

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Косинова Светлана Романовна

**Влияние дефицита холекальциферола беременных женщин
на ранний неонатальный период новорождённых**

3.1.21 – Педиатрия

Диссертация

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор
Петрушина Антонина Дмитриевна

Тюмень – 2025 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1 «Скрытый голод»: актуальные аспекты проблемы	16
1.2 Значение витамина D в сохранении здоровья матери и ребенка.....	18
1.2.1 Влияние дефицита витамина D на течение беременности.....	24
1.2.2 Влияние дефицита витамина D на состояние здоровья новорождённого и детей раннего возраста.....	30
1.3 Генетические факторы дефицита витамина D у матери и новорождённого....	37
1.4 Заключение.....	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
2.1 Объект и структура исследования.....	45
2.2 Дизайн исследования.....	46
2.3 Методы исследования.....	48
2.3.1 Клинические методы исследования беременных женщин и новорождённых.....	48
2.3.2 Методы оценки рациона питания и обеспеченности витаминно-минеральными препаратами во время беременности.....	49
2.3.3 Методы оценки кальций-фосфорного обмена и активности щелочной фосфатазы в диадах «мать-новорождённый».....	52
2.3.4 Генетическое обследование диад «мать-новорождённый».....	55
2.3.5 Статистический анализ.....	57

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	59
3.1 Клиническая характеристика обследованных диад «мать-новорождённый»...	59
3.2 Обеспеченность витамином D диад «мать-новорождённый» в Тюмени и Тюменской области.....	67
3.3 Параметры кальций-фосфорного обмена и активность щелочной фосфатазы в диадах «мать-новорождённый».....	80
3.4 Частота потребления витамина D и кальция в рационе питания беременных женщин Тюмени и Тюменской области.....	90
3.5 Анализ влияния пандемии COVID-19 на статус витамина D в диадах «мать-новорождённый».....	100
3.6 Влияние полиморфизмов гена <i>VDR</i> на статус 25(OH)D в диадах «мать-новорождённый».....	107
3.7 Факторный анализ и математическая модель прогнозирования гиповитаминоза D в диадах «мать-новорождённый»	120
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	134
ВЫВОДЫ.....	149
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	151
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	152
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	153
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	155
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Анкета для опроса беременной.....	165
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Индивидуальная регистрационная карта диады «мать-новорождённый».....	167
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Пищевой дневник.....	168

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сегодня дефицит витамина D признан пандемией с доказанным широким спектром негативных последствий для организма человека в любом возрастном периоде [68]. Многофакторное (внекостное или плейотропное) действие витамина D на организм человека в онтогенезе соответствует консенсусу мирового научного сообщества. Витамин D и его метаболиты участвует в устойчивом функционировании системы «мать - плацента - плод», влияя на течение эмбриогенеза, интра- и постнатального периодов [6]. Статус витамина D плода и новорождённого прямо опосредован материнской обеспеченностью, составляя 50 - 80% уровня 25(OH)D в крови матери в любом сроке гестации. Распространённость дефицита витамина D среди значительного числа беременных объясняет отмечающийся гиповитаминоз D у младенцев [7]. Дефицит витамина D во время беременности достоверно увеличивает риск угрозы преждевременных родов, плацентарной недостаточности, преэклампсии, гестационного сахарного диабета, бактериального вагиноза, нарушения сократительной активности матки и частоты кесарева сечения [103]. Дефицит 25(OH)D приводит не только к недостаточной минерализации костной ткани и врожденному рахиту у новорождённого ребенка, но и в разы увеличивает частоту метаболических нарушений и сепсиса в раннем неонатальном периоде, повышается риск инфекционных и аллергических заболеваний. Доказана связь гиповитаминоза D и нарушений физического и нервно-психического развития ребенка [55].

Таким образом, актуальность исследования обусловлена комплексом факторов, включая приоритеты государственной политики, медико-социальную значимость и недостаточную степень научной разработки проблемы с медицинской точки зрения. Реализация национального проекта «Здравоохранение», федеральных проектов «Сохранение населения, здоровье и благополучие людей» и «Охрана материнства и детства» подчеркивает

стратегическую важность совершенствования практических принципов к диагностике, профилактике и лечению витамин D-опосредованных заболеваний у женщин в период беременности и новорожденных детей. Исследования, посвященные изучению факторов, влияющих на уровень обеспеченности витамином D в диаде «мать–новорожденный» вызывают живой научно-практический интерес [1, 2, 3, 7, 12, 25, 56, 106, 107]. Разнонаправленные результаты научных исследований на международном уровне о статусе кальцидиола в диаде «мать-новорожденный», единичные исследования на территории Российской Федерации об обеспеченности метаболитами витамина D доношенных новорожденных, а также отсутствие данных о региональных особенностях уровня кальцидиола и роли холекальциферола, послужили основанием для проведения настоящего исследования.

Выполненное нами научное исследование позволит решить востребованную практическую задачу для повышения эффективности и доступности профилактики гиповитаминоза D и витамин D-опосредованных заболеваний у беременных женщин, новорожденных детей, что напрямую повлияет на качество оказания акушерско-гинекологической, неонатологической и педиатрической помощи в повседневной медицинской практике на базе полученных в диссертации новых данных о предикторах гиповитаминоза D у беременных и новорождённых.

Степень разработанности темы

Изучение патофизиологических и клинических аспектов метаболизма витамина D в системе «мать-плод-новорождённый» обусловлено фундаментальной ролью данного нутриента в функционировании эндокринной системы и его значимым влиянием на общее состояние здоровья человека. Особую значимость данная проблематика приобретает в связи с масштабной распространенностью дефицита витамина D как среди беременных женщин, так и в последующем среди их новорождённых детей. Мировые показатели дефицита витамина D среди беременных женщин варьируют от 7% в Южной Африке до 100% в северных

странах Евразии [77]. В Российской Федерации до 80% беременных женщин и 85% новорождённых имеют низкий уровень витамина D [1, 2, 3, 6, 7, 9, 10, 15]. Эти данные еще раз подчеркивают необходимость углубленного анализа механизмов воздействия гиповитаминоза D на организм человека в различные этапы перинатального периода.

Наличие экспрессии рецепторов витамина D практически во всех клетках и тканях организма человека определяет его фундаментальную роль не только в регуляции кальций-фосфорного гомеостаза, но и в обеспечении адекватного функционирования большинства физиологических систем. Витамин D контролирует порядка 3-5% генома человека [12, 13, 16, 103], а его дефицит служит основой развития различной патологии, включая заболевания сердечно-сосудистой системы, онкологические процессы, метаболические нарушения и расстройства иммунной регуляции [28, 47, 64, 86, 89, 104, 116, 119]. Доказана ассоциация дефицита витамина D с вероятностью тяжёлого течения COVID-19, а также более высоким риском тяжелых инфекций, требующих госпитализации, и более высоким процентом летальности [78, 108]. Таким образом, дефицит витамина D связан с высоким риском медико-социальных последствий для здоровья человека.

Исследования последних лет, изучающих взаимосвязь между дефицитом витамина D у матери и здоровьем потомства, сместили фокус на долгосрочную перспективу роли витамина D как регулятора «внутриутробного программирования» заболеваний в более позднем возрасте. Именно этот механизм, который также именуют «истоками здоровья и болезней в развитии», определяет, как дефицит витамина D у беременной женщины может повлиять на риск развития заболеваний у потомства в отдалённой перспективе [77]. Внутриутробный период характеризуется активной эпигенетической регуляцией генома посредством изменений в ДНК, модификаций гистонов и некодирующей РНК. Витамин D способен влиять на эти процессы, оказывая как геномные, так и негеномные эффекты. [77]. Существующие на сегодняшний день фрагментарные исследования влияния полиморфизмов гена рецептора витамина D (*VDR*) на течение отдельных нозологий в периоде гестации позволяет выявить патогенетические основы ряда

заболеваний и создать базу для формирования персонифицированного подхода к профилактике и лечения гиповитаминоза D у беременных женщин и новорождённых детей. Неоднозначные данные международных исследований статуса витамина D в диаде мать-новорождённый, немногочисленные исследования об обеспеченности метаболитами витамина D доношенных новорождённых в Российской Федерации, а также отсутствие региональных особенностей по изучению уровня кальцидиола и роли холекальциферола в профилактике гиповитаминоза D в диадах «мать-новорождённый», обосновывают научную и практическую значимость настоящего исследования, а также послужили основанием для проведения настоящего исследования.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: выявить предикторы гиповитаминоза D у доношенных новорождённых детей, влияющих на течение их раннего неонатального периода на основании изучения уровня кальцидиола и профилактического приема холекальциферола беременных женщин.

Задачи исследования:

1. Провести количественную оценку концентрации 25(OH)D в диадах «мать-новорождённый», проживающих на территории города Тюмень и Тюменской области, для оценки распространенности низкой обеспеченности витамином D с учетом коморбидности, в том числе новой коронавирусной инфекции, потребления витамина D с продуктами питания и дотации витаминно-минеральных комплексов матери.
2. Выявить связь уровня кальцидиола и показателей общего кальция, фосфора, активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови диад «мать-новорождённый».
3. Определить полиморфизмы BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236), FokI (rs2228570) гена *VDR* в диадах «мать-новорождённый» и установить их взаимосвязь и влияние на дефицит витамина D.

4. Выявить предикторы низкой обеспеченности витамина D в диадах «мать-новорождённый» с учетом комплексного влияния материнских, средовых и генетических факторов.

5. Обосновать необходимость внедрения скрининга витамина D у беременных женщин и новорождённых детей с целью оптимизации подходов к ранней профилактике или лечению дефицитного состояния гиповитаминоза D.

Научная новизна

Впервые на территории города Тюмени и Тюменской области проведено комплексное исследование уровня кальцидиола в диаде «мать-новорождённый» с учетом модифицируемых и немодифицируемых факторов риска гиповитаминоза D.

Впервые получены новые данные о диагностической значимости взаимосвязи между показателями кальция, фосфора, щелочной фосфатазы и кальцидиола в диадах «мать-новорождённый».

Впервые в диадах «мать-новорождённый» проведено генотипирование полиморфных вариантов гена *VDR* по локусам BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236), FokI (rs2228570), выявлена частота встречаемости рискованных аллелей, установлена их взаимосвязь и влияние на дефицит витамина D.

Впервые определены и изучены основные предикторы низкой обеспеченности витамином D в диадах «мать-новорождённый».

Впервые разработана неинвазивная модель прогноза статуса витамина D у новорождённого ребенка.

Полученные в ходе исследования данные подчеркивают необходимость внедрения скрининга на обеспеченность витамином D у беременных женщин и новорождённых детей с целью оптимизации подходов к ранней профилактике или лечению дефицитного состояния с учетом модифицируемых и немодифицируемых факторов риска гиповитаминоза D для интеграции в комплексную неонатологическую и педиатрическую медицинскую помощь.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в ходе исследования современные данные, применимы для разработки превентивных программ витамин D-опосредованной патологии у беременных и новорождённых в городе Тюмени и Тюменской области.

