

## БРОНХОЛЁГЧНАЯ ДИСПАЗИЯ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ МЛАДЕНЦЕВ И ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D: ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ



Л. Н. Синуца, Н. С. Парамонова

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

**Введение.** В последние десятилетия проводится множество исследований, показывающих взаимосвязь между формированием, степенью тяжести, частотой обострений разных заболеваний и недостаточным обеспечением витамином D. Накапливается все больше данных о роли витамина D в созревании лёгких и образовании сурфактанта, что весьма актуально для детей с бронхолёгочной дисплазией (БЛД), которая формируется преимущественно у глубоко недоношенных новорожденных.

**Цель исследования.** Установить обеспеченность витамином D глубоко недоношенных детей с бронхолёгочной дисплазией в перинатальном периоде.

**Материал и методы.** Обследованы 75 глубоко недоношенных новорожденных, всем детям определен уровень кальцидиола в сыворотке крови в 1-2 сутки жизни, анализировался материнский анамнез приема витамина D. У 38 младенцев развилась бронхолёгочная дисплазия (1-я основная группа), 2-ю группу составили 37 недоношенных, у которых не сформировалась БЛД.

**Результаты.** Нами установлена частота приема женщинами препаратов, содержащих витамин D, в течение последнего месяца перед родами (63,2% из 1-й группы и 84,7% из 2-й группы); а также проведен анализ получаемой дозировки холекальциферола: только 18,4% женщин из 1-й группы получали витамин D в дозировке более 1000 МЕ. Определен уровень 25(OH)D в сыворотке крови у пациентов обеих групп при рождении: 13,9 (6,4; 37,1) нг/мл и 30,6 (11,8; 54,3) нг/мл в 1-й и 2-й группах, соответственно,  $p=0,031$ . Установлена отрицательная корреляционная связь между содержанием 25(OH)D в сыворотке крови при рождении и степенью тяжести БЛД ( $rs=-0,39$ ;  $p=0,013$ ).

**Выводы.** У пациентов с БЛД содержание кальцидиола в сыворотке крови при рождении статистически значимо ниже, чем у младенцев без БЛД: 13,9 (6,4; 37,1 нг/мл) против 30,6 (11,8; 54,3) нг/мл,  $p=0,031$ .

У детей с тяжелой формой БЛД медиана содержания витамина D при рождении составила 8,5 (3,2; 20,9) нг/мл; со среднетяжелой БЛД – 13,6 (6,4; 35,0) нг/мл; у детей с легкой степенью БЛД – 41,4 (16,3; 64,6) нг/мл,  $p<0,05$ .

Подавляющее большинство матерей детей с БЛД (81,6%) получали витамин D в дозе менее 1000 МЕ.

**Ключевые слова:** недоношенные дети, бронхолёгочная дисплазия, кальцидиол, дефицит витамина D, обеспеченность витамином D, созревание лёгких

**Для цитирования:** Синуца, Л. Н. Бронхолёгочная дисплазия у глубоко недоношенных младенцев и обеспеченность витамином D: перинатальные особенности // Л. Н. Синуца, Н. С. Парамонова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022. Т. 20, № 1. С. 80-85. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-1-80-85>.

### Введение

В последние десятилетия проводится множество исследований, показывающих взаимосвязь между формированием, степенью тяжести, частотой обострений разных заболеваний и недостаточным обеспечением витамином D [1-4]. Как известно, витамин D обеспечивает не только кальциево-фосфорный обмен и формирование костной системы, но и участвует в регуляции самых разных физиологических процессов: воспаление, иммунитет и репарация органов и тканей и др. [5].

Активно изучается роль витамина D и нарушений его метаболизма в патогенезе разных заболеваний лёгких: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), туберкулёз и др. [6]. Недавние исследования показали, что коррекция недостаточного обеспечения витамином D проводит к лучшей функции лёгких, меньшей гиперреактивности дыхательных путей и к лучшему ответу на глюкокортикоидную терапию [7-10].

