

ожирением по сравнению с группой обследованных с БА и нормальной массой тела.

Литература:

1. Dixon, A. E. "An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma / A. E. Dixon, F. Holuin, A. Sood [et al.] // Proceedings of the American Thoracic Society. – 2010. - № 5, Vol. 7. - P. 325–335.
2. Dixon, A. E. Effects obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation / A. E. Dixon, R. E. Pratley, P. M. Forgiione [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology / - 2011. - №3, Vol. 128. – P. 508-515.
3. Sood A. Adiponectin, Leptin, and Resistin in Asthma / A. Sood, S. A. Shore // Basic Mechanisms through Population Studies Journal of Allergy. – 2013. - Article ID 785835. – P. 15.
4. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma / A. ten Brinke, A. H. Zwinderman, P. J. Sterk et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001.-Vol. 164.-P. 744-748.
5. Содержание лептина в плазме крови при бронхиальной астме / Минеев В. Н. [и др.] // Клиническая медицина. – 2009. – № 7. – С. 15–14.

НИЗКАЯ ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D КАК ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

**ПАРАМОНОВА Н. С., СИНИЦА Л. Н., ЗВЕРКО В. Л.,
ШУЛИКА В. Р., РУССУ М. В.**

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
2-я кафедра детских болезней,
УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр»,
Гродно, Беларусь

Введение. Для неонатального периода характерно развитие такой патологии как бронхолегочная дисплазия (БЛД), которая формируется преимущественно у недоношенных детей, имеет хроническое течение и может стать причиной инвалидности и отдаленной летальности от легочных причин. С одной стороны, совершенствование методов респираторной поддержки приводит к повышению частоты выживаемости недоношенных детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении, но ведет к увеличению числа новорожденных, у которых формируется бронхолегочная дисплазия. Наиболее типичным гестационным

возрастом для развития новой БЛД считается 24–28 недель. У детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении частота формирования БЛД достигает 50% и является одной из основных причин смертности этих пациентов [1, 2].

Многочисленные публикации последних лет посвящены изучению этиопатогенеза и терапии данного заболевания. Токсическое действие высоких концентраций кислорода и длительное воздействие приводит к биохимическим, микроскопическим и грубым анатомическим изменениям в легких. В результате оксидативного стресса происходит нарушение мукоцилиарного клиренса, развитие ателектазов и легочной гипертензии [1, 3]. Однако в настоящее время нередко бронхолегочная дисплазия развивается у детей, не получавших дотацию высоких концентраций кислорода и не нуждавшихся в проведении искусственной вентиляции легких [2, 3].

В последние годы накопилось все больше данных о том, что витамин D, наряду с классическими функциями (поддержание кальциевого и костного гомеостаза), участвует в регуляции многих важных физиологических процессов, включая воспаление, иммунитет и репарацию органов и тканей [4]. Активно изучается роль витамина D и нарушений его метаболизма в патогенезе некоторых легочных заболеваний: при астме, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), туберкулезе, муковисцидозе, интерстициальных болезнях легких [4]. Накапливается все больше данных о роли витамина D в созревании легких и образовании сурфаканта. Помимо этого, витамин D оказывает эффекты на рост и развитие легочной ткани, при дефиците которого достоверно снижается растяжимость легких [5]. Таким образом, дефицит витамина D у недоношенных детей может играть роль в формировании заместительного фиброза легких и формировании БЛД.

Цель: оценить обеспеченность витамином D в неонатальном периоде у детей с бронхолегочной дисплазией в сравнении с младенцами, у которых не сформировалась БЛД.

Материалы и методы: Были обследованы 45 недоношенных детей, рожденных в сроке гестации 32 недели и менее в УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр». Детям была оказана необходимая реанимационная

помощь и выхаживание в соответствии с имеющимися в Республике Беларусь протоколами лечения неонатальных состояний. Дети были рождены в период с 2016 по 2018 годы. У 22 из них развилась бронхолегочная дисплазия, эти дети составили первую основную группу. Вторую группу сравнения составили 23 младенца, сравнимые с детьми первой группы по гестационному возрасту и массе тела при рождении, однако у которых бронхолегочная дисплазия не сформировалась. Критериями исключения явились: сопутствующие врожденные пороки развития, способные оказать влияние на течение основного заболевания.