Результаты исследования с определением полиморфизмов гена рецептора витамина D (*VDR*) позволяют целенаправленно и персонифицированно назначать женщинам лечебные дозы холекальциферола с учетом коморбидных состояний в прегравидарной подготовке для профилактики осложнений во время беременности, а значит и для профилактики патологии плода и новорождённого в раннем неонатальном периоде.

Данные, полученные в ходе настоящего исследования, используются в лекционных и практических занятиях студентов, ординаторов и врачей-курсантов, а также учитываются при разработке программ дополнительного профессионального образования и непрерывного медицинского образования в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России). Полученные данные дают возможность расширить компетенции акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров, врачей общей практики (семейных врачей) в вопросах профилактики гиповитаминоза D и его влиянии на состояние здоровья как взрослого, так и детского населения.

Методология и методы исследования

Проведено клиническое, наблюдательное, когортное, контролируемое исследование, по типу «случай - контроль», включающее проспективные и ретроспективные этапы. Необходимый размер выборки предварительно рассчитывался с помощью методики К.А. Отдельновой [96].

Объект исследования: 185 диад «мать-новорождённый», получивших медицинскую помощь в родовспомогательных учреждениях г. Тюмени:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тюменской области (далее ГБУЗ ТО) «Родильный дом №2» и ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (г. Тюмень) в период с февраля 2020 г. по февраль 2024 г.; 555 источников первичной медицинской документации (обменные карты женских консультаций, истории родов, истории развития новорождённого), 185 анкет и 50 недельных пищевых дневников; 185 материнских образцов сыворотки венозной крови и 185 образцов сыворотки пуповинной крови для иммуноферментного, кинетического и фотометрического колориметрического анализов, 100 образцов цельной крови для молекулярно-генетического исследования полиморфных вариантов гена *VDR*.

Методы исследования диад «мать-новорожденные» включали в себя общеклиническое обследование с учетом анамнеза и объективных данных клинического осмотра, анкетирование (адаптированный опросник в соответствии с Food Frequency questionnaire), клинико-биохимические (определение концентрации сывороточного кальцидиола методом иммуноферментного анализа, общего кальция - колориметрическим фотометрическим методом Арсеназо-111, неорганического фосфора - колориметрическим фотометрическим методом с фосфомолибдатом аммония в УФ-диапазоне, активности щелочной фосфатазы - при помощи кинетического колориметрического метода IFCC) и молекулярно-генетические (исследование полиморфизмов гена *VDR*: *BsmI* - гидролиз аплифицируемых фрагментов соответствующей эндонуклеазой рестрикции, *FokI* и *TaqI* - аллель - специфичная ПЦР в режиме «реального времени») методы. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием ПО IBM SPSS Statistics 26.

Положения, выносимые на защиту

1. Установлено, что 72,4% диад «мать-новорождённый», проживающих на территории Тюменской области, имеют гиповитаминоз D, при этом выраженный дефицит кальцидиола имеют 34,1% матерей и 32,9% новорождённых. Наблюдается существенное преобладание выраженного дефицита и ультранизких значений

концентраций 25(OH)D у женщин и детей при возрасте матери 18 - 20 лет, при третьей и более беременностях, четвертых и более родах, при родоразрешении в марте. Статус витамина D доношенного новорождённого не имел связи с полом и сроком гестации, но ассоциирован с рационом питания и приемом витамин D-содержащих витаминно-минеральных комплексов матери во время беременности.

2. Выявлено комплексное воздействие низкой обеспеченности витамином D и новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных на параметры физического развития при рождении и течение раннего неонатального периода у новорождённых детей, что характеризуется статистически значимым увеличением макросомии (крупный плод к сроку гестации), асфиксии при рождении, неонатальных желтух, а также высоким процентом оперативных вмешательств при родоразрешении.

3. Наличие однонуклеотидных полиморфизмов в структуре гена *VDR* (*FokI* (rs2228570), *TaqI* (rs731236), *BsmI* (rs154441)) является дополнительным фактором в формировании гиповитаминоза D как у женщин, так и у их новорожденных детей.

4. Результаты логистического регрессионного анализа данных позволили установить значимые предикторы низкого статуса витамина D у новорожденного, что послужило основой разработки системы поддержки принятия врачебного решения (СППВР). Использование СППВР позволяет неинвазивно прогнозировать уровень кальцидиола у ребенка на основании материнских данных: уровень 25(OH)D, возраст и количество беременностей.

Соответствие паспорту научной специальности

Научные и практические результаты проведенного исследования посвящены оптимизации научно-исследовательских подходов и практических принципов диагностики и профилактики гиповитаминоза D у новорождённых детей и соответствуют пунктам 1 и 7 паспорта научной специальности 3.1.21 «Педиатрия».

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность данных исследования подтверждается количеством обследованных диад «мать-новорождённый», включенных в исследование, а также использованием современных методов обследования и статистической обработкой данных.

Степень достоверности результатов данного исследования соотносится с его целью и задачами, подтверждается достаточным количеством диад «мать-новорождённый» (185 диад «мать-новорождённый», 185 женщин от 18 до 49 лет с различными нозологическими формами и 185 новорождённых детей со сроком гестации 37 и более недель и весом при рождении более 2500 грамм), общепризнанными технологиями и методиками доказательной медицины, современных методов обработки информации. Представленные основные положения, рекомендации и выводы аргументированы в соответствии с логикой исследования, подтверждены фактическим материалом и являются закономерным результатом анализа полученных данных.

Апробации результатов

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании Научной проблемной комиссии «Педиатрия и репродуктивное здоровье» при ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России 07 ноября 2025 г., протокол № 4.

Проведена апробация основных положений диссертации на всероссийских и международных конференциях и форумах: XIX Съезд педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», (стендовый доклад, секция Конкурс молодых ученых, г. Москва, 5-7 марта 2022 г.); Областная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы амбулаторной педиатрии и неонатологии» (г. Тюмень, 26 апреля 2022 г.); X Общероссийская конференция с международным участием «FLORES VITAE. Поликлиническая педиатрия» (г. Москва, 18-19 ноября 2022 г.); Областная научно-практическая междисциплинарная конференция с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии» (г. Тюмень, 23-24 ноября 2022 г.); Научно-практическая конференция

неонатологов Тюменской области (г. Тюмень, 21 декабря 2022 г.); V республиканская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии» (г. Донецк, 6 апреля 2023 г.); Областная научно-практическая междисциплинарная конференция с международным участием, посвященная 60-летию Тюменского медицинского Университета «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии» (г. Тюмень, 2-3 октября 2023 г.); Конгресс «Человек и лекарство. Урал - 2023» (стендовый доклад, секция Конкурс молодых ученых, 1 место, г. Тюмень, 3-6 октября 2023 г.); XVI Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (конкурс молодых ученых, г. Москва, 29 ноября – 1 декабря 2023 г.); Уральский конгресс детских специалистов «Здоровье ребенка – вклад в будущее поколение» (г. Екатеринбург, 14-15 марта 2024 г.); Неделя молодежной науки – 2024, Всероссийский научный форум с международным участием, посвященный 300-летию Российской академии наук (стендовый доклад, секция «Формирование клинического мышления – основа подготовки педиатра», 2 место, г. Тюмень, 28-30 марта 2024 г.); Областная научно-практическая междисциплинарная конференция «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии» (г. Тюмень, 26 апреля 2024 г.); V Научно-практическая конференция для студентов и молодых учёных с международным участием V Всероссийский Форум с международным участием «Виртуоз Педиатрии» (г. Москва, 20-21 мая 2024 г.), II Всероссийский Форум молодых учёных «Медицинская наука: вчера, сегодня, завтра» (г. Москва, 16-17 апреля 2026 г.).

Внедрение результатов исследования

По результатам исследования разработаны и внедрены:

1. Научно-практическое пособие «Новый персонифицированный подход для своевременного адекватного лечения гиповитаминоза D у беременных женщин и новорождённых детей методом скрининга уровня кальцидиола» для

медицинских работников (акты внедрения: ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (г. Тюмень) от 28.05.2025 г; ГБУЗ ТО «Родильный дом №2» от 28.05.2025 г);

2. Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры педиатрии и неонатологии института материнства и детства ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России для обучающихся по программам подготовки кадров высшей квалификации по специальности «Неонатология» и «Педиатрия», в дополнительные профессиональные программы повышения квалификации для медицинских работников по специальности «Неонатология» и «Педиатрия» (акт внедрения: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 мая 2025 г.).

Личное участие автора

Вклад автора в получении результатов диссертации заключается в его личном участии на всех этапах проведения исследования. На основании самостоятельно проведённого автором информационного поиска и анализа научной литературы были сформулированы цель и задачи исследования, определён его дизайн. Диссертантом отобраны диады «мать-новорождённый», выполнены забор и подготовка биоматериалов для лабораторных исследований. Проведено клиничко-anamнестическое обследование новорождённых детей, аналитическая обработка медицинской документации диад, сформирована электронная база данных. Последующая систематизация, интерпритация и статистическая обработка данных позволили автору сформулировать обоснованные выводы и практические рекомендации, а также подготовить публикации и доклады. Объем личного участия автора в выполнении диссертационной работы составляет более 90%.

Публикации

По итогам диссертационной работы опубликованы 17 научных работ, из них 7 – в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ (2 статьи,

5 тезисов). Имеется 1 свидетельство о регистрации базы данных, 1 свидетельство о регистрации программы ЭВМ, подана 1 патентная заявка на изобретение.

Структура и объём диссертации

Работа изложена на 168 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главу с результатами собственных исследований и обсуждением полученных данных, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и условных обозначений, 3 приложения. Работа содержит 50 рисунков и 43 таблицы. Список литературы представлен 45 отечественными и 74 зарубежными источниками.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 «Скрытый голод»: актуальные аспекты проблемы

Одной из главных проблем общественного здравоохранения во всем мире остается проблема распространенности «скрытого голода» (синоним дефицит микроэлементов) среди населения во всех возрастных периодах жизни [51]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «скрытый голод» – неявная потребность в одном или нескольких из 26 микронутриентов, необходимых для адекватного функционирования организма, которая может возникать без дефицита потребления энергии в результате употребления высокоэнергетических, но бедных питательными веществами продуктами питания [118]. Более двух миллиардов человек во всем мире страдают от дефицита микроэлементов в той либо иной степени. Согласно последним данным экспертов, особенно остро эта проблема стоит в странах с низким и средним уровнем дохода, где разнообразие рациона ограничено [73]. В своем исследовании Гретхен Стивенс и ее коллеги сообщают, что в глобальном масштабе 56% детей дошкольного возраста и 69% небеременных женщин репродуктивного возраста испытывают дефицит хотя бы одного микроэлемента (железа, цинка, фолатов и витамина А), что в абсолютных числах соответствует примерно 372 миллионам детей дошкольного возраста и 1,2 миллиарда небеременных женщин репродуктивного возраста [79]. Недоедание, климатические изменения, эскалации конфликтов и гуманитарные катастрофы во всем мире только усугубляют проблему «скрытого голода».