Для неонатального периода характерно развитие такой патологии, как бронхолёгочная

дисплазия (БЛД), которая формируется преимущественно у глубоко недоношенных детей. 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 становится одной из основных причин смертности этих пациентов. В последнее время БЛД зачастую формируется у детей, которым проводились щадящая респираторная поддержка, заместительная сурфактантная терапия и современные технологии выхаживания глубоко недоношенных детей. Тем не менее, в незрелых лёгких нарушается процесс формирования и роста альвеол, сосудов малого круга кровообращения, в том числе вследствие аномальной репарации. Кроме того, нарушения могут затрагивать центральный респираторный контроль, функцию дыхательной мускулатуры, растяжимость грудной клетки и др. Происходит образование меньшего количества альвеол с истонченными септами и капилляров при минимально выраженном фиброзе. Формируется лёгочная гипертензия и в дальнейшем – лёгочное

сердце, что приводит к инвалидности и смертности пациентов данной группы [11-13]. Учитывая сохранение актуальности проблемы БЛД у глубоко недоношенных детей, продолжается поиск патогенетических механизмов, направленных на снижение риска формирования данной патологии, а также снижение степени тяжести заболевания, предотвращение фатальных осложнений.

Накапливается все больше данных о роли витамина D в созревании лёгких и образовании сурфактанта. Помимо того, витамин D оказывает эффекты на рост и развитие лёгочной ткани, при дефиците которого достоверно снижается растяжимость лёгких [14, 15]. В эксперименте доказано, что у витамин-D-дефицитных мышей выявляли уменьшение размеров лёгких, изменение структуры лёгочной ткани, изменение сопротивления дыхательных путей, а также снижение синтеза поверхностно-активных веществ [16].

Международные эпидемиологические исследования показали, что новорожденные дети – одна из наиболее уязвимых групп по развитию дефицита витамина D. Установлено, что независимо от срока беременности, концентрация кальцидиола (25(OH)D) в пуповинной крови новорожденного ребенка составляет не более 50-80% от уровня 25(OH)D в крови матери [17-20]. При этом дефицит витамина D наблюдается более чем у половины матерей и новорожденных. Недостаточное обеспечение витамином D у беременных женщин и их новорожденных детей варьирует в разных странах в зависимости от расы, образа жизни, времени года и приема витамина D во время беременности. Тем не менее, высокую распространенность дефицита витамина D показывают многочисленные исследования в разных регионах мира, в том числе в Беларуси и России [21-23].

Таким образом, недостаточное обеспечение витамином D недоношенных детей, обусловленное в подавляющем большинстве случаев витамин-D-дефицитом у матери, может оказывать негативное влияние в формировании БЛД.

**Цель исследования** – установить обеспеченность витамином D глубоко недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией в перинатальном периоде.

#### **Материал и методы**

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 75 глубоко недоношенных детей, получавших лечение в периоде новорожденности в учреждении здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр». Все младенцы обследовались с момента рождения согласно протоколам МЗ РБ, а также детям определен уровень кальцидиола в первые-вторые сутки жизни. У 38 младенцев развилась бронхолегочная дисплазия, они были отнесены в 1-ю основную группу. У 37 недоношенных новорожденных БЛД не сформировалась, они составили 2-ю группу (сравнения).

Критерии включения пациентов в исследование: срок при рождении менее 33 недель; на-

личие информированного согласия родителей/законных представителей на участие в исследовании, отсутствие пороков развития бронхолегочной системы, гемодинамически значимых врожденных пороков сердца и врожденного сепсиса. Диагноз БЛД выставлялся в соответствии с клинико-лабораторными и инструментальными критериями А. Н. Jobe, E. Bancalari, 2001 [24].

Уровень 25(OH)D определялся на иммуноферментном анализаторе SUNRISETECAN (Австрия) с использованием тест-систем 25OH Vitamin D (total) ELISA(США) на базе научно-исследовательской лаборатории УО «Гродненский государственный медицинский университет». Согласно рекомендациям Международного эндокринологического общества, уровень 25(OH)D в крови ниже <10 нг/мл соответствует тяжелому дефициту витамина D; дефицит определяется при уровне 25(OH)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл, недостаточность – 20-29 нг/мл, оптимальный уровень в диапазоне 30-50 нг/мл [25].

