

## Оценка уровня витамина D в пуповинной крови новорожденных г. Архангельска, рожденных в зимний период

С.И. Малявская<sup>1</sup>, В.Г. Карамян<sup>2</sup>, Г.Н. Кострова<sup>1</sup>, А.В. Лебедев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», Архангельск;

<sup>2</sup>ГБУЗ Архангельской области «Архангельский клинический родильный дом им. К. Н. Самойловой», Архангельск, Россия

## Assessment of vitamin D level in the umbilical cord blood of the Arkhangelsk city infants born in winter time

S.I. Malyavskaya<sup>1</sup>, V.G. Karamyan<sup>2</sup>, G.N. Kostrova<sup>1</sup>, A.V. Lebedev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Northern State Medical University, Arkhangelsk;

<sup>2</sup>Arkhangelsk Clinical Maternity Hospital named after K. N. Samojlova, Arkhangelsk, Russia

Для оптимального роста и развития ребенка необходима нормальная обеспеченность витамином D. Уровень витамина D у новорожденного ребенка напрямую зависит от обеспеченности этим витамином матери, являющейся для него единственным источником витамина. Цель исследования: оценить обеспеченность витамином D новорожденных г. Архангельска, рожденных в зимний период.

Определение 25(OH)D в сыворотке крови 55 новорожденных и их матерей проводили методом иммуноферментного анализа в лаборатории Архангельской детской областной клинической больницы. В результате проведенного исследования только у 4 (7%) детей отмечен нормальный уровень витамина D, 20 (36%) детей имели уровень, соответствующий дефициту; у 14 (26%) детей выявлена недостаточность этого витамина, у 17 (31%) – тяжелый дефицит. Полученные данные свидетельствуют о необходимости оптимизации мероприятий по профилактике дефицита витамина D у беременных женщин и обосновывают назначение препаратов витамина D новорожденным г. Архангельска с первых дней жизни.

**Ключевые слова:** новорожденные дети, обеспеченность витамином D, недостаточность, дефицит, пуповинная кровь, беременные, Арктическая зона.

**Для цитирования:** Малявская С.И., Карамян В.Г., Кострова Г.Н., Лебедев А.В. Оценка уровня витамина D в пуповинной крови новорожденных г. Архангельска, рожденных в зимний период. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 46–50. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–1–46–50

For the child's optimal growth and development, the normal provision with vitamin D is required. The vitamin D levels in newborn depend directly on the mother's provision with this vitamin, who is a single vitamin source for the child. The purpose of the study is to assess the provision with vitamin D in newborns of Arkhangelsk city in winter.

25(OH)D determination in the blood serum of 55 newborns and their mothers was carried out using the method of the enzyme-linked immunosorbent assay at the laboratory of Arkhangelsk Children's Regional Clinical Hospital. Resulting from the test carried out, only 4 (7%) children had the normal level of vitamin D, 36% (20 children) had the level corresponding to the deficiency; 14 (26% children) had the insufficiency of this vitamin, 17 (31% children) had a severe deficiency. The data obtained indicate the necessity to optimize the activities on the vitamin D deficiency prophylaxis in the pregnant women and support the prescription of vitamin D drugs to the newborns of Arkhangelsk city from the first days of the life.

**Key words:** newborns, provision with vitamin D, insufficiency, deficiency, umbilical cord blood, pregnant women, Arctic zone.

**For citation:** Malyavskaya S.I., Karamyan V.G., Kostrova G.N., Lebedev A.V. Assessment of vitamin D level in the umbilical cord blood of the Arkhangelsk city infants born in winter time. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(1): 46–50 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–1–46–50

Современные подходы превентивной медицины обосновывают актуальность оптимальной обеспеченности ребенка всеми макро- и микронутриентами в первые 1000 дней жизни с целью формирования основ здоровья и профилактики развития

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Малявская Светлана Ивановна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии Северного государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2521-0824

Кострова Галина Николаевна – к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии Северного государственного медицинского университета, ORCID 0000-0002-3132-6439

Лебедев Андрей Викторович – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии Северного государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1865-6748

163000 Архангельск, пр-т Троицкий, д. 51

Карамян Виктория Григорьевна – гл. врач Архангельского клинического родильного дома им. К. Н. Самойловой

163060 Архангельск, ул. Тимме, д.1

заболеваний [1]. Важность нормального плазменного уровня витамина D в ранние периоды жизни ребенка, являющиеся критическими с точки зрения влияния на здоровье в долгосрочной перспективе, не вызывает сомнений [2].