Микронутриенты участвуют в многочисленных биохимических процессах, образуя сложные метаболические пути поддержания гомеостаза и здоровья в целом. Соответственно, «скрытый голод» может влиять на все жизненные циклы. Хотя изначально нарушения, вызванные дефицитом микроэлементов, могут быть незаметными, в последствии их прогрессирование может приводить к значительным последствиям, а иногда и к непоправимым потерям. Высокий риск

«скрытого голода» возникает на этапах жизни, когда необходимо восполнить повышенные потребности в микронутриентах, а именно в детском и подростковом возрасте, а также в период беременности. Изолированный дефицит микронутриента - фактор риска развития того или иного заболевания, в свою очередь, множественная микронутриентная недостаточность образует «сеть причинности» сразу нескольких заболеваний [21]. На сегодняшний день уже доказано, что последствиями «скрытого голода» являются плохой рост и когнитивное развитие, анемия, куриная слепота, остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания и даже рак. [53]. Эти состояния и заболевания имеют далеко идущие последствия: влияя на потенциал развития отдельных людей за счет снижения уровня образования и производительности труда, в конечном итоге, препятствуют развитию общества и нации. Таким образом, восполнение недостаточного потребления с пищей дефицитных микронутриентов является важным способом поддержания здоровья и долголетия.

По данным ВОЗ за 2023 г. [118], наиболее распространенными дефицитными микроэлементами в мире являются витамин А, витамин D, витамин В₁₂, железо, йод и цинк [53, 73, 118]. Известно, что 30% населения мира потребляет недостаточно йода, а среди детей в возрасте до пяти лет 33,3% имеют дефицит витамина А, у 18% диагностируется железодефицитная анемия, 17% – не потребляют необходимое количество цинка.

Своего рода фоном, на котором развиваются дефициты многих микронутриентов, является дефицит витамина D. При этом гиповитаминоз D на протяжении последних двух десятилетий является признанной пандемией на всех континентах земного шара [68]. Распространенность недостаточности или дефицита витамина D среди мирового населения вне зависимости от места проживания и сезона года достигает 50-95% [25].

1.2 Значение витамина D в сохранении здоровья матери и ребенка

Одним из приоритетных направлений в здравоохранении Российской Федерации, а также всего мира, на сегодняшний день является охрана материнства и детства, которая включает в себя целый ряд организационных и медицинских мероприятий, способствующих рождению здорового ребенка, предупреждению и своевременному лечению заболеваний у женщин и детей. Проблема микронутриентной недостаточности и нутритивного статуса особенно остро стоит в период беременности и лактации в виду влияния на состояние здоровья потомства, на его эпигенетическое программирование [76]. Лидером эпигенетического потенциала признан витамин D [10, 38]. Материнский статус 25(ОН)D важен в профилактике осложнений беременности в виду усиливающегося его метаболизма и ряда физиологических изменений, необходимых для обеспечения правильного формирования плода и последующего состояния здоровья ребенка на протяжении всей жизни. Однако, глобальные отчеты показывают, что у 40 - 98% беременных женщин уровень 25(ОН)D ниже 50 нмоль/л, а у 15 - 84% – ниже 25 нмоль/л [4, 107]. Согласно рекомендациям ВОЗ «Здоровое питание матери: лучшее начало жизни» [76], действующим клиническим протоколу по прегравидарной подготовке [33] и рекомендациям «Нормальная беременность» (2023 г.) [37], а также «Программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» [34] профилактика гиповитаминоза D у женщин репродуктивного возраста и детей раннего возраста является одной из профилактических стратегий реализации приоритета по охране материнства и детства. Приоритетность данного направления подтверждают известные на сегодняшний день данные о некальциемических эффектах витамина D, о его участии на всех этапах онтогенеза, а также широкую распространенность его дефицита.

Витамин D – жирорастворимый прогормон, относящийся к группе родственных химических соединений (кальциферолов), производных стероидов. На сегодняшний день известно о шести разновидностях витамина D (D₂-D₇), но

метаболитами в организме человека считаются только холекальциферол (D_3) и эргокальциферол (D_2) [12, 28]. Холекальциферол представляет собой наиболее распространённую и практичную форму для для восполнения дефицита витамина D. Он синтезируется в коже под действием ультрафиолетовых лучей спектра В и поступает с пищей. Учитывая более медленную трансформацию в активную форму, эргокальциферол редко используется для нивелирования гиповитаминоза D [11]. Необходимы два этапа гидроксилирования для формирования биологически активной формы витамина D (Рисунок 1): эргокальциферол и холекальциферол вначале гидроксилируются в печени (и других тканях) до 25-гидроксивитамина D ($25(OH)D$), затем до 1,25-дигидроксивитамина D ($1,25(OH)_2D$) в почках (и других тканях).

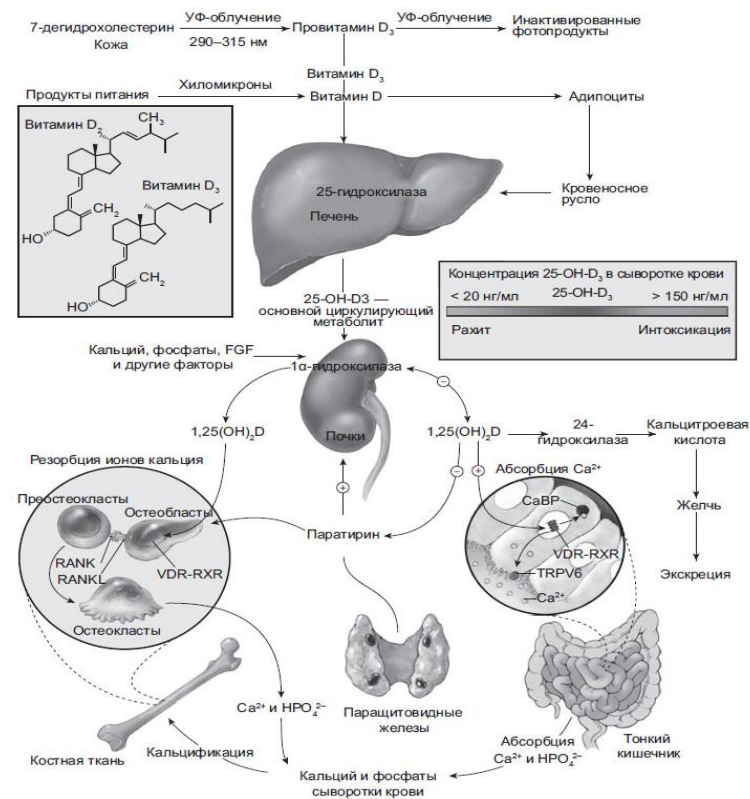


Рисунок 1 – Метаболизм витамина D и его роль в регуляции обмена кальция и фосфатов [22]

Оба $25(OH)D$ и $1,25(OH)_2D$ впоследствии метаболизируются до своих 24 (и для D_3 23) гидроксиформ $24,25(OH)_2D_{2/3}$, $23,25(OH)_2D_3$ и $1,24,25(OH)_3D_{2/3}$ (или $1,23,25(OH)_3D_3$) [52]. Имея стероидную природу, витамин D обладает высокой липофильностью и связывается с белками-носителями, за счет чего поддерживается стабильный уровень в сыворотке крови. 25-гидроксивитамин D в

сыворотке крови полураспадается в течение 2-3 недель, а 1,25-дигидроксивитамин D – около 5-8 часов. Циркулирующий 25(OH)D и его метаболиты имеют прочную связь с белком, связывающим витамин D (DBP), а также имеется более слабая связь с альбумином [52].

Накоплен обширный массив научных данных о роли витамина D в механизмах регуляции кальций-фосфорного обмена. Однако, в национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков РФ» 2021 г. акцентированно, что биологические и клинические эффекты витамина D не ограничиваются «классическими» и не ограничиваются «профилактикой рахита» и «метаболизмом кости» [28].

Плейотропные (внекостные, некальциемические) эффекты витамина D реализуются посредством связи активной формы 1,25-дигидроксивитамина D (1,25(OH)₂D) со специфическими рецепторами витамина D (VDR) в тканях. Данные рецепторы обнаружены более чем в сорока органах и тканях, т.е. присутствуют практически во всех клетках организма человека [65, 85, 90, 119].

Следовательно, витамин D участвует во множестве физиологических процессов, включая торможение клеточной пролиферации и дифференциации клеток, регуляцию ангиогенеза и апоптоза, стимуляцию продукции инсулина и кателицидинов, ингибирование продукции ренина, формирование иммунного ответа, моделирование воспалительных процессов. Доказаны антибактериальный, противораковый, антигипертензивный и ряд других эффектов витамина D [10, 29, 85].

В женской и мужской репродуктивных системах также широко распространены VDR и ферменты, участвующие в его активации и метаболизме [106]. Под влиянием витамина D в яичниках стимулируется активность и экспрессия фермента ароматазы, индуцируется синтез эстрогенов и прогестерон, увеличивается транскрипция дегидроэпиандростеронсульфотрансферазы, а на эндометриальных клетках регулируется экспрессия белка Nomeobox-A10 (НОХА10), который важен для развития матки и эндометрия, способствуя имплантации [99]. У мужчин витамин D может оказывать прямое влияние на

выработку мужских половых стероидных гормонов (сывороточного тестостерона и эстрадиола), что косвенно может влиять на сперматогенез и повышать качество спермы и фертильность [81]. В недавнем исследовании Mariela Holzer с коллегами (2024 г.) показали взаимосвязь между сывороточной концентрацией витамина D и гормональными и семенными параметрами у бесплодных мужчин Аргентины: корреляционные связи отмечались между концентрациями $25(\text{OH})\text{D} > 30$ нг/мл и концентрациями тестостерона ($p < 0,05$), свободного тестостерона ($p < 0,01$) и эстрадиола ($p < 0,05$), также прямая корреляция была обнаружена между концентрацией $25(\text{OH})\text{D}$ и процентом жизнеспособности сперматозоидов ($p = 0,01$) [69].

Fung JL с соавторами (2017 г.) в своем исследовании здоровых нерожавших пар без известных состояний бесплодия, которые планировали свою первую беременность показали, что в группе пар, придерживавшихся установленной суточной нормы витамина D – 10 мкг/день, вероятность зачатия была статистически выше. Скорректированное отношение шансов (AOR) зачатия клинической беременности было значительно выше среди тех, кто соответствовал ежедневной норме потребления $25(\text{OH})\text{D} - 10$ мкг/день (AOR: 2,26, 95% ДИ 1,05-4,86) и имел достаточный уровень $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке (AOR: 3,37, 95% ДИ 1,06-10,70) [48].