Для статистического анализа данных применяли непараметрические методы с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Количественные данные приводились в виде медианы (Me), нижней (Q25) и верхней (Q75) квартилей. Для оценки различий между двумя независимыми переменными применен непараметрический U-тест Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test). Проверку однородности медиан нескольких групп проводили с помощью рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis test). Анализ взаимосвязей между переменными выполнен с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. При сравнении частот (процентов) использовался точный метод Фишера (Fisher exact test, «two tailed»). Нулевая гипотеза отвергалась на уровне значимости  $p \leq 0,05$  для каждого из использованных тестов.

#### **Результаты и обсуждение**

Младенцам основной группы был установлен диагноз «бронхолегочная дисплазия», которая у 9 детей (23,7%) была тяжелой степени, у 23 младенцев (60,5%) – средней степени тяжести и у 6 детей (15,8%) – легкой степени. Дети родились в сроке гестации 199 (193; 213) дней или 28 (27; 30) недель. Масса тела при рождении составила 1025,0 (900,0; 1250) г.

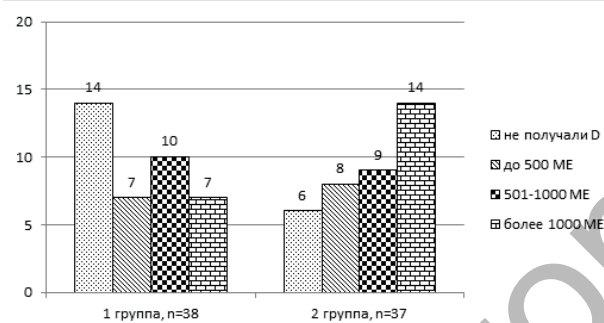
У глубоко недоношенных новорожденных 2-й группы бронхолегочная дисплазия не сформировалась. Пациенты данной группы родились в сроке гестации 206 (200; 211) дней, что соответствует 29 (28; 30) неделям гестации. Дети данной обследуемой группы родились с массой тела 1200,0 (1050; 1430) г. При межгрупповом сравнении обследованных детей не выявлены статистически значимые различия по гестационному возрасту и массе тела при рождении.

При рождении уровень кальцидиола в сыворотке крови у новорожденных обусловлен

плацентарным переходом 25(ОН)D. Период полувыведения витамина D составляет около 2 недель, поэтому нами был проведен анализ приема беременными женщинами препаратов, содержащих витамин D.

Установлено, что в исследуемых группах питание матерей можно считать удовлетворительным, ни одна из женщин не была приверженцем жестких ограничений и диет.

Среди всех беременных только 2 женщины, дети которых были включены во 2-ю группу, получали витамин D непрерывно. Большинство беременных принимали поливитаминные комплексы, омега-3 с витамином D или монокомпонентный холекальциферол курсами по 1 месяцу с перерывами по 3-4 недели. В течение последнего месяца перед родами витамин D получали матери 24 младенцев (63,2%) из 1-й группы и 31 женщина из 2-й группы (84,7%). Таким образом, более половины матерей из 1-й группы и подавляющее большинство женщин из 2-й группы получали витамин D, однако дозы холекальциферола существенно различались, что представлено на рисунке 1.



**Рисунок 1. – Прием витамина D матерями глубоко недоношенных детей**

**Figure 1. – Vitamin D intake by mothers of deeply premature babies**

Как следует из рисунка 1, в 1-й группе только в 7 случаях (18,4%) женщины получали витамин D в дозировке более 1000 МЕ, а во 2-й группе таких женщин было в 2 раза больше – 14 (37,8%).