Установлено, что низкий уровень витамина D в пуповинной крови ассоциирован с риском нарушений здоровья в детстве и подростковом возрасте, включая не только рахит, но и инфекционные, аллергические заболевания, аутоиммунные заболевания, психические расстройства и пр. [3–6]. Понимание педиатрическим сообществом значимости роли витамина D, давно вышедшей за рамки представлений, связанных с рахитом, а также глобальность проблемы дефицита витамина D создают актуальность разработки методических рекомендаций профилактики и коррекции дефицита витамина D

в разные периоды жизни и особенно во время беременности и лактации.

Витамин D — активный гормон, относящийся к группе секостероидов. Поступление его в организм возможно двумя способами: образование в коже под действием солнечных лучей УФ-спектра или поступление с пищей. Высокая актуальность дефицита витамина D во всем мире обусловлена широким распространением причин, приводящих к его развитию: низкий уровень потребления витамина с продуктами питания и недостаток солнечного УФ-излучения. Так, в регионах, расположенных выше 37° градусов широты, образование витамина D в коже большую часть года ограничено, так как лучи УФ-спектра почти не достигают земли; в районах, близких к экватору, синтез витамина D лимитирован пигментацией кожи и использованием закрытой одежды, защитных кремов. Образ жизни современного человека связан с ограниченным временем, проводимым вне помещений в светлое время суток. Вестернизированное питание не предполагает использования достаточного количества пищевых источников витамина D [7].

Метаболизм витамина D в организме связан с несколькими этапами его активации. Первый этап гидроксигирования происходит в печени с образованием 25(OH)D — основной циркулирующей формы, которую принято использовать для определения уровня витамина D в организме. Эта стадия может страдать при заболеваниях печени, в том числе у грудных детей.

Второй метаболический этап происходит преимущественно в почках и в меньшей степени в других органах и тканях (сердце, головной и спинной мозг, кожа, репродуктивная система, скелетные мышцы). При этом образуется физиологически активный гормон 1,25-дигидроксивитамин D — 1,25(OH)<sub>2</sub>D, который связывается с соответствующими рецепторами. Рецепторы к витамину D являются регуляторами транскрипции генов, которые влияют на широкий спектр процессов, включая костный метаболизм, процессы клеточного роста и дифференцировки, метаболизм глюкозы, иммунную систему [7].

Во время беременности обмен витамина D имеет свои особенности, обусловленные огромной транспортной и метаболической ролью плаценты. Формирование плаценты к 4-й неделе гестации обеспечивает транспорт 25(OH)D плоду, и его концентрация в крови у плода достигает 87% от концентрации в кровотоке матери. Плацента играет огромную роль в превращении 25(OH)D в 1,25(OH)<sub>2</sub>D (который не способен проникать через плаценту) за счет активности 1α-гидроксилазы, благодаря чему возможно увеличение содержания 1,25(OH)<sub>2</sub>D у матери и плода до 2 раз [8–10]. Повышенная концентрация 1,25(OH)<sub>2</sub>D способствует снижению уровня провоспалительных цитокинов, предотвращает развитие преэклампсии и прежде-

временные роды, участвует в регуляции секреции половых гормонов (эстрадиола и прогестерона) [11, 12]. После родов отмечается значительное снижение уровня 25(OH)D и 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