Sunni L Mumford с коллегами (2018 г.) в своем исследовании 1228 женщин, пытающихся забеременеть, в возрасте 18 – 40 лет, с невынашиванием беременности в анамнезе, показали, что уровни витамина D до беременности выше 75 нмоль/л связаны с повышенной вероятностью беременности, снижением репродуктивных потерь и увеличением числа живорождений [46].

В вопросе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и дополнительном приеме витамина D имеются противоречивые данные, что подтверждает необходимость проведения рандомизированных клинических исследований, результаты которых бы позволили включить рекомендации по дотации витамина D пациентам с бесплодием в протокол ВРТ. Несмотря на неоднородность современных исследований, посвящённых изучению связи статуса

витамина D и исходов программ ВРТ, большинство из них подтверждают, что адекватное количество витамина D связано с более высокими шансами на успех применяемых ВРТ [100].

С ранних этапов антенатального периода плеiotропные эффекты витамина D влияют на адекватное функционирование системы «мать - плацента - плод» (Рисунок 2) [6, 91].

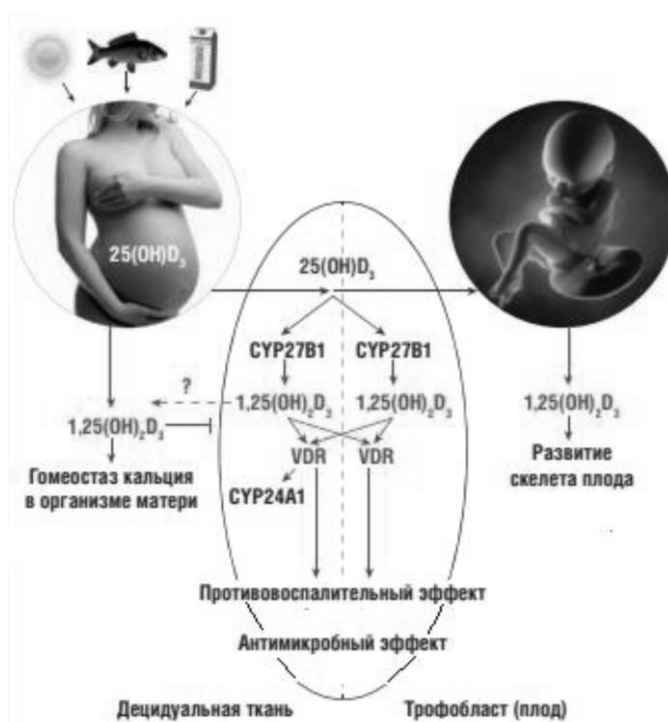


Рисунок 2 – Особенности метаболизма и биологическая роль витамина D в триаде «мать–плацента–плод» [80]

Через увеличение экспрессии гена NOXA10 и NOXA11 витамин D участвует в процессах имплантации и плацентации, контролирует материнскую иммунную толерантность к эмбриону, а также оказывает стимуляцию гормональной функции и антимикробного эффекта плаценты [9, 10, 38].

Первым органом, продуцирующим метаболиты витамина D во время беременности, является плацента. С четвёртой недели гестации кальцидиол матери свободно проникает в организм плода. Что позволяет витамину D уже с момента формирования плаценты участвовать в формировании костной и иммунной систем плода [9]. Согласно научным данным, гиповитаминоза D сопряжён с дефектами плаценты, сердца и глаз эмбриона, что может привести к репродуктивной потере

[90]. С двенадцатой недели гестации наблюдается двух-трёх кратное повышение концентрации кальцитриола за счет повышенной выработки метаболитов витамина D почками беременной женщины, клетками покрова зародышевого комплекса, децидуальной тканью и плацентой. Выступая первым внепеченочным и внепочечным пулом, плацента синтезирует $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Однако способностью проходить маточно-плацентарный барьер обладает только $25(\text{OH})\text{D}_3$, концентрация которого обеспечивает потребности плода [9, 117]. Считается, что витамин D проникает через плаценту путем пассивного или облегченного транспорта. Но остается неизученным вопрос, каким образом поступают материнские соединения витамина D в клетки плаценты: путем эндоцитоза $25(\text{OH})\text{D-VDBP}$, путем диффузии свободного гормона или с помощью обоих механизмов [107]. Стоит отметить, что существенное увеличение уровня материнского $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ во время беременности необходимо, в первую очередь, для иммуномодуляции связи матери и плода [28]. С двадцать четвертой недели беременности почки плода становятся главным источником кальцитриола, т.к. самостоятельно начинают превращать поступающий материнский витамин D в активную форму – $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [12, 85].

Во время беременности так же отмечается резкое повышение концентрации белка, связывающего витамин D (VDBP), на 40 - 50% по сравнению с небеременными женщинами, а максимальный пик приходится примерно на двадцать восьмую неделю гестации. VDBP – основной белок-переносчик плазмы, с которым связываются метаболиты витамина D для транспортировки по организму. Повышение концентрации циркулирующего VDBP в крови матери связано с повышением общего содержания $25(\text{OH})\text{D}$ и снижением свободного биодоступного $25(\text{OH})\text{D}$. Данный механизм необходим для поддержки растущего плода и обеспечения здоровой успешной беременности. Стоит отметить, что самый низкий уровень свободного $25(\text{OH})\text{D}$ наблюдается примерно на тридцать шестой неделе беременности. У женщин с дефицитом витамина D эта система неспособна покрыть потребности беременной и плода [107].

Согласно исследованиям, в первые 24 часа жизни ребенка, независимо от его срока гестации, начинается активный синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ на фоне резкого снижения концентрации кальция и повышения паратгормона в сыворотке крови. Это связано с необходимостью стимуляции всасывания ионов Ca в кишечнике новорожденного [8]. Ряд исследований показали, что дотация витамина D в неонатальном периоде может значительно повышать концентрацию $25(\text{OH})\text{D}$ в крови доношенных и недоношенных новорожденных, а также увеличивать скорость всасывания Ca в кишечнике [28].

Несмотря на вышесказанное, неонатальный период характеризуется специфическими особенностями метаболизма витамина D, особенно у недоношенных новорожденных. Поэтому не правомочно сравнение метаболизма витамина D у новорожденных и детей старшего возраста или взрослых. К примеру, в исследовании Hanson С. и соавторов (2016 г) отмечается сниженная трансформация витамина D в форму $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ у недоношенных детей из-за незрелости экспрессии 24-гидроксилазы CYP24A1, что по мнению авторов необходимо недоношенным для обеспечения роста скелета [8, 28, 112].

1.2.1 Влияние дефицита витамина D на течение беременности

Концентрация кальцидиола в сыворотке крови – общепринятый биомаркер статуса витамина D на сегодняшний день. А концентрацию $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови менее 20 нг/мл (50 нмоль/л) во все возрастные периоды жизни принято считать дефицитом витамина D [28, 52].

Дефицит витамина D преимущественно обусловлен недостаточным уровнем солнечной инсоляции, особенно в группах населения с высоким риском: пожилые люди; люди, находящиеся дома или в учреждениях; темнокожие или носящие паранджу. Пищевой дефицит витамина D чаще вызван несколькими факторами: недостаточностью питания (веганство), нарушением всасывания из-за мальабсорбтивных заболеваний (целиакия, недостаточность поджелудочной железы, муковисцидоз), заболеваний почек (к примеру, при нефропатии

нарушается способность почек преобразовывать витамин D в его активную форму или усиливается его выведение). Ряд лекарственных препаратов, таких как блокаторы кальциевых каналов, кортикостероиды и противосудорожные средства, усиливают катаболизм 25(OH)D и 1,25(OH)₂D₃, изменяют метаболизм витамина D и способствуют его дефициту. Научные данные подчеркивают влияние этнических и генетических различий на способность человека усваивать витамин D, что, следовательно, связано с его уровнем и функционированием в организме [107].

Во время беременности и лактации существует повышенный риск дефицита витамина D из-за повышенной потребности. Важными факторами обеспеченности 25(OH)D во время беременности являются: степень пигментации кожных покровов, интенсивность ультрафиолетового облучения, обширное закрытие кожи (обусловленное религиозными или культурными нормами), социально-экономическое неблагополучие, ассоциированное с некачественным питанием [35, 106].

Giacoia E.G. с соавторами (2016 г.) показали, что клинически значимым предиктором тяжелого дефицита витамина D является сочетание беременности в зимние месяцы и ожирения (индекс массы тела >30 кг/м²) [87].

Дефицит витамина D является маркером плохого состояния здоровья, независимо от того, является ли этот дефицит основной причиной ухудшения здоровья или ассоциирован с другими факторами. Клинические данные, обобщённые в последних систематических обзорах и мета-анализах, свидетельствуют об ассоциации гиповитаминоза D во время беременности с неблагоприятными перинатальными исходами, включая нарушения развития плода и осложнения неонатального периода [56, 90, 103]. Поздняя гипокальциемия и алиментарный рахит у новорождённых детей являются классическими исходами дефицита витамина D в период гестации. Однако, согласно последним научным работам дефицит 25(OH)D сопряжён с такими клиническими состояниями во время беременности как преэклампсия, гестационный диабет, высокой частотой кесарева сечения и преждевременных родов. Неадекватная обеспеченность витамином D у младенцев клинически может проявиться низким весом при рождении, сниженной

костной массой, а также высоким риском развития бронхолита, астмы, диабета первого типа, рассеянного склероза и аутизма [2, 3, 43, 90]. Дополнительный прием витамина D и достижение адекватных уровней его метаболитов в крови существенно снижают осложнения у матери и плода [55, 56, 67, 84].

Согласно систематическому обзору, проведенному Jennifer A Tamblyn с коллегами (2022 г.), включающему 902 исследования с общим количеством обследованных женщин 7663, оценка витамина D на этапе прегравидарной подготовки и своевременное лечение выявленного дефицита существенно снижает риск выкидыша. У женщин с дефицитом витамина D (<50 нмоль/л) отмечался повышенный риск выкидыша по сравнению с женщинами с избытком данного метаболита D (>75 нмоль/л) (OR 1,94; 95% ДИ 1,25-3,02; 4 исследования; n=3674; I²=18%). При сравнительном анализе женщин, имеющих недостаток или дефицит холекальциферола (<50 нмоль/л), и с женщинами с избытком (>75 нмоль/л) так же была отмечена связь с невынашиванием (OR 1,60; 95% ДИ 1,11-2,30; 6 исследований; n=6338; I²=35%) [101].

Саплементация витамина D у женщин с синдром поликистозных яичников (СПКЯ), которые часто испытывают репродуктивные осложнения, может улучшить уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) и нормализовать менструальный цикл, при этом не оказывается никакого влияния на уровни фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и соотношение ЛГ и ФСГ (ЛГ/ФСГ) [59]. Обзор Исянь Хань и соавторов (2023 г.) показал, что значимые эффекты наблюдались только при дозировке витамина D >4000 МЕ (OR 1,62; 95% ДИ 1,02, 2,57; p<0,01), и продолжительности приема добавок витамина D более 8 недель (OR 1,41; 95% ДИ 1,06, 1,87; p=0,02) [59].