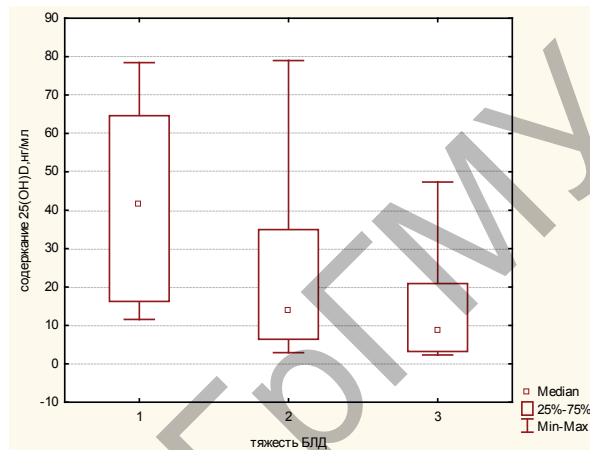
Далее была оценена обеспеченность витамином D в каждой группе глубоко недоношенных новорожденных при рождении. При определении содержания общего витамина D в сыворотке крови получены следующие результаты: у пациентов 1-й группы медиана содержания 25(ОН)D составила 13,9 (6,4; 37,1) нг/мл, минимум – 2,3 нг/мл, максимум – 79,0 нг/мл; у пациентов 2-й группы содержание 25(ОН)D в сыворотке крови составило 30,6 (11,8; 54,3) нг/мл, минимум – 3,3 нг/мл, максимум – 76,9 нг/мл,  $p=0,031$ .

В основной группе дефицит/недостаточность витамина D при рождении наблюдался у 25 младенцев (64,1%); дефицит витамина D – у 24 младенцев (61,5%); у 13 из них (34,2%) – тяжелый дефицит.

Во 2-й группе дефицит витамина D при рождении наблюдался у 15 детей (40,5%) при рождении, в том числе тяжелый – у 7 детей; дефицит/недостаточность – у 18 детей (48,6%).

Содержание 25(ОН)D в сыворотке крови  $>50$  нг/мл, обеспечивающее внекостные эффекты витамина D, установлено у 6 детей (15,8%) основной группы и у 11 младенцев (30,6%) в группе сравнения.

Далее было определено содержание 25(ОН)D в сыворотке крови при рождении у детей с БЛД разной степени тяжести (рис. 2).



**Примечание – 1 – БЛД легкой степени; 2 – БЛД средней степени тяжести; 3 – БЛД тяжелой степени**

**Рисунок 2. – Содержание 25(ОН)D у детей с БЛД при рождении**

**Figure 2. – 25 (OH) D content in infants with BPD at birth**

Установлено, что у детей с тяжелой формой БЛД ( $n=9$ ) медиана содержания витамина D при рождении – 8,5 (3,2; 20,9) нг/мл, минимум – 2,3 нг/мл, максимум – 47,4 нг/мл; со среднетяжелой БЛД ( $n=23$ ) медиана содержания витамина D при рождении – 13,6 (6,4; 35,0) нг/мл, минимум – 2,9 нг/мл, максимум – 79,0 нг/мл; у детей с легкой степенью БЛД ( $n=6$ ) медиана содержания витамина D при рождении составила 41,4 (16,3; 64,6) нг/мл, минимум – 11,6 нг/мл, максимум – 78,6 нг/мл. Статистически значимые различия выявлены между группами с легкой и среднетяжелой БЛД ( $p=0,05$ ), более существенные – между группами с легкой и тяжелой БЛД ( $p=0,025$ ). При проведении корреляционного анализа установлена отрицательная корреляционная связь между содержанием 25(ОН)D в сыворотке крови при рождении и степенью тяжести БЛД ( $rs=-0,39$ ;  $p=0,013$ ).

### Выводы

У пациентов с БЛД содержание кальцидиола в сыворотке крови при рождении статистически значимо ниже, чем у младенцев без БЛД: 13,9 (6,4; 37,1 нг/мл) против 30,6 (11,8; 54,3) нг/мл,  $p=0,031$ .

У детей с тяжелой формой БЛД медиана содержания витамина D при рождении – 8,5 (3,2; 20,9) нг/мл; со среднетяжелой БЛД – 13,6 (6,4; 35,0) нг/мл; у детей с легкой степенью БЛД – 41,4 (16,3; 64,6) нг/мл,  $p<0,05$ .

Подавляющее большинство матерей детей с БЛД (81,6%) получали витамин D в дозе менее 1000 МЕ.