Новорожденные дети находятся в группе риска по развитию дефицита витамина D ввиду относительно высокой потребности в нем. Особенному риску подвергаются дети, родившиеся в осенне-зимний период в высоких широтах, так как и беременные женщины, и младенцы ограничены в синтезе этого витамина в коже. Особенности метаболизма витамина предусматривают четкую зависимость обеспеченности витамином D ребенка от его уровня у матери, обуславливая важность адекватных мер по профилактике гиповитаминоза до и во время беременности. Вместе с тем после родов ребенок лишается возможности получать 25(OH)D от матери. Единственным его источником становится грудное молоко (или детские смеси при искусственном вскармливании). К сожалению, грудное молоко современных женщин не содержит достаточного количества витамина D для обеспечения потребностей ребенка: в 1 л грудного молока содержится не более 80 МЕ витамина D [13]. Поэтому единственной мерой по профилактике развития дефицита витамина D и у матери, и у новорожденного является использование его препаратов.

Исследования, посвященные оценке обеспеченности витамином D новорожденных детей, немногочисленны, проведены преимущественно зарубежными авторами. В условиях г. Архангельска, расположенного на территории арктической зоны РФ, относящейся к зоне УФ-дефицита, подобное исследование проведено впервые.

Цель настоящего исследования: оценить обеспеченность витамином D новорожденных г. Архангельска, рожденных в зимний период.

### Характеристика детей и методы исследования

Исследование осуществлено в декабре 2016 г., тип исследования — поперечный. Оценка обеспеченности витамином D новорожденных проводилась путем определения уровня 25(OH)D в пуповинной крови у 55 новорожденных детей на базе ГБУЗ АО «Архангельский клинический родильный дом им. К.Н. Самойловой».

Критерии включения в исследование: проживание матерей в Архангельской области; наличие информированного согласия матери на участие в исследовании.

Критерии невключения: тяжелые заболевания новорожденного, потребовавшие реанимационных мероприятий в родильном зале, отказ матери от участия в исследовании.

Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск).

Пуповинную кровь собирали в пробирки с антикоагулянтом в одноразовые системы Vacutainer (Bodywin, Китай) после пересечения пуповины. Взятие крови у матери осуществляли из вены в родильном зале. Кровь центрифугировали при 2000 об. в течение 10 мин. Затем отбиралась сыворотка, которая до отправки в лабораторию хранилась в стеклянной пробирке с идентификационным номером при  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Лабораторное количественное определение 25(OH)D в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ELISA, DRG Instruments GmbH, Германия) в лаборатории Архангельской детской областной клинической больницы. Предел определения – 1,9 нг/мл. Обеспеченность витамином D оценивали на основании следующих критериев: нормальным считали содержание 25(OH)D в пределах 30–80 нг/мл, 20–30 нг/мл соответствовали недостаточности, 10–19 нг/мл – дефициту, а менее 10 нг/мл – тяжелому дефициту [14].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ STATA (StataCorp., США). Анализ нормальности распределения значимых исследованных признаков выполнен при помощи критерия Шапиро – Уилка. Количественные данные представлены в виде медианы (25-й; 75-й процентиля). В случае номинальных переменных для вычисления зависимостей между ними применяли кросстабуляционный анализ, статистическую

значимость определяли с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Средний возраст матерей составил  $28,94 \pm 5,19$  года, медиана возраста – 29 лет, минимальный возраст – 18 лет, максимальный – 44 года. Анализ выборки показал, что 20 (36,4%) детей родились от первых родов, 30 (54,5%) – от вторых, 5 (9,1%) – от третьих и последующих родов. Недоношенными родились 7 (12,7%) детей, 48 (87,3%) родились в сроке гестации от 37 до 42 нед, 2 ребенка (3,64%) были зачаты методом экстракорпорального оплодотворения. Все дети родились естественным путем.

Масса детей при рождении составила  $3292,7 \pm 628,5$  г. У 30 (54,5%) из 55 детей по данным медицинской документации, в периоде пребывания в родильном доме зафиксированы следующие заболевания и состояния: задержка роста плода – у 7 (12,7%), врожденная кардиопатия – у 6 (10,9%), внутриутробная инфекция – у 5 (9,1%), неонатальная желтуха – у 8 (14,5%), ранний неонатальный сепсис – у 2 (3,6%), гемолитическая болезнь новорожденных – у 4 (7,3%), врожденная анемия – у 1 (1,8%), крупная масса для срока гестации – у 1 (1,8%).

Данные об уровне витамина D у новорожденных детей представлены на рис. 1. Лишь у 4 (7%) детей отмечен нормальный уровень витамина D ( $>30$  нг/мл).

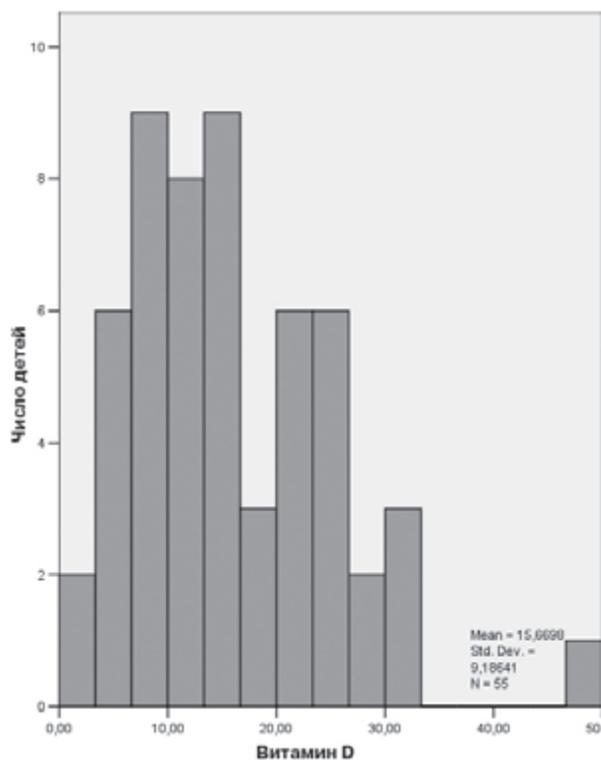


Рис. 1. Уровни витамина D (нг/мл) в пуповинной крови у обследованных новорожденных.

Fig. 1. Neonates vitamin D levels (ng/ml).

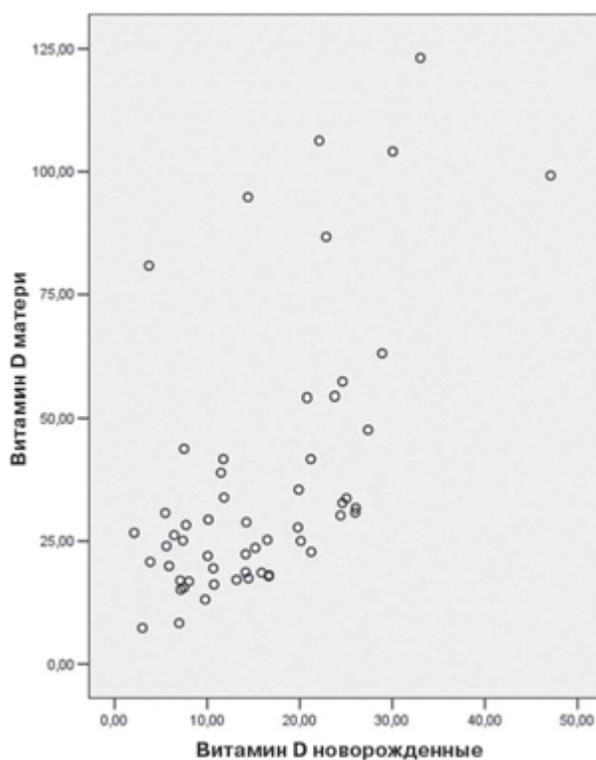


Рис. 2. Взаимосвязи между уровнем 25(OH)D в крови у матерей и новорожденных.