Одним из распространенных осложнений беременности со значительными краткосрочными и долгосрочными последствиями как для матерей, так и для их потомства является гестационный сахарный диабет (ГСД). Большим количеством исследований доказана потенциальная польза витамина D в снижении риска ГСД на разных сроках беременности. К примеру, авторы Min Shang и Ningning Zhao (2022 г.), в ходе обследования 1726 женщин на уровень 25-гидроксивитамина D₃ в

первом триместре, выявили, что большинство женщин с ГСД находятся в состоянии недостаточности 25(OH)D₃ ($p < 0,05$). А факторами риска ГСД являются: возраст (AOR: 1,047, 95% ДИ: 1,014–1,081) и индекс массы тела до беременности (ИМТ) (AOR: 1,132, 95% ДИ: 1,092–1,173), в то время как обеспеченность 25(OH)D₃ (AOR: 0,979, 95% ДИ: 0,960–0,999) является защитным фактором. Недостаточность 25(OH)D₃ (< 30 нг/мл) – независимый предиктор ГСД (OR: 2,122, 95% ДИ: 1,084–4,155) [86]. Связь между уровнем витамина D во втором триместре беременности и ГСД исследовали Lingli Wang с коллегами (2022 г.), которые отметили, что уровень 25(OH)D отрицательно коррелировал с уровнем глюкозы в плазме натощак ($r = -0,164$, $p = 0,010$). При внесении поправки на возраст, ИМТ до беременности, количество родов и неблагоприятный анамнез беременности, риск развития ГСД снизился на 50,9% в контрольной группе (25(OH)D > 26 нг/мл) по сравнению с группой наблюдения (25(OH)D > 26 нг/мл) (OR: 0,491, 95% ДИ 0,243–0,989, $p = 0,047$) [88]. При этом Yvonne Liu и коллектив авторов (2023 г.) в своем недавнем исследовании, проведенном в Чанше (Китай) с участием 1593 женщин, перенесших ЭКО/ИКСИ, показали, что частота возникновения ГСД не была связана со степенью дефицита/недостаточности витамина D до беременности [89].

Такое специфичное для беременности заболевание, как преэклампсия (ПЭ), так же имеет высокий риск возникновения на фоне дефицита витамина D. Известно, что кальциферол является мощным супрессором ренина и путем влияния на систему ренин-ангиотензина может предотвращать развитие гипертонии. В исследовании George Dahma и коллектива авторов (2022 г.) предикторами преэклампсии у беременных пациенток являются уровень кальцидиола в сыворотке крови < 20 нг/мл (OR=2,52), отсутствие дополнительного приема витамина D (OR=1,46), более двух беременностей (OR=1,89), ГСД (OR=1,66) и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (OR=2,18) [94]. Согласно данным ретроспективного отечественного исследования Васильевой Э.Н. и соавторов (2019 г.), в ходе которого были обследованы 101 женщина с высоким риском развития ПЭ на 14 - 16 неделе беременности и выявленным дефицитом кальцидиола и гипокальциемией, саплиментация препаратов витамина D и Ca со

второго триместра беременности повышает обеспеченность витамином D и способствует благоприятному течению беременности, а также предотвращает развитие тяжелых форм и раннего начала ПЭ у пациенток группы высокого риска ее развития [11].

В 2019 году Palacios C. et al. в ходе Кокрановского систематического обзора, охватывающего четыре проспективных рандомизированных контролируемых исследования, было установлено, что дополнительный прием холекальциферола даже в низких дозах (400 МЕ/день и 600 МЕ/день) снижает риск тромбоэмболии лёгочной артерии (OR 0,48, 95% ДИ 0,30 - 0,79) [115].

Распространенной вагинальной инфекцией у женщин репродуктивного возраста, характеризующейся снижением количества видов лактобацилл и увеличением количества видов анаэробов, является бактериальный вагиноз (БВ). Farhangnia P. с коллегами в своем недавнем систематическом обзоре (2024 г.) представили противоречивые данные о связи БВ с дефицитом витамина D. Была выявлена косвенная ассоциация между распространённостью БВ и статусом витамина D. Однако применением добавок витамина D не приводило к снижению рецидивов БВ, несмотря на значимое повышение уровня 25(OH)D в сыворотке крови [60]. Гусейнова Н.Б. с соавторами (2022 г.) при обследовании 132 женщин в возрасте от 18 до 44 лет, отмечают, что БВ и неспецифический вагинит в ассоциации с недостаточностью витамина D сопровождается изменениями местного и общего иммунного статуса, а именно увеличением уровня провоспалительных цитокинов TNF- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и иммуноглобулинов SIgA, IgA, IgG, IgM [14].

Пандемия новой коронавирусной инфекции (НКВИ) COVID-19 поставила перед исследователями новые вопросы, в том числе об ассоциации тяжести течения НКВИ COVID-19 и обеспеченностью 25(OH)D. Известно, что дотация витамина D снижает частоту возникновения вирусных респираторных инфекций, поэтому может использоваться как метод снижения риска гриппа и COVID-19 [70, 95]. Роль витамина D в ответе на COVID-19 заключается в увеличении выработки антимикробных пептидов в респираторном эпителии и снижении скорости

репликации вируса, делая вирусную инфекцию и симптомы более мягкими, а также снижение воспалительной реакции на SARS-CoV-2 за счет увеличения концентрации противовоспалительных цитокинов и снижения концентрации провоспалительных цитокинов, которые увеличивают повреждение легких [70]. Тем не менее, имеются немногочисленные данные об ассоциации тяжести течения НКВИ COVID-19 и обеспеченностью 25(OH)D в общей популяции и у беременных женщин. Значимо меньше репрезентативных данных об уровне витамина D у новорождённых детей, имеющих перинатальный контакт по НКВИ или реализовавших это заболевание [23].

Согласно данным Sinaci S. и соавторов (2021 г.) уровень кальцидиола у беременных женщин с COVID-19 (12,46 нг/мл) был ниже, чем в контрольной группе (18,76 нг/мл). Кроме того, при легкой форме COVID-19 уровень 25(OH)D (13,69 нг/мл) был значимо выше, чем у женщин со средней или тяжелой формой (9,06 нг/мл). Касаясь дополнительного приема витамина D, статистически значимой разницы между группами не было. Также отмечено, что все пациентки с тяжелой формой COVID-19 не принимали препараты витамина D [70].

Однако Tekin AB et al. (2022 г.) в своем проспективном исследовании случай-контроль 147 беременных женщин с COVID-19 и 300 соответствующих женщин из контрольной группы получили данные о том, что клиническая тяжесть у беременных женщин с COVID-19 не различалась в отношении дефицита витамина D (OR=0,568, 95% ДИ 0,311–1,036; p=0,065) даже после исключения пациентов, принимавших витаминные добавки (OR=0,625, 95% ДИ 0,275–1,419; p=0,261). Положительный результат теста на SARS-CoV-2 не был связан со статусом витамина D в общей когорте беременных женщин (OR=0,767, 95% ДИ 0,570–1,030; p=0,078). Легочное поражение COVID-19 было схожим у пациентов с дефицитом витамина D и адекватным уровнем витамина D (OR=0,954; 95% ДИ 0,863–1,055; p=0,357). [113].

Хайдукова Ю.В. в своем исследовании (2023 г.) беременных женщин в период 3 - 4 волны пандемии, получила результаты, свидетельствующие о том, что дефицит витамина D способствует более выраженному системному ответу с

развитием цитокинового шторма и обуславливает тяжелое течение НКВИ COVID-19 у беременных [5]. Данные об обеспеченности витамином D новорождённых и течение их неонатального периода, у обследуемых женщин не анализировалось.

Но несмотря на противоречивые результаты исследований, Szargak L. с соавторами (2023 г.) в своем мета-анализе отмечают, что уровень витамина D в сыворотке крови коррелирует с симптомами COVID-19 и его возникновением во время беременности, поэтому рекомендовано в пренатальный период осуществлять дотацию витамина D. [97]

1.2.2 Влияние дефицита витамина D на состояние здоровья новорождённого и детей раннего возраста

Как уже говорилось ранее, дефицит витамина D в период гестации связан не только с неблагоприятными исходами беременности, но и оказывает отрицательное влияние на эпигенетическое программирование плода и постнатальное развитие детей. Поэтому уже с первых дней жизни ребенок может испытывать те или иные состояния/заболевания, ассоциированные с гиповитаминозом D, не имея ярко выраженных клинических проявлений [1, 7, 8, 9, 28, 29].

Согласно имеющимся данным литературы у 75% новорождённых во всем мире имеется дефицит витамина D, а в 29% случаев выявляется концентрация 25(OH)D менее 10 нг/мл, что соответствует выраженному дефициту [9, 15, 28]. Стоит отметить, что такая высокая распространенность характерна повсеместно: 73% новорождённых в странах Европы, 96% - Юго-Восточной Азии, 64% - Америки, 92% - Африки [1, 8, 9, 28, 90]. Аналогичная картина отмечается и в различных регионах Российской Федерации [2, 3, 8, 15, 23, 28, 29]. По имеющимся данным низкий статус витамина D зафиксирован у 85% новорождённых Москвы [8], 93% - Архангельска [43], 51% недоношенных новорождённых Ставрополя [2], 3,7% - Хабаровска [3].

Вопрос об оптимальной обеспеченности витамином D доношенных и недоношенных новорождённых во всем мире на сегодняшний день остается открытым и малоизученным, поэтому уровень 25(OH)D у данной категории пациентов сравнивается с общепринятыми показателями, используемыми для детей старшего возраста и взрослых [28, 52].

Основной ролью витамина D в неонатальном периоде является поддержание гомеостаза кальция у новорождённого. Сочетанный дефицит кальцидиола и кальция во время беременности доказано повышает риск развития нутритивного рахита (НР) (синонимы врожденный рахит, неонатальный рахит), способствует нарушению гомеостаза кальция и развитию остеомалации у новорождённых. Нутритивный (кальциопенический) рахит является лидером в структуре рахитических расстройств периода новорожденности. Реже генетические мутации в синтезе витамина D (дефицит 25-гидроксилазы и 1- α -гидроксилазы) или в его механизмах действия (мутации VDR) могут выступить причинами витамин D-опосредованного рахита [52, 62]. Гипокальциемия, осложняющая неонатальный рахит, может привести к судорогам, тетании, общей слабости, дилатационной кардиомиопатии и повышению внутричерепного давления, что существенно сказывается как на общем состоянии здоровья ребенка, так и на качестве жизни в будущем. К сожалению, несмотря на двухсотлетнюю историю изучения данного вопроса, нутритивный рахит остаётся клинической проблемой и часто недооценивается. Более того, клинически диагностированный рахит – верхушка айсберга, как с точки зрения масштабов дефицита витамина D у детей, так и по причине его частой связи с высокой частотой заболеваний, не связанных с нарушением кальциевого гомеостаза.