## Литература

1. Метаболиты витамина D: роль в диагностике и терапии витамин D-зависимой патологии / О. А. Громова [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – № 5 (106). – С. 4-10.
2. Vitamin D and chronic diseases: the current state of the art / G. Muscogiuri [et al.] // Arch Toxicol. – 2016. – Vol. 91, № 1. – P. 97-107. – doi: 10.1007/s00204-016-1804-x.
3. Pfothenauer, K. M. Vitamin D deficiency, its role in health and disease, and current supplementation recommendations / K. M. Prothenauer, J. H. Shubrook // J Am Osteopath Assoc. – 2017. – Vol. 117, № 5. – P. 301-305. – doi: 10.7556/jaoa.2017.055.
4. Смирнова, Г. И. Витамин D и аллергические болезни у детей / Г. И. Смирнова, П. Е. Румянцев // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 166-172. – doi: 10.18821/1560-9561-2017-3-166-172.
5. Громова, О. А. Роль обеспеченности витамином D в регуляции иммунитета и в обеспечении противoinфекционной защиты у взрослых / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, А. И. Мартынов // Терапия. – 2017. – № 6 (16). – С. 81-88.
6. Взаимосвязь бронхолегочных заболеваний с уровнем витамина D / О. В. Великая [и др.] // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 57-64. – doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-11-57-64.
7. Купаев, В. И. Дефицит витамина D как фактор риска неконтролируемого течения бронхиальной астмы / В. И. Купаев, М. С. Нурдина, Л. В. Лимарева // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 5. – С. 624-628. – doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-624-628.
8. Аллаhverдиева, Л. И. Влияние фармакологической коррекции витамином D на цитокиновый ответ у детей с атопической бронхиальной астмой / Л. И. Аллаhverдиева, Н. Г. Султанова, А. О. Джафарова // Казанский медицинский журнал. – 2019. – Т. 100, № 1. – С. 135-139. – doi: 10.17816/KMJ2019-135.
9. Масальский, С. С. Особенности обеспеченности витамином D при различном клиническом течении бронхиальной астмы у детей и подростков / С. С. Масальский, А. С. Калмыкова, О. П. Уханова // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2018. – № 1 (52). – С. 25-32.
10. The course of bronchial asthma associated with metabolic syndrome in children with different phenotypes depending on vitamin D level / T. L. Protsiuk [et al.] // Патология. – 2018. – Vol. 15, № 1. – P. 68-72.
11. Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia / S. H. Abman [et al.] // J Pediatr. – 2017. – Vol. 181. – P. 12-28. – doi: 10.1016/j.jpeds.2016.10.082.
12. Scoping review shows wide variation in the definitions of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants and calls for a consensus / D. Hines [et al.] // Acta Paediatr. – 2017. – Vol. 106, № 3. – P. 366-374. – doi: 10.1111/apa.13672.
13. Bronchopulmonary dysplasia in very and extremely low birth weight infants – analysis of selected risk factors / P. Kiciński [et al.] // Pol Merkur Lekarski. – 2017. – Vol. 42, № 248. – P. 71-75.
14. Vitamin D status in preterm neonates and the effects of its supplementation on respiratory distress syndrome / M. Al-Beltagi [et al.] // Pediatric Pulmonology. – 2020. – Vol. 55, № 1. – P. 108-115. – doi: 10.1002/ppul.24552.
15. Снопов, С. А. Механизмы действия витамина D на иммунную систему / С. А. Снопов // Медицинская иммунология. – 2014. – Т. 16, № 6. – С. 499-530. – doi: 10.15789/1563-0625-2014-6-499-530.
16. Vitamin D treatment improves survival and infant lung structure after intra-amniotic endotoxin exposure in rats: potential role for the prevention of bronchopulmonary dysplasia / E. Mandell [et al.] // American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. – 2014. – Vol. 306, № 5. – P. L420-L428. – doi: 10.1152/ajplung.00344.2013.
17. Associations of Maternal Vitamin D Deficiency with Pregnancy and Neonatal Complications in Developing Countries: A Systematic Review / P. van der Pligt [et al.] // Nutrients. – 2018. – Vol. 10, № 5. – P. 640. – doi: 10.3390/nu10050640.
18. Hollis, B. W. New insights into the vitamin D requirements during pregnancy / B. W. Hollis, C. L. Wagner // Bone Res. – 2017. – Vol. 5, № 1. – P. 17030. – doi: 10.1038/boneres.2017.30.
19. 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 // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2019. – № 5. – С. 20-25.
20. Оценка уровня витамина D в пуповинной крови новорожденных г. Архангельска, рожденных в зимний период / С. И. Малявская [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 1. – С. 46-50. – doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-46-50.
21. Витамин D, маловесные, рожденные раньше срока и доношенные новорожденные дети: время изменить парадигму / И. Н. Захарова [и др.] // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. – 2020. – Т. 3, № 2. – С. 142-148. – doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-142-148.
22. Витамин D и беременность: современное состояние проблемы в центральных регионах РФ / Н. М. Платонова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66, № 6. – С. 81-87. – doi: 10.14341/probl12693.
23. Association between Vitamin D Supplementation during Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality / W. G. Bi [et al.] // JAMA Pediatrics. – 2018. – Vol. 172, № 7. – P. 635-645. – doi: 10.1001/jama-pediatrics.2018.0302.
24. Jobe, A. H. Bronchopulmonary Dysplasia / A. H. Jobe, E. Bancalari // Am J Respir Crit Care Med. – 2001. – Vol. 163, № 7. – P. 1723-1729. – doi: 10.1164/ajrcm.163.7.2011060.
25. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / M. F. Holick [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, № 7. – P. 1911-1930. – doi: 10.1210/jc.2011-0385.