Были оценены: состояние здоровья матери (возраст, наличие экстрагенитальной и генитальной патологии, акушерский и инфекционный анамнезы – урогенитальные и внутриутробные инфекции, гестоз, маловодие или многоводие, особенности течения родов, способы родоразрешения); клиническая характеристика ребенка при рождении (гестационный возраст, оценка по шкале Апгар при рождении, особенности первичной реанимационной помощи, оценка дыхательной недостаточности, наличие и длительность респираторной терапии и методы ее проведения, наличие сопутствующей и сочетанной патологии у новорожденных в неонатальном и постнатальном периодах, данные объективного осмотра); общеклинические лабораторные показатели и инструментальные исследования.

Был определен уровень общего витамина D (25 (ОН)Dtotal) в сыворотке крови всем недоношенным детям обеих групп в 1-2, 5-7 суток жизни, 2-х недель и 28 суток жизни.

Количественное определение уровня витамина D в плазме крови проводили с помощью набора для иммуноферментного анализа 25-ОН Vitamin Dtotal ELISA. Метод определения основан на твердофазном «сэндвич» – варианте иммуноферментного анализа.

В соответствии с общепринятыми критериями обеспеченность витамином D оценивается по уровню 25 (ОН)Dtotal в сыворотке крови независимо от возраста. Приняты следующие критерии: оптимальный статус – 30–50 нг/мл; субоптимальный статус – 20–30 нг/мл и дефицит витамина D диагностируется при уровне менее 20 нг/мл. Уровень 25

(ОН)Dtotal ниже 10нг/мл расценивается как тяжелый дефицит витамина D.

Для статистического анализа данных применяли непараметрические методы с использованием пакета прикладных программ MicrosoftExcel и STATISTICA 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Описательные статистики метрических переменных были представлены в виде Me (Q1;Q3) – медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль), категориальных – в виде абсолютных и относительных частот встречаемости категорий. Сравнение уровней метрических признаков выполнялось с помощью непараметрического критерия Вилкоксона – Манна – Уитни. Сравнение распределений категориальных показателей выполнялось с помощью критерия χ^2 -Пирсона или точного теста Фишера. Пороговое значение уровня значимости было принято равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. При оценке особенностей фетального развития недоношенных детей с БЛД были выявлены следующие особенности.

Средний возраст матерей в исследованной в 1 группе составил 27 (19;35) лет, во 2-й группе – 26 (20;32). Количество беременностей составило в среднем – 3 (1;4) и 2 (1;3) в группах детей с БЛД и без него соответственно, родов 2 (1;3) и 2 (1,3) соответственно в 1 и 2 группах. Настоящая беременность у женщин протекала на фоне соматической патологии (таблица 1).

Таблица 1– Структура патологии матерей обследованных детей, абс (%)

Соматические заболевания	1 группа	2 группа	p
Сердечно-сосудистая патология	3 (30)	7 (30,5)	0,56
Железодефицитная анемия	6 (60)	7 (7,3)	0,18
Хронические инфекции мочевых путей	4 (40)	6 (30,0)	0,44
ОРИ во время беременности	7 (70)	13 (70,5)	0,56
Кольпит	6 (60)	6 (30,0)	0,12

Анализ антенатальных факторов подтвердил известные данные о предрасполагающих и причинных факторах, которые способствуют развитию БЛД. Имели место маловодие или многоводие, хроническая фетоплацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития плода и длительный

безводный промежуток. Обе группы были сравнимы между собой по антенатальному фону.

Антенатальная профилактика СДР у новорожденных проводилась дексаметазоном в полном объеме (24 мг суммарная доза) у 15 женщин в первой группе и у 18 во второй группе. Отсутствие профилактики СДР или незаконченный курс были связаны с невозможностью пролонгировать беременность на момент поступления беременных в стационар.