Адекватный статус витамина D у детей с первых дней жизни важен не только с позиции профилактики и лечения рахита, но и для формирования стойкого антиинфекционного иммунитета, липидного обмена, профилактики сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, ожирения [28, 34]. Имеются данные об ассоциации низкой обеспеченности кальцидиолом новорождённых детей с ранней

дезадаптацией, метаболическими сдвигами, гипербилирубинемией, некротическим энтероколитом, бронхолегочной дисплазией, врожденной катарактой [28, 77].

По данным систематического обзора Wei Guang Bi и соавторов (2018 г.), включившего 24 рандомизированных клинических исследования и 5405 обследованных, дотация витамина D во время беременности снижает риск внутриутробной или неонатальной смертности (OR 0,72; 95% ДИ 0,47–1,11), врожденных аномалий (OR 0,94; 95% ДИ 0,61–1,43), формирования задержки внутриутробного развития (OR 0,72; 95% ДИ 0,52–0,99; RD -5,60% 95% ДИ 0,86% - 10,34%). Эффект снижения риска смертности плода или новорожденного отмечался при дотации витамина D в дозах ≤ 2000 МЕ/сут (OR 0,35; 95% ДИ 0,15–0,80), применение более высоких доз (>2000 МЕ/сут) не вызывало подобных эффектов (OR 0,95; 95% ДИ 0,59–1,54) [45].

Одной из важных характеристик здоровья новорожденного является его физическое развитие (антропометрические данные). Данные многочисленных исследований, изучающих влияние гиповитаминоза D на антропометрические показатели новорожденных противоречивы.

Мета-анализ Andrea Maugeri и коллег (2019 г.), включающий 13 рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), опубликованных в период с 1980 по 2016 гг., показал, что дотация только одного витамина D во время беременности оказывает положительное влияние на вес новорожденного при рождении (MD 118,46 г, 95% ДИ 70,47–166,45 г, $p < 0,001$), длину (MD 0,22 см, 95% ДИ 0,10–0,34 см; $p < 0,001$) и окружность головы (MD 0,19 см, 95% ДИ 0,14–0,25 см, $p < 0,001$). А при ежедневном приеме витамина D женщиной во время беременности у ребенка при рождении снижался риск малого веса (OR 0,40, 95% ДИ 0,21–0,78; $p = 0,007$) и малого размера (OR 0,73, 95% ДИ 0,51–0,98; $p = 0,042$) для его гестационного возраста [57].

Мета-анализ Liu Y. и соавторов (2022 г.), включивший 11082 человек, показал, что пренатальный прием витамина D связан с увеличением длины тела ребенка при рождении (MD 0,27 см; 95% ДИ 0,02–0,51), повышением концентрации витамина D у новорожденных (MD 27,72 нмоль/л 95% ДИ 20,51–

34,92) и снижением риска недостаточности витамина D (OR 0,51; 95% ДИ 0,38–0,67). Не было выявлено связи с массой тела при рождении (MD 37,07 г; 95% ДИ от -9,67 до 83,80), окружностью головы (MD 0,15 см; 95% ДИ от -0,02 до 0,32), преждевременными родами (OR 0,93; 95% ДИ, 0,79–1,09) или низкой массой тела при рождении (OR 0,90; 95% ДИ 0,66–1,24). Однако отмечалось, что дотация витамина D в первом триместре беременности (до 20-й недели беременности) имела влияние на снижение риска малого размера для гестационного возраста плода (OR 0,46; 95% ДИ 0,24–0,90) [58].

Российские данные также свидетельствуют о связи обеспеченности витамином D с весом при рождении у новорождённых. У недоношенных детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) отмечается более низкое содержание кальцидиола в сравнении с детьми с очень низкой массой тела (ОНМТ) и низкой массой тела (НМТ). Положительная корреляционная связь отмечалась между уровнем 25(ОН)D и массой тела у детей с ОНМТ ($r=0,34$, $p=0,043$) [2].

Учитывая нейростероидную природу витамина D, его дефицит во время беременности и в раннем детстве может существенно оказать влияние на развивающийся мозг и привести к неблагоприятным нейропсихологическим последствиям, включая расстройства аутистического спектра (РАС). Siracusano M. с коллегами (2020 г.) считает, что низкий уровень витамина D – фактор риска в этиопатогенезе РАС, так как в их исследовании у детей с РАС и у беременных женщин, у чьих детей впоследствии развился РАС, они наблюдали значительный дефицит данного метаболита [109].

Многочисленные исследования указывают на негативные последствия дефицита витамина D в поддержании здоровья глаз и зрения. Так Hei-Nga С. совместно с коллегами (2022 г.) в своем обзоре приводят данные о связи дефицита витамина D с близорукостью, возрастной макулярной дегенерацией, глаукомой, диабетической ретинопатией, синдромом сухого глаза, эндокринной офтальмопатией, увеитом, ретинобластомой и катарактой. Стоит отметить, что уровень 25(ОН)D в сыворотке крови ≥ 30 нг/мл выступает защитным фактором против развития и/или прогрессирования перечисленных заболеваний [102].

Gianina Tapalaga с коллегами (2023 г.) в систематическом обзоре, посвященном влиянию пренатального приёма витамина D на дефекты эмали и эрозию зубов у потомства, делает вывод, что адекватная обеспеченность витамином D во время беременности может быть важным компонентом профилактических стратегий по поддержанию здоровья зубов у детей. Низкий уровень витамина D у матери – значимый фактор риска развития дефектов эмали (OR 3,55), а также повышает риск гипоплазии эмали (OR 1,29) и кариеса зубов. В то время как высокий уровень витамина D во время беременности оказывает защитное действие против гипоминерализации вторых постоянных моляров (OR 0,84) и гипоминерализации резцов (OR 0,95) [93].

В ходе метаанализа V. I. Fiamenghi и E. D. de Mello (2021 г.), включающей 24600 детей и подростков от 0 до 18 лет, была выявлена связь между ожирением и дефицитом витамина D (OR 1,41; 95% ДИ 1,26–1,59, $I^2=89\%$, $p<0,01$) [61].

Исследования нескольких последних десятилетий подчеркивают влияние недостаточности кальцидиола во время беременности на повышающийся риск развития неинфекционных и инфекционных заболеваний у детей в раннем возрасте [7, 82]. Что еще раз подчеркивает биологическую роль витамина D, его рецепторов и ферментов, участвующих во врожденной и адаптивной иммунной системе человека в разные периоды жизни. Витамин D активирует врожденный иммунитет против бактериальных и вирусных патогенов, но оказывает тормозящее влияние на аутоиммунные воспалительные и аллергические реакции [74]. Стоит отметить, что для реализации данных иммунологических свойств витамина D необходим уровень 25(OH)D в сыворотке крови выше ≥ 30 нг/мл.

Обзор Поваляева А.А. и коллег (2020 г.) показал, что пациенты с сахарным диабетом 1 типа (СД 1) имеют более низкие уровни кальцидиола. Остается открытым вопрос: низкий уровень витамина D – это триггер СД 1 или следствие заболевания. Описано также пренатальное влияние материнской обеспеченности 25(OH)D во время беременности. Матери детей, у которых развился СД 1 в течение первых 15 лет жизни, имели значительно более низкие уровни витамина D. А

уровень 25(ОН)D в первом триместре $\leq 21,6$ нг/мл увеличивал риск развития СД 1 у детей в 2 раза [27].

Аллергические заболевания представляют собой широкий спектр состояний здоровья, от которых страдает большое количество людей во всём мире, возникая в результате взаимодействия индивидуальной генетической предрасположенности и воздействия факторов окружающей среды. Распространенность аллергических заболеваний с каждым годом растет, что обуславливает высокий интерес к исследованиям, изучающим возможности снижения распространения данной группы заболеваний. Данные о взаимосвязи между уровнем витамина D у матери во время беременности и развитием атопических заболеваний у потомства на сегодняшний день остаются противоречивы.

Так Scott T Weiss с коллегами (2023 г.) в течение пятнадцати лет занимались исследованием по снижению риска развития астмы у новорождённых с помощью витамина D. В результате отмечено, что пренатальный прием витамина D в дозе 4400 МЕ/день приводил к существенному снижению общего уровня IgE в сыворотке крови и улучшению функции легких у детей по сравнению с теми, чьи матери получали плацебо или стандартные пренатальные поливитамины с витамином D (400 МЕ/день) [83].

Anna Amberntsson с группой авторов (2022 г.) в своем наблюдательном исследовании, изучающем связь между уровнем витамина D у матери во время беременности и риском развития атопического заболевания у ребенка в возрасте 5 лет при отсутствии наследственной предрасположенности к атопии, говорят о том, что материнский уровень кальцидиола 50–75 нмоль/л в первом триместре связан с более низким риском развития астмы (OR 0,271, 95% ДИ 0,127–0,580) по сравнению с группой, где уровень данного метаболита был выше 75 нмоль/л. Также была выявлена связь уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови матери с астмой (OR 1,014, 95% ДИ 1,002–1,009), а потребление витамина D с пищей – с экземой (OR 1,141, 95% ДИ 1,011–1,288) [49].

Метаанализ Chao Luo и коллектива авторов (2022 г.) показал, что прием добавок витамина D беременными женщинами или младенцами не может снизить

риск развития аллергических заболеваний, таких как астма или обструктивный бронхит (прием добавок беременными женщинами OR 1,01, 95% ДИ 0,81-1,26, $p=0,90$, $I^2=47\%$; прием добавок младенцами OR 1,00, 95% ДИ 0,70 - 1,43, $p=0,99$, $I^2=0\%$), экзема (женщины – OR 0,95, 95% ДИ 0,80-1,13, $p=0,77$, $I^2=0\%$; дети – OR 0,84, 95% ДИ 0,64-1,11, $p=0,19$, $I^2=42\%$), аллергический ринит (добавки для беременных – OR 0,93, 95% ДИ 0,78-1,11, $p=0,15$, $I^2=47\%$), инфекции нижних дыхательных путей (прием женщинами OR 0,97, 95% ДИ 0,85-1,11, $p=0,59$, $I^2=0\%$) или пищевая аллергия [114].

Однако, систематический обзор Martineau A.R. и коллег (2016 г), опубликованный в Кокрейновской библиотеке, включающий 9 исследований астмы (2 – взрослые, 7 - дети) с различными схемами ингаляционных кортикостероидов, показал, что витамин D значительно снижает риск обострений астмы (OR 0,64, 95% ДИ 0,46–0,90; $n=680$) [110].