## References

1. Gromova OA, Torshin IJu, Tomilova IK, Gilels AV. Metabolity vitamina D: rol' v diagnostike i terapii vitamin D-zavisimoy patologii [Vitamin D metabolites: their role in the diagnosis and therapy of vitamin-D-dependent pathology]. *Prakticheskaja medicina* [Practical medicine]. 2017;5(106):4-10. (Russian).
2. Muscogiuri G, Altieri B, Annweiler C, Balercia G, Pal HB, Boucher BJ, Cannell JJ, Foresta C, Grubler MR, Kotsa K, Mascitelli L, März W, Orio F, Pilz S, Tirabassi G, Colao A. Vitamin D and chronic diseases: the current state of the art. *Arch Toxicol.* 2016;91(1):97-107. doi: 10.1007/s00204-016-1804-x.

3. Pfothenauer KM, Shubrook JH. Vitamin D deficiency, its role in health and disease, and current supplementation recommendations. *J Am Osteopath Assoc*. 2017;117(5):301-305. doi: 10.7556/jaoa.2017.055.
4. Smirnova GI, Rummyancev RE. Vitamin D i allergicheskie bolezni u detej [Vitamin d and allergic diseases in children]. *Rossijskij pediatričeskij zhurnal* [Russian Pediatric Journal]. 2017;20(3):166-172. doi: 10.18821/1560-9561-2017-3-166-172. (Russian).
5. Gromova OA, Torshin IJu, Martynov AI. Rol obespečenosti vitaminom D v reguljacii immuniteta i v obespečenii protivoinfekcionnoj zashhity u vzroslyh [The role of vitamin d concentrations in the regulation of immunity and providing antiinfective protection in adults]. *Terapija*. 2017;6(16):81-88. (Russian).
6. Velikaja OV, Vasileva LV, Nedomolkina SA, Nedomolkina SV. Vzaimosvjaz bronholegočnyh zabolevanij s urovnem vitamina D [Correlation between bronchopulmonary diseases and vitamin d level]. *Tuberkuljoz i bolezni l'jogkih* [Tuberculosis and Lung Diseases]. 2020;98(11):157-164. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-11-57-64. (Russian).
7. Kupaev VI, Nurdina MS, Limareva LV. Deficit vitamina D kak faktor riska nekontroliruemogo tečenija bronhialnoj astmy [Vitamin d deficiency as a risk factor of uncontrolled asthma]. *Pulmonologija* [Pulmonology]. 2017;27(5):624-628. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-624-628. (Russian).
8. Allahverdieva LI, Sultanova NG, Dzhafarova AO. Vliyanie farmakologičeskoj korrekcii vitaminom D na citokinovyj otvet u detej s atopičeskoj bronhialnoj astmoj. *Kazanskij medicinskij zhurnal* [Kazan medical journal]. 2019;100(1):135-139. doi: 10.17816/KMJ2019-135. (Russian).
9. Masalskij SS, Kalmykova AS, Uhanova OP. Osobennosti obespečenosti vitaminom D pri različnom kliničeskom tečenii bronhialnoj astmy u detej i podrostkov [Vitamin D deficiency in different clinical features of bronchial asthma in children and adolescents]. *Allergologija i immunologija v pediatrii* [Allergology and immunology in pediatrics]. 2018;1(52):25-32. (Russian).
10. Protsiuk TL, Herasymova YeV, Protsiuk LO, Surkova NM. The course of bronchial asthma associated with metabolic syndrome in children with different phenotypes depending on vitamin D level. *Patologija*. 2018;151(42):68-72.
11. Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, Keszler M, Cuevas-Guaman M, Welty SE, Truog WE, McGrath-Morrow SA, Moore PE, Rhein LM, Kirpalani H, Zhang H, Gratny LL, Lynch SK, Curtiss J, Stonestreet BS, McKinney RL, Dysart KC, Gien J, Baker CD, Donohue PK, Austin E, Fike C, Nelin LD. Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2017;181:12-28. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.10.082.
12. Hines D, Modi N, Lee SK, Isayama T, Sjörs G, Gagliardi L, Lehtonen L, Vento M, Kusuda S, Bassler D, Mori R, Reichman B, Håkansson S, Darlow BA, Adams M, Rusconi F, San Feliciano L, Lui K, Morisaki N, Musrap N, Shah PS. Scoping review shows wide variation in the definitions of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants and calls for a consensus. *Acta Paediatr*. 2017;106(3):366-374. doi: 10.1111/apa.13672.