Fig. 2. Correlation between level 25(OH)D of mothers and neonates.

Большинство детей – 20 (36%) имели уровень витамина D от 10 до 20 нг/мл, что соответствует дефициту. Тяжелый дефицит (0–10 нг/мл) зафиксирован у 17 (31%) новорожденных, недостаточность (20–30 нг/мл) – у 14 (26%). Медиана 25(OH) D составила 14,23 (7,5–22,1) нг/мл. Зависимости уровня 25(OH) D от наличия отклонений в состоянии здоровья новорожденных, пола, гестационного возраста, антропометрических показателей детей не обнаружено.

Медианный уровень 25(OH)D в крови у матерей составил 27,8 (18,7–41,7) нг/мл, он был достоверно выше, чем у новорожденных ( $p=0,000$ ). Отмечена положительная корреляционная связь между уровнем витамина D у матерей и новорожденных:  $r=0,563$ ,  $p=0,000$  (рис. 2).

### Обсуждение результатов и заключение

Полученные результаты указывают на высокую частоту дефицита витамина D среди новорожденных г. Архангельска. Это соотносится с результатами исследований, проведенных в разных странах [15–17] и в Российской Федерации [18–20] и связано с недо-

статочными мерами профилактики дефицита витамина D у беременных женщин. Продемонстрировано значительное влияние обеспеченности витамином D матери на показатели 25(OH)D у новорожденного, отмеченное ранее другими исследователями, что еще раз указывает на важнейшую роль уровня 25(OH)D в крови у матери (являющейся единственным для плода источником этого витамина) в формировании обеспеченности витамином D ребенка. Полученные данные актуализируют необходимость использования адекватной сапплементации препаратами витамина D беременных женщин.

С учетом того, что период полувыведения 25(OH) D составляет 2–3 нед, можно прогнозировать развитие тяжелого дефицита витамина D у всех новорожденных обследованной группы к концу первого месяца жизни без применения адекватных доз препаратов витамина D. Таким образом, результаты исследования указывают на целесообразность использования препаратов витамина D у новорожденных в условиях г. Архангельска, рожденных в осенне-зимний период, с первых дней жизни.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. United Nations Standing Committee on Nutrition. Double burden of malnutrition – A common agenda. 33rd Annual Session of the Standing Committee on Nutrition. Geneva, Switzerland: United Nations, 2006. <https://www.unscn.org/files/Statements>
2. Lucas A. Long-term programming effects of early nutrition: Implications for the preterm infant. *J Perinatol* 2005; 25: 2–6. DOI: 10.1038/sj.jp.7211308.
3. Harrison P.J. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 1999; 122 (4): 593–624. DOI: 10.1093/brain/122.4.593.
4. Belderbos M.E., Houben M.L., Wilbrink B., Lentjes E., Bloemen E.M., Kimpfen J.L., Rovers M., Bont L. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics* 2011; 127: e1513–1520. DOI: 10.1542/peds.2010-3054
5. Baiz N., Dargent-Molina P., Wark J.D., Souberbielle J.C., Annesi-Maesano I., EDEN Mother-Child Cohort Study Group. Cord serum 25-hydroxyvitamin D and risk of early childhood transient wheezing and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 147–153. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.05.017
6. Hyponen E., Laara E., Jarvelin M.R., Virtanen S.M. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500–1503. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06580-1
7. Hossein-Nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for health: global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013; 88 (7): 720–755. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011
8. Olmos-Ortiz A., Avila E., Durand-Carbajal M., Diaz L. Regulation of calcitriol biosynthesis and activity: focus on gestational vitamin D deficiency and adverse pregnancy outcomes. *Nutrients* 2015; 7 (1): 443–480. DOI: 10.3390/nu7010443
9. Urrutia R.P., Thorp J.M. Vitamin D in pregnancy: current concepts. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012; 24 (2): 57–64. DOI: 10.1097/GCO.0b013e3283505ab3.
10. Dawodu A., Wagner C.L. Prevention of vitamin D deficiency in mothers and infants worldwide – a paradigm shift. *Paediatr Int Child Health* 2012; 32 (1): 3–13. DOI: 10.1179/146532811Y.0000000024
11. Greer F.R. 25-Hydroxyvitamin D: Functional outcomes in infants and young children. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 529–533.
12. Bodnar L.M., Catov J.M., Simhan H.N., Holick M.F., Powers R.W., Roberts J.M. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (9): 3517–3522. DOI: 10.1210/jc.2007-0718.
13. Захарова И.Н., Громова О.А. Что нужно знать педиатру о витамине D: Новые данные о диагностике и коррекции его недостаточности в организме. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского* 2015; 94 (6): 1–7. [Zaharova I.N., Gromova O.A. What you need to know the pediatrician about vitamin D: New data on the diagnosis and correction of its deficiency in the body. *Pediatriya* 2015; 94 (6): 1–7. (in Russ)]
14. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (7): 1911–1930. DOI: 10.1210/jc.2011-0385
15. Eldjerou L.K., Cogle C.R., Rosenau E.H., Lu X., Bennett C.A., Sugrue M.W., Hoyne J., Lambert A., Ashley L. et al. Vitamin D effect on umbilical cord blood characteristics: a comparison between African Americans and Caucasians. *Transfusion* 2015; 55: 1766–1771. DOI: 10.1111/trf.13124
16. Jacquemyn Y., Ajaji M., Karepouan N. Vitamin D levels in maternal serum and umbilical cord blood in a multi-ethnic population in Antwerp, Belgium. *Facts Views Vis Obgyn* 2013; 5: 3–5.
17. Vinkhuyzen A.A., Eyles D.W., Burne T.H., Blanken L.M., Kruithof C.J., Verhulst F., Jaddoe V.W., Tiemeier H., McGrath J.J. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency based on maternal mid-gestation and neonatal cord bloods: The Generation R Study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 164: 161–167. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2015.09.018
18. Мальцев С.В., Закирова А.М., Мансурова Г.Ш. Обеспеченность витамином D детей первого года жизни и коррекция его дефицита. *Вестник современной клинической медицины* 2016; 9 (2): 61–64. [Mal'cev S.V., Zakirova A.M., Mansurova G.Sh. Vitamin D provision in infants and cor-

rection of its deficiency. Vestnik sovremennoj klinicheskoy meditsiny 2016; 9 (2): 61–64. (in Russ)]

19. Климов Л.Я., Долбня С.В., Курьянинова В.А., Алавердян Л.С., Касьянова А.Н., Бобрышев Д.В. и др. Vitamin D levels in newborns children of Stavropol region. Медицинский вестник Северного Кавказа 2015; 10: 2: 159–163. [Klimov L.Ja., Dolbnya S.V., Kuryaninova V.A., Alaverdyan L.S., Kasyanova A.N., Bobryshev D.V. et al. Vitamin D levels in newborns children of Stavropol region. Meditsinskij vestnik Severnogo Kavkaza 2015; 10: 2: 159–163. (in Russ)]

Поступила 05.10.2017

*Источник финансирования:*

*Исследование проведено при технической и финансовой поддержке ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России.*

*Конфликт интересов:*

*Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.*

20. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Майкова И.Д., Касьянова А.Н., Анисимов Г.С., Бобрышев Д.В., Евсеева Е.А. Обеспеченность витамином D детей грудного возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 6: 68–76. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–68–76. [Zaharova I.N., Klimov L.YA., Kur'yaninova V.A., Dolbnya S.V., Majkova I.D., Kas'yanova A.N., Anisimov G.S., Bobryshev D.V., Evseeva E.A. Vitamin D provision in infants. Ros vestn perinatol i pediatri 2016; 61: 6: 68–76. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–68–76. (in Russ)]

Received on 2017.10.05

*Source of financing:*

*The study was carried out with the technical and financial support of the Northern State Medical University, Arkhangelsk.*

*Conflict of interest:*

*The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.*