Одной из актуальнейших проблем педиатрии остаются острые респираторные инфекции у детей (ОРИ). Высокая частота инфекций дыхательных путей у детей, особенно дошкольного возраста, обусловлена особенностями созревания иммунной системы, на которую, в свою очередь, оказывает влияние и обеспеченность холекальциферолом. L.M. Marusca с соавторами (2023 г.) в своем систематическом обзоре, посвященном влиянию добавок витамина D на респираторные инфекции у детей младше 6 лет, включающем в общей сложности 2189 детей, демонстрируют статистически значимые связи между низким уровнем витамина D и респираторными инфекциями (OR=4,90, OR=6,97). Дотация витамина D в дозе 800 МЕ/день в течение трёх месяцев в холодное время года у детей способствует снижению количества эпизодов респираторных симптомов (OR=0,55) и более быстрое выздоровление после ОРИ, а потребление витамина D < 80 МЕ/кг/день увеличивает риск пневмонии (OR=7,9) [92]. Однако, представленные исследования в данном систематическом обзоре имели значительные различия по протоколу исследования, дозам дотации и продолжительности приема, что требует проведения более комплексных исследований.

Janet Adede Carboo с коллегами (2024 г.) в своем мета-анализе, включающем 7 исследований с участием в общей сложности 5748 детей в возрасте от 0 до 5 лет, также говорит о том, что не выявлено существенного влияния высоких доз витамина D (> 400 МЕ) на частоту инфекций верхних дыхательных путей (OR 0,83; 95% ДИ 0,62-1,10). Однако ежедневный прием витамина D >1000 МЕ на 57% снижал риск заболевания гриппом/простудой (95% ДИ 0.30-0.61), на 56% – кашля (95% ДИ 0,27-0,07) и 59% – лихорадки (95% ДИ 0,26-0,65) [66].

С учётом накопленных данных о связи гиповитаминоза D с множественными неинфекционными и инфекционными патологиями, актуальным становится фокус на изучение значения полиморфизма генов системы витамина D в патогенезе и профилактике вышеуказанных заболеваний. Понимание значимости генетических факторов риска гиповитаминоза D может оказаться полезным в клинической практике, особенно в качестве персонализации лечебно-профилактических мероприятий.

1.3 Генетические факторы дефицита витамина D у матери и новорождённого

Несмотря на обширный массив исследований, направленных на изучение взаимосвязи витамина D и реализации его плеiotропных эффектов, в научных публикациях сохраняются противоречия в понимании роли витамина D на протяжении всей жизни человека. Одной из причин такого неоднозначного понимания являются особенности генетических механизмов. В связи с этим, актуальными становятся генетические исследования аспектов физиологии витамина D, которые способны дать ответы о его роли как в развитии патологии, так и в реакции организма на фармакологическую терапию с использованием данного витамина.

На сегодняшний день известно, что многочисленные эффекты витамина D на различные органы и ткани опосредованы регуляцией около 2000 генов [24]. Реализация данных геномных эффектов осуществляется через ядерные рецепторы витамина D (VDR), которые способны регулировать большое количество целевых

генов и тем самым влиять на многие клеточные пути. Соответственно изучение полиморфизма VDR объясняет реализацию биологических эффектов витамина D. Наследственные факторы в 23 - 80% случаев ответственны за изменения сывороточных показателей кальцидиола [30]. VDR экспрессируются практически во всех типах клеток человека и могут модулировать транскрипцию около 3% генов человека [105].

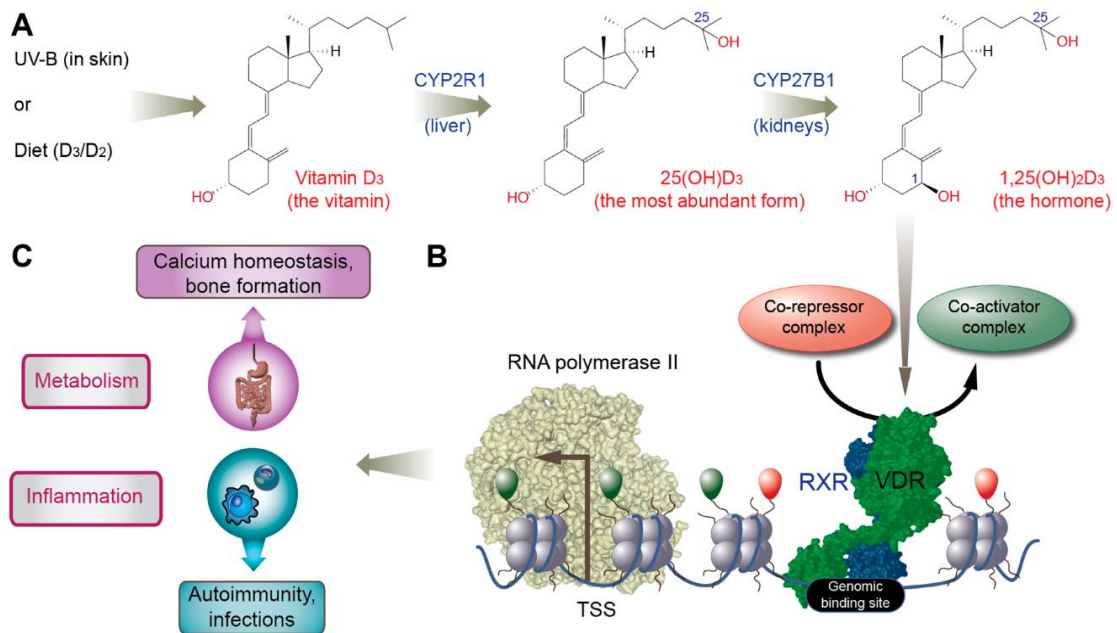


Рисунок 3 – Геномные эффекты витамина D и их реализация [74]:
 А – преобразование в печени биологически инертной молекулы витамина D₃ в 25(OH)D₃; В - гидроксирование и образование высокоаффинного лиганда 1,25(OH)₂D₃; С – клеточный метаболизм регуляции гомеостаза кальция и иммунной системы

Регуляция генов витамином D и его физиологическое воздействие представлены на Рисунке 3. Преобразование поступившего извне витамин D₃ (инсоляция, поступление с пищей) в печени в 25(OH)D₃, а затем в почках происходит посредством высокоаффинного лиганда VDR 1,25(OH)₂D₃. Затем происходит связь активированного лигандом VDR с 5 - 20 000 участками доступного хроматина. Это может привести к изменениям в транскриптом, к активации или торможению генов-мишеней витамина D. Клеточный метаболизм регулируется этими генами, в частности гомеостаз кальция и регуляция врождённого и адаптивного иммунитета.

Результаты многочисленных исследований генов-кандидатов и полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) позволили идентифицировать ряд генетических мутаций и полиморфизмов, затрагивающих гены молекул, участвующих в выработке и активации витамина D, транспортных белков, VDR и коактивирующих белков, а также изменения, влияющие на белки, вторично участвующие в регуляции экспрессии витамина D. Наиболее изученными генами являются *DHCR7*, *CYP2R1*, *CYP27B1*, *GC*, *VDR*, *CYP24A1* и *RXR*, при изучении которых было обнаружено, что многие их полиморфизмы отдельных нуклеотидов (single nucleotide polymorphisms, SNPs, снипы) связаны с рядом заболеваний, такими как ожирение, астма, рак и даже смертностью от различных причин [16, 24, 27, 30, 50, 63, 105, 110].

Ген *DHCR7* картирован на хромосоме 11 и кодирует редуктазу, отвечающую за внутриэпидермальную трансформацию фермента 7-дегидрохолестеринредуктазы (7-DHC) в холестерин. В результате мутации данного гена происходит накопление 7-DHC и развивается синдром Смита-Лемли-Опица [63]. Ряд авторов рассматривают мутации *DHCR7* как защитный фактор от гиповитаминоза D [16, 105].

На хромосоме 11 расположен также ген *CYP2R1*, кодирующий 25-гидроксилазу, в результате чего происходит превращение холекальциферола в кальцидиол. Его полиморфизм rs10741657 ассоциирован с низким уровнем 25(OH)D. [16, 105].

Ген *CYP27B1* находится на хромосоме 12 и кодирует фермент 1 α -гидроксилазу, преобразующую 25(OH)D в активную форму 1,25(OH)₂D [16, 105]. На сегодняшний день описано множество генетических вариантов, связанных с экспрессией витамина D: SNV rs10877012 – связан со сниженными уровнями 25(OH)D в сыворотке; SNV rs4646536 и rs703842 – с гиповитаминозом D [16, 63, 105]. Соответственно инактивирующие мутации в гене *CYP27B1* могут привести к витамин D-зависимому рахиту типа 1A [105].

Витамин D-связывающий белок или ген *GC/VDBP* картирован на 4 хромосоме. Два SNV в экзоне 11 данного гена, вызывают замену аспарагиновой

аминокислоты на глутаминовую (rs7041) и изменение аминокислоты треонина на лизин (rs4588), что ассоциировано с низким уровнем витамина D. Полиморфизмы rs222020, rs2282679, rs1155563, rs2298849 и rs222035 уменьшают экспрессию витамина D, а также связаны с более высоким сродством VDPB к витамину D. Полиморфизмы rs16846876, rs17467825, rs842999 и rs12512631, картированные на 3'-краевой области гена GC, также связаны со статусом витамина D [16, 105].

Транскрипция гена цитохрома *CYP24A1*, локализованного на хромосоме 20, в участке q13.2 и состоящего из 12 экзонов, индуцируется связыванием 1,25(OH)₂D с рецептором витамина D, позитивно регулируется ионами кальция и избыточным количеством 1,25-дигидроксивитамина D₃ [16, 105]. Соответственно, при дефектах данного гена развивается гипервитаминоз D.

Ретиноидный X-рецептор (*RXR*) является одним из ключевых генов в метаболическом пути витамина D, соединяясь с 1,25(OH)₂D и рецептором витамина D. Комплекс VDR/RXR связываясь с последовательностями ДНК в генах-мишенях (элементы ответа на витамин D (VRDE)), приводит к активации либо к супрессии транскрипции генов-мишеней. [42, 64].

Рецепторы витамина D кодируются одноименным геном *VDR* (NR1H1), картированным на хромосоме 12q12-q14. На сегодняшний день известно, что полиморфизм данного гена идентифицируют изоформами ферментов FokI (аллели F/f), ApaI (аллели A/a), BsmI (аллели B/b) и TaqI (аллели T/t). Полиморфизмы BsmI, ApaI и TaqI гена *VDR* обнаружены в нетранслируемой области с тремя праймерами (3'-UTR), поэтому находятся в сильном сцеплении. Данные генетические изменения участвуют в регуляции уровня экспрессии гена *VDR* посредством уменьшения или увеличения стабильности мРНК [44]. Полиморфизм FokI – независимый маркер гена *VDR*, поскольку не было показано, что он находится в сцеплении с другими полиморфизмами *VDR* [96].