13. Kiciński P, Kęsiak M, Nowiczewski M, Gulczyńska E. Bronchopulmonary dysplasia in very and extremely low birth weight infants – analysis of selected risk factors. *Pol Merkur Lekarski*. 2017;42(248):71-75.
14. Al-Beltagi M, Rowiesha M, Elmashad A, Elrifayy SM, Elhorany H, Koura HG. Vitamin D status in preterm neonates and the effects of its supplementation on respiratory distress syndrome. *Pediatric Pulmonology*. 2020;55(1):108-115. doi: 10.1002/ppul.24552.
15. Snopov SA. Mehanizmy dejstvija vitamina D na immunuju sistemuu [Mechanisms of vitamin d action on the immune system]. *Medicinskaja immunologija* [Medical Immunology]. 2014;16(6):499-530. doi: 10.15789/1563-0625-2014-6-499-530. (Russian).
16. Mandell E, Seedorf G, Gien J, Abman SH. Vitamin D treatment improves survival and infant lung structure after intra-amniotic endotoxin exposure in rats: potential role for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2014;306(5):L420-L428. doi: 10.1152/ajplung.00344.2013.
17. Pligt van der P, Willcox J, Szymlek-Gay E, Murray E, Worsley A, Daly R. Associations of Maternal Vitamin D Deficiency with Pregnancy and Neonatal Complications in Developing Countries: A Systematic Review. *Nutrients*. 2018;10(5):640. doi:10.3390/nu10050640.
18. Hollis BW, Wagner CL. New insights into the vitamin D requirements during pregnancy. *Bone Res*. 2017;5(1):17030. doi: 10.1038/boneres.2017.30.
19. Zajachnikova TE, Belan JeB, Krasilnikova AS. Deficit vitamina D v sisteme "mat-placenta-plod" kak faktor riska narushenij fizičeskogo i nevrologičeskogo razvitiija u nedonoshennyh detej [Vitamin D deficiency in the mother-placenta-fetus system as a risk factor for physical and neurological developmental disorder in premature infants]. *Russkij medicinskij zhurnal. Medicinskoe obozrenie* [Russian Medical Review]. 2019;5:20-25. (Russian).
20. Maljavskaja SI, Karamjan VG, Kostrova GN. Ocenka urovnja vitamina D v pupovinoj krvi novorozhdennyh g. Arhangel'ska, rozhdennyh v zimnij period [Assessment of vitamin d level in the umbilical cord blood of the Arkhangel'sk city infants born in winter time]. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2018;63(1):46-50. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-46-50. (Russian).
21. Zaharova IN, Malcev SV, Zubkov VV, Kurjaninova VA, Dmitriev AV, Maljavskaja SI, Malceva LI, Verisokina NE, Klimov LJ, Krushelnickij AA, Mahaeva AV, Zhdakaeva ED, Zaplatnikov AL. Vitamin D, malovesnyje, rozhdennye ran'she sroka i donoshennye novorozhdennye deti: vremja izmenit' paradigmu. *Russkij medicinskij zhurnal. Mat i ditja* [Russian Journal of Woman and Child Health]. 2020;3(2):142-148. doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-142-148. (Russian).
22. Platonova NM, Rybakova AA, Nikankina LV, Malysheva NM, Andreeva EN, Pokusaeva VN, Bojko EL, Troshina EA. Vitamin D i beremennost': sovremennoe sostojanie problemy v centralnyh regionah RF [Vitamin D and pregnancy: current state of the problem in the central regions of the Russian federation]. *Problemy jendokrinologii* [Problems of endocrinology]. 2020;66(6):81-87. doi: 10.14341/probl12693. (Russian).
23. Bi WG, Nuyt AM, Weiler H, Leduc L, Santamaria C, Wei SQ. Association Between Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality. *JAMA Pediatrics*. 2018;172(7):635-645. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0302.
24. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723-1729. doi: 10.1164/ajrcm.163.7.2011060.
25. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM.

## BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN EXTREMELY PREMATURE INFANTS AND VITAMIN D SUPPLY: PERINATAL FEATURES

L. N. Sinitsa, N. S. Paramonova

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

**Background.** In recent decades, many studies have been carried out showing the relationship between the development, severity, frequency of exacerbations of various diseases and insufficient supply of vitamin D. There is more and more data on the role of vitamin D in lung maturation and surfactant formation, which is very important for children with bronchopulmonary dysplasia (BPD) which develops mainly in extremely premature newborns.

The aim of the study is to establish the supply of vitamin D in extremely premature infants with bronchopulmonary dysplasia in the perinatal period.

**Material and methods.** We examined 75 extremely premature infants, determined the level of calcidiol in the blood serum at 1-2 days of life in all children, analyzed the maternal history of vitamin D intake. 38 infants developed bronchopulmonary dysplasia (1 main group), the second group consisted of 37 premature infants who did not develop BPD.

**Results.** We established the frequency of taking preparations containing vitamin D during the last month before childbirth (63.2% in group 1 and 84.7% in group 2) by women; and also the analysis of the received dosage of cholecalciferol was carried out: only 18.4% of women of the 1st group received vitamin D in a dosage of more than 1000 IU. The level of 25 (OH) D in blood serum in patients of both groups at birth was determined: 13.9 (6.4; 37.1) ng/ml and 30.6 (11.8; 54.3) ng/ml in groups 1 and 2, respectively,  $p=0.031$ . A negative correlation was found between the content of 25 (OH) D in blood serum at birth and the severity of BPD ( $r_s = -0.39$ ;  $p=0.013$ ).

**Conclusions.** The serum calcidiol content at birth in BPD patients is statistically significantly lower than in infants without BPD: 13.9 (6.4; 37.1 ng/ml) versus 30.6 (11.8; 54.3) ng/ml,  $p = 0.031$ .

The median vitamin D content in children with severe BPD at birth was 8.5 (3.2; 20.9) ng/ml; with moderate BPD - 13.6 (6.4; 35.0) ng/ml; in newborns with mild BPD - 41.4 (16.3; 64.6) ng/ml,  $p < 0.05$ .

The vast majority of mothers of infants with BPD (81.6%) received vitamin D at a dose of less than 1000 IU.

**Keywords:** premature infants, bronchopulmonary dysplasia, calcidiol, vitamin D deficiency, vitamin D supply, lung maturation

**For citation:** Sinitsa LN, Paramonova NS. Bronchopulmonary dysplasia in deeply premature infants and vitamin D supply: perinatal features. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2022;20(1):80-85. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-1-80-85>.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Об авторах / About the authors**

Синица Лилия Николаевна / Sinitsa Liliya, e-mail: liliya.sinitsa-20@mail.ru, тел +375295881895

Парамонова Нэлла Сергеевна / Paramonova Nella, e-mail: pulmon@bk.ru, ORCID 0000-0003-4823-7819

\* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 15.11.2021

Принята к публикации / Accepted for publication: 26.01.2022