При анализе гестационного возраста и массы тела при рождении установлено, что большая часть младенцев, у которых сформировалась БЛД, имели экстремально низкую массу тела (72,6% и 60,9% соответственно в 1-й и 2-й группах), а также родились в сроке менее 28 недель гестации.

На следующем этапе исследования были проанализированы клиничко-анамнестические данные у детей обеих групп в неонатальном периоде. Состояние при рождении у всех недоношенных детей оценивалось как тяжелое, что было обусловлено развитием дыхательной недостаточности с первых минут жизни, неврологическими проявлениями (симптом угнетения ЦНС, реже в сочетании с судорожным синдромом), морфофункциональной незрелостью на фоне недоношенности. Сурфактантную терапию получили все дети, включенные в исследование. Все младенцы после рождения в первый час жизни получили сурфактант в дозе 100–200 мг/кг по фосфолипидам в первое введение. Проведен анализ количества потребовавшихся введений одному ребенку (таблица 2)

Таблица 2 – Анализ необходимости в сурфактантной терапии у недоношенных детей, абс. (%)

Количество введений сурфактанта	1 группа n=22 (%)	2 группа n=23 (%)	p
1 раз	12 (54,5)	19(82,6)	0,09
2 раза	8 (36,4)	3(13,0)	0,07
3 раза	2 (9,1)	1(4,4)	0,68

Таким образом, более половины детей из сформировавших в дальнейшем БЛД потребовали повторных введений сурфактанта.

В связи с развитием дыхательной недостаточности новорожденные дети требовали проведения респираторной

поддержки. ИВЛ в высокочастотном режиме как резервном методе респираторной поддержки потребовалась 12 и 2 детям 1-й и 2-й групп соответственно в течение 8 и 3 дней в каждой группе. При оценке сроков вентиляции, отмечено, что средние сроки составили $24,8 \pm 6,1$ дней в первой группе, что безусловно является одним из прогностических факторов риска для формирования БЛД. Во второй группе детям проводилась ИВЛ $5,1 \pm 2,6$ дня.

Профилактика БЛД новорожденным детям проводилась 20 (90,9%) детям 1-й группы и 8 (34,8%) детям 2-й группы путем назначения дексаметазона внутривенно курсом на 9 дней. Она проводилась младенцам с 12–14 суток жизни без выраженных признаков инфекционного процесса, которые продолжали нуждаться в ИВЛ.

В раннем неонатальном периоде недоношенные дети имели неврологические нарушения, гемодинамические проблемы, дисфункцию желудочно-кишечного тракта (срывы энтерального кормления, синдром абдоминальной дистензии, НЭК), геморрагический синдром.

В неонатальном периоде у недоношенных детей была выявлена следующая сочетанная патология (таблица 3).

Таблица 3 – Сопутствующая патология недоношенных детей, абс. (%)

Заболевания	1 группа	2 группа	p
Врожденная пневмония	12 (54,5)	7(30,4)	0,11
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС	20 (90,9)	18(78,3)	0,23
ВЖК, в том числе 3-4 степени	12 (54,5) 4(18,2)	5(21,7) 1(4,3)	0,02 0,16
Перивентрикулярная лейкомаляция	3 (13,6)	1(4,3)	0,29
Внутренняя гидроцефалия	2 (9,1)	1(4,3)	0,48
Судорожный синдром	2(9,1)	1(4,3)	0,48
Некротический энтероколит 2–3 стадии	5 (22,7)	3(13,0)	0,32

Полученные данные свидетельствуют, что недоношенные дети в раннем возрасте имели сочетанную, тяжелую патологию, которая усугубляла состояние здоровья пациентов.

В периоде новорожденности всем детям, включенным в исследование, определялась обеспеченность витамином D по уровню 25(OH)Dtotal в сыворотке крови.