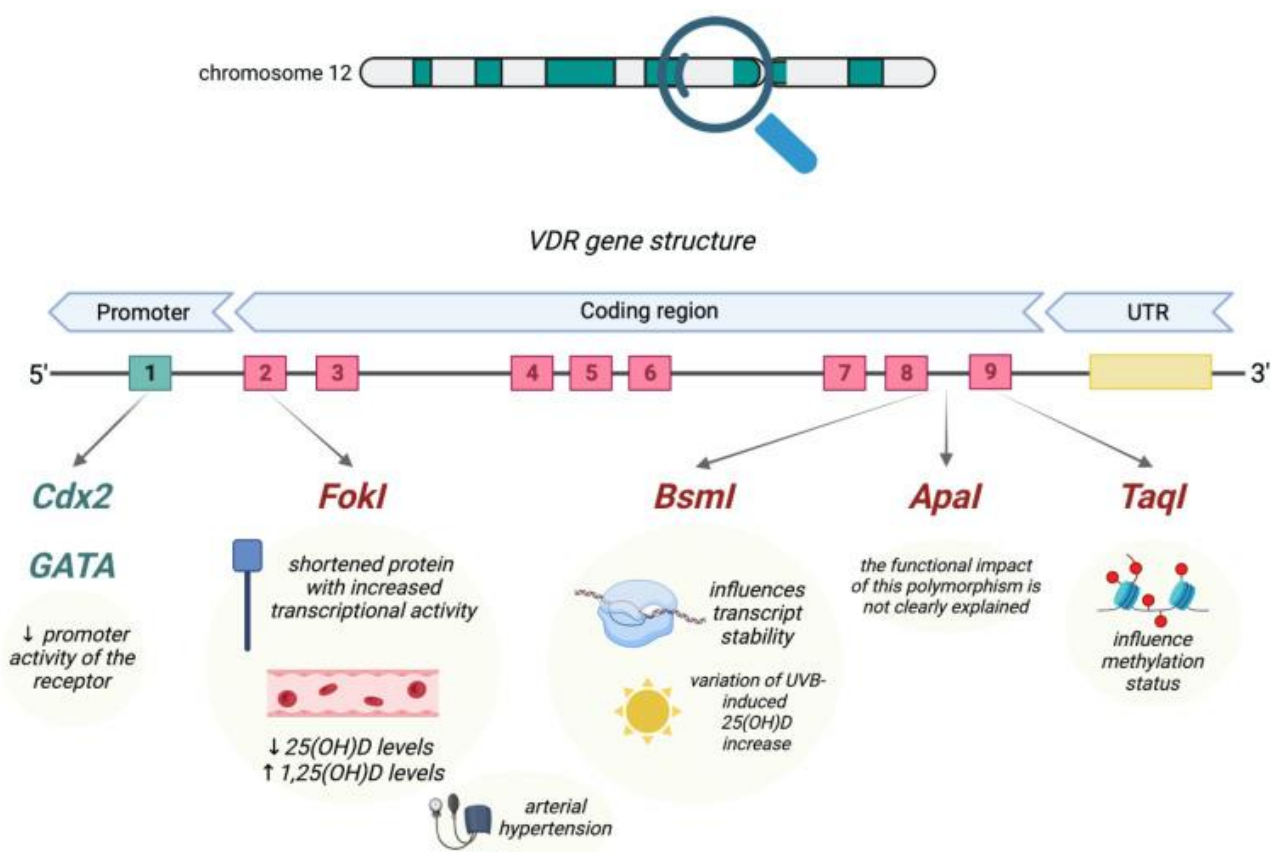


Рисунок 4 – Основные полиморфизмы, характеризующие ген рецептора витамина D [76]

Как следует из Рисунка 4 аллель FokI (rs2228570) расположен в 5'-кодирующей области 2-го экзона гена *VDR*. Полиморфизм фрагментов рестрикции FokI изменяет кодон ACG, что приводит к появлению дополнительного стартового кодона и образованию более длинного белка VDR. Аллель f указывает на отсутствие сайта рестрикции, кодирующего белок из 427 аминокислот; аллель F указывает на наличие сайта рестрикции, кодирующего белок из 424 аминокислот [44, 96]. Более длинная версия белка VDR обладает меньшей транскрипционной активностью, таким образом у носителей этого варианта нарушена функциональная активность рецепторов и часть метаболитов витамина D не может попасть внутрь клеток и остаётся в кровотоке. Также носительство генотипов ff или Ff повышает риск развития рака яичников [104]. Полиморфизм FokI (rs2228570) является единственным полиморфизмом гена *VDR*, который может генерировать измененную экспрессию белка.

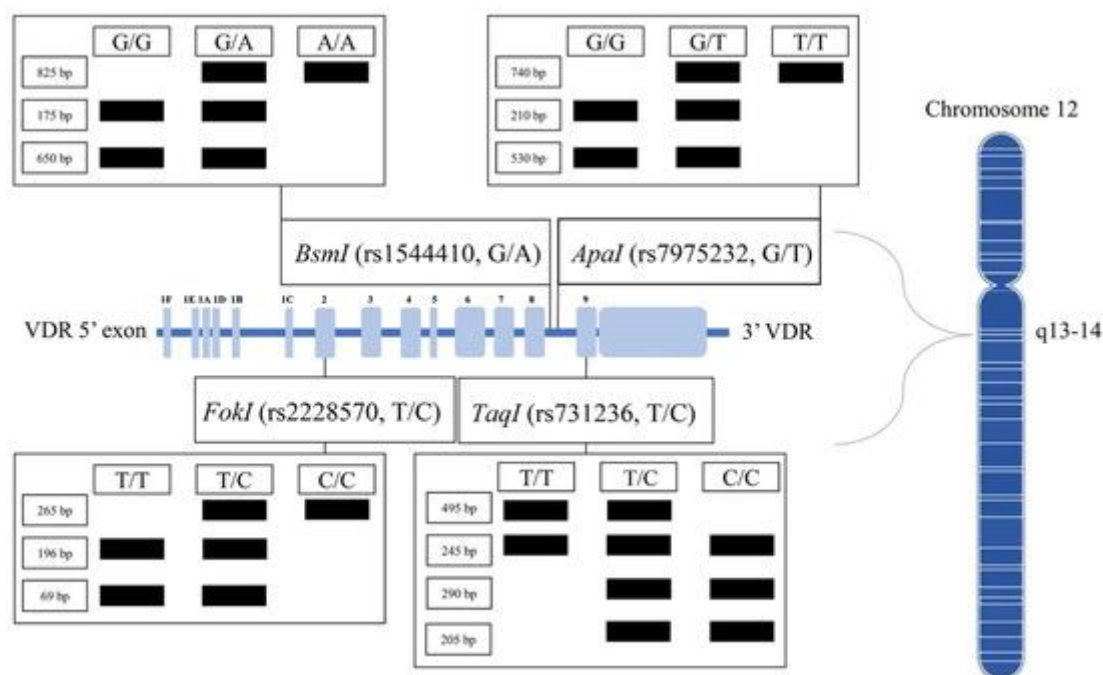


Рисунок 5 – Молекулярно-генетический анализ наиболее изученных полиморфизмов гена *VDR* [87]

Как видно из Рисунка 5 аллель *BsmI* (rs1544410) расположен в интроне 8, рядом с областью 3'-нетранслируемой областью гена *VDR* и включает в себя все четыре варианта аллелей (A, C, G и T) [44]. Анализ частоты встречаемости аллелей в выборке (n=220 674) показал, что аллель C встречается с частотой 61,19% (0,611934), T – с частотой 38,81% (0,388066), A и G отсутствовали [44]. Полиморфизм *BsmI* возникает в результате замены нуклеотидов гуанин (G) на аденин (A). У носителей такой мутации количество рецепторов витамина D может быть в два раза меньше, чем у обычных людей, поэтому в клетки попадает меньше витамина.

Алель *TaqI* (rs731236) находится в 9-м экзоне гена *VDR* (Рисунок 5). В трехаллельном полиморфизме (A, G, T) чаще встречается аллель A=0,61282, реже – G=0,38718 и T=0,00000 [44]. Полиморфизм *TaqI* представляет собой замену аллелей T>C, что инициирует замену нуклеотидов в кодонах без изменения кодируемой аминокислоты, т. е. формирует молчащие мутации.

Ген *VDR* чрезвычайно полиморфный, его SNP могут значительно влиять на течение различных процессов в организме человека и на его показатели здоровья. Многими исследователями доказана связь SNP гена *VDR* с такими заболеваниями,

как сердечно-сосудистые, сахарный диабет, остеопороз, уролитиаз, псориаз, почечная остеодистрофия, заболевания пародонта и различные новообразования [24, 47, 63, 96, 102, 104, 116]. Многочисленные исследования генетических предикторов дефицита витамина D не позволили однозначно определить значение полиморфизма генов-кандидатов, что обусловлено комплексным взаимодействием множества модифицирующих факторов. Такие параметры как пол, возраст, этническая группа, вариабельность минеральной плотности костей, ассоциация с паратгормоном или кальцием, образ жизни и уровень здоровья могут оказывать значительное влияние как на потенциальные гены-кандидаты, так и на статус витамина D.

1.4 Заключение

Шестидесятилетний опыт изучения витамина D и механизмов его влияния на организм человека не только не исчерпал исследовательский потенциал, но и стимулирует дальнейшее расширение научного интереса в этой области.

Повсеместно распространенные в организме человека рецепторы и ферменты витамина D, позволяют говорить о широком спектре внескелетных или плеiotропных эффектах, таких как: регуляция пролиферации клеток, иммунной и мышечной функций, дифференциация кожи и репродуктивная функция, а также сосудистые и метаболические свойства. Низкий уровень витамина D, согласно результатам различных исследований, приводит к большому количеству заболеваний на всех этапах онтогенеза человека, которые могут быть вызваны внескелетными воздействиями. Снизить частоту возникновения некоторых из этих заболеваний возможно с помощью нутритивных добавок витамина D, что подтверждается результатами рандомизированных контролируемых исследований мирового уровня, но в целом, выводы имеющихся исследователей неоднозначны в вопросах дозировки и продолжительности приема.

Все это свидетельствует о целесообразности расширения фундаментальных и клинических исследований, направленных на уточнение оптимальных уровней

витамина D для поддержания и улучшения ключевых показателей здоровья человека. Немногочисленные отечественные и мировые данные о комплексных исследованиях, посвященных разработке персонифицированного алгоритма диагностики и лечения гиповитаминоза D с учетом возраста, коморбидных состояний и генетических особенностей, особенно у новорождённых детей и беременных женщин, подчеркивает актуальность данной научной работы.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объект и структура исследования

Исследование проводилось в Тюменской области Российской Федерации на клинических базах кафедры педиатрии и неонатологии института материнства и детства ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России: ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (г. Тюмень), главный врач Кукарская И.И., и ГБУЗ ТО «Родильный дом №2», главный врач Максюкова Е.Н.

Проводимое исследование клиническое, наблюдательное, когортное, контролируемое, типа «случай - контроль», включает проспективные и ретроспективные этапы.

Реализация поставленных целей и задач предполагало проