипоплазия плаценты	Абс.	21	24	> 0,05
	%	40,4	45,3	
Пуповинная патология	Абс.	48	25	< 0,05
	%	79	37,8	

Средний возраст матерей в группах исследования достоверно не отличался и составил у недоношенных детей (1-я группа) $(29,3 \pm 5,7)$ лет, у доношенных (2-я группа) $(29,3 \pm 5,2)$ лет ($p > 0,05$). Большинство женщин в обеих группах не принимали препараты, содержащие витамин D, во время беременности. Также в 1-й и 2-й группах отсутствовала значимая разница при сопоставлении следующих критериев: проживание в сельской местности, рождение вне брака, никотиновая зависимость матери до и во время беременности, оперативные роды, гипоплазия плаценты по данным морфометрии, массо-плацентарный индекс (отношение массы плаценты без оболочек к массе тела при рождении в граммах), гендерные признаки новорожденных ($p > 0,05$).

Обнаружены достоверные различия в группах по гестационному возрасту, низкой массе и длине тела при рождении, а также низкой оценке по Апгар ($p < 0,05$). Большинство недоношенных детей перенесли интранатальную асфиксию, что потребовало их лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Кроме того, частота выявления ФПН (по данным ультразвукового исследования) и пуповинной патологии в виде извитости, варикоэза, тромбоза сосудов (по данным патогистологического исследования) в группе недоношенных новорожденных отмечалась достоверно чаще, чем у доношенных ($p < 0,05$).

При сопоставлении средних арифметических значений содержания 25(OH)D в пуповинной крови не получено убедительных различий; так в 1-й группе уровень 25(OH)D составил $(17,6 \pm 9,9)$ нг/л, во 2-й группе – $(28,2 \pm 14,6)$ нг/л, ($p > 0,05$). В то же время сравнение распределения значений 25(OH)D в пуповинной крови у доношенных и недоношенных новорожденных с привлечением критерия Манна – Уитни (рис. 1) показало, что удельный вес недоношенных детей с дефицитом 25(OH)D достоверно выше, чем доношенных (69,2 и 38,2 % соответственно, $p < 0,001$). Кроме того, тяжелый дефицит витамина D (значения 25(OH)D ниже 10 нг/мл) отмечался чаще у недоношенных детей (25 %) и только у 9,1 % доношенных ($p = 0,03$).

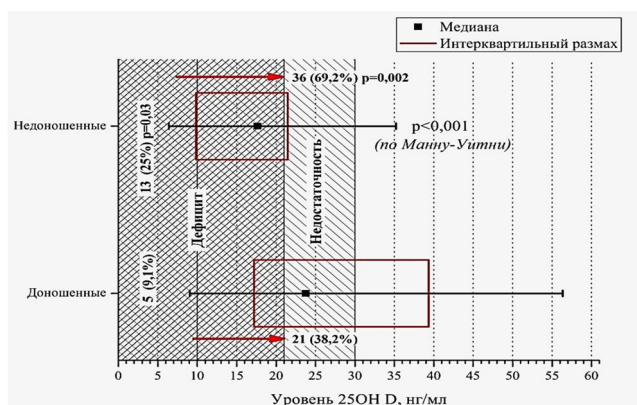


Рис. 1. Уровень 25(OH)D в пуповинной крови у доношенных и недоношенных новорожденных

Анализ связи экстрагенитальной патологии матери и уровня 25(OH)D в сыворотке крови пуповины (рис. 2) доказал значение хронической артериальной гипертензии матери для дефицита 25(OH)D ($p = 0,047$). Не доказана существенная значимость гестационной артериальной гипертензии, преэклампсии, а также материнской заболеваемости сахарным диабетом, анемией, инфекционно-воспалительной патологией во время беременности, СЗРП на содержание 25(OH)D в пуповинной крови, что связано с недостаточно репрезентативной выборкой.

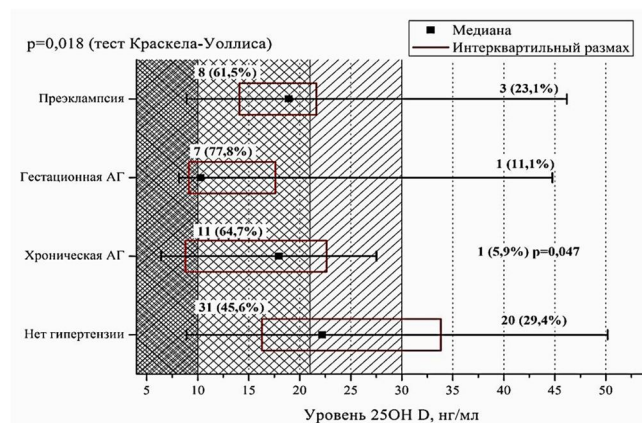


Рис. 2. Уровень 25(OH)D в пуповинной крови новорожденных от матерей с артериальной гипертензией

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительное исследование содержания витамина D в пуповинной крови у новорожденных Волгоградской области показало, что дефицит 25(OH)D в группе недоношенных детей встречается чаще, чем у доношенных (69,2 и 38,2 % соответственно, $p < 0,001$). Обнаружены достоверные различия в группах исследования по гестационному возрасту, низкой массе и длине тела при рождении, низкой оценке по Апгар; кроме того, ФПН и пуповинная патология в виде извитости, варикоэза, тромбоза сосудов (по данным патогистологического исследования) в группе недоношенных новорожденных выявлялись чаще, чем у доношенных ($p < 0,05$). Необходимо дальнейшее изучение предикторов низкого пренатального обеспечения витамином D новорожденных детей в Волгоградской области для выявления региональных особенностей и разработки профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Захарова И.Н., Климов Л.Я., Мальцев С.В., Малавская С.И. и др. / Zaharova I.N., Klimov L.Ja., Mal'cev S.V., Maljavskaja S.I. i dr. Обеспеченность витамином D и коррекция его недостаточности у детей раннего возраста в Российской Федерации (фрагмент Национальной программы) / Obespechennost' vitaminom D i korrekciya ego nedostatochnosti u detej rannego vozrasta v Rossijskoj Federacii (fragment Nacional'noj programmy) [Vitamin D provision and correction of its deficiency in young children in the Russian Federation (fragment of the National

Program)] // Практическая медицина / Prakticheskaja medicina [Practical Medicine]. – 2017. – № 5 (106). – С. 22–8.

2. Evans K.N., Bulmer J.N., Kilby M.D., et al. Vitamin D and placental-decidual function // J. Soc. Gynecol. Investig. – 2004. – № 11 (5). – P. 263–271.

3. Kiely M., O'Donovan S.M., Kenny L.C., Hourihane J. O., Irvine A. D., Murray D.M. Vitamin D metabolite concentrations in umbilical cord blood serum and associations with clinical characteristics in a large prospective mother-infant cohort in Ireland // The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. – 2017. – № 167. – P. 162–168. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.12.006.

4. Saraf R., Morton S.M.B., Camargo C. A., Grant C.C. Global summary of maternal and newborn vitamin D status – a systematic review // Maternal & Child Nutrition. – 2015. – № 12 (4). – P. 647–668. doi:10.1111/mcn.12210.

5. Sogawa E., Kaji T., Nakayama S., Yoshida A., Yonetani N., Maeda K., Irahara M. Seasonal variation of serum

25(OH) vitamin D levels in maternal and umbilical cord blood in Japanese women // The Journal of Medical Investigation. – 2019. – № 66 (1, 2). – P. 128–133. doi:10.2152/jmi.66.128.

6. Streym V.S., Moller K.U., Rejnmark L., et al. Maternal and infant vitamin D status during the first 9 months of infant life-a cohort study // Eur. J. Clin. Nutr. – 2013. – № 67 (10). – P. 1022–1028.

7. Vinkhuyzen A.A.E., Eyles D.W., Burne T.H., Blanken L.M.E., Kruithof C.J., Verhulst F., McGrath J.J. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency based on maternal mid-gestation and neonatal cord bloods: The Generation R Study // The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. – 2016. – № 164. – P. 161–167. doi:10.1016/j.jsbmb.2015.09.018.

8. Wegienka G., Kaur H., Sangha R., Cassidy-Bushrow A.E. Maternal-Cord Blood Vitamin D Correlations Vary by Maternal Levels // Journal of Pregnancy. – 2016. – № 1–6. doi:10.1155/2016/7474192.

Контактная информация

Заячникова Татьяна Евгеньевна – к. м. н., профессор кафедры педиатрии и неонатологии ИНМФО, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: pedneonatalfuv@mail.ru