Полученные результаты по обеспеченности новорожденных витамином D представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Уровень 25(ОН)Dtotal у недоношенных детей в неонатальном периоде

	1 группа	2 группа	p	U
25 (ОН)Dtotal, нг/мл (1-2 сутки жизни)	5,53 (3,227;11,567)	11,84 (8,342;17,848)	0,0052	89
25 (ОН)Dtotal, нг/мл (5-7 сутки жизни)	15,486 (7,412;20,544)	15,101 (11,568;18,297)	0,3609	154
25 (ОН)Dtotal, нг/мл (2 недели жизни),	11,017 (7,737;13,211)	19,933 (13,211;24,327)	0,0218	91,5
25 (ОН)Dtotal, нг/мл (28 сутки жизни),	13,003 (7,763;43,087)	20,113 (14,522;24,747)	0,4812	97

При рождении дети обеих групп не имели достаточной обеспеченности витамином D, несмотря на тот факт, что большинство матерей принимали пренатально поливитамины по рекомендации акушера-гинеколога. Данная тенденция сохранялась в течение первых двух недель жизни и только к окончанию периода новорожденности некоторые дети достигли оптимального уровня витамина D в сыворотке крови. У одного ребенка первой группы при рождении зафиксирован критически низкий уровень витамина D - 3,974нг/мл. Также обращала на себя внимание низкая обеспеченность витамином D в группе детей с тяжелым течением респираторных расстройств, потребовавших длительной ИВЛ с жесткими параметрами. Тем не менее, дети 1-й группы, у которых формировалась БЛД, при рождении и в возрасте 2-х недель жизни имели достоверно более низкий уровень 25(ОН)Dtotal в сыворотке крови в сравнении с детьми 2-й группы ($p < 0,05$).

Уровень ионизированного кальция при рождении только у 5 детей (3 и 2 ребенка в каждой группе) был менее 1,1 ммоль/л. В дальнейшем при выхаживании все недоношенные получали дотацию кальция в составе инфузионной терапии и парентерального питания. Также проанализирована активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови недоношенных новорожденных, результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Уровень щелочной фосфатазы у недоношенных детей в неонатальном периоде.

	1 группа	2 группа	p	U
Щелочная фосфатаза, U/L (1-2 сутки жизни)	171,4 (127,9;216,9)	166,5 (145,8;210,7)	0,9364	244
Щелочная фосфатаза, U/L(5-7 сутки жизни)	279,7 (247,9;438,9)	250,2 (189,2;257,5)	0,5986	134
Щелочная фосфатаза, U/L(2 недели жизни),	549,9 (369,7;586,8)	321,0 (310,0;346,4)	0,1946	43
Щелочная фосфатаза, U/L(28 сутки жизни),	220,3 (195,5;321,8)	189,0 (202,9;296,8)	0,6358	17

Достоверных различий по уровню щелочной фосфатазы в обеих группах получено не было, однако, в течении всего периода новорожденности дети 1-й группы имели уровень щелочной фосфатазы выше, чем дети 2-й группы.

Выводы: По результатам проведенного обследования ни один недоношенный ребенок после рождения не имел оптимального уровня витамина D. Данная тенденция сохранялась в течение первых 2-х недель жизни. Достоверно более низкий уровень 25(OH)Dtotal в сыворотке крови регистрировался у новорожденных с БЛД ($p < 0,05$), поэтому, учитывая внекостные эффекты витамина D, данный фактор можно считать предиктором формирования БЛД.

Литература:

1. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants / D. Sweet [et al.] // Neonatology. – 2010. – Vol. 97. – P. 402–417.
2. Bronchopulmonary dysplasia predicts adverse developmental and clinical outcomes in very-low-birth infants / S. E. Jeng [et al.] // Dev. Med. Child Neurol. – 2008. – Vol. 50 (1). – P. 51–57.
3. Surfactant replacement therapy in preterm infants: A European survey / A. H. van de Kaam [et al.] // Neonatology. – 2011. – Vol. 100. – P. 71–77.
4. Wacker, M. Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation / M. Wacker, M. F. Holick // Nutrients. – 2013. – Vol. 5 (1). – P. 11–48.
5. McCarthy, R. A. Vitamin D nutritional status in preterm infants / R. A. McCarthy // BrJ Nutr. – 2013. – Vol. 110(7). – P. 156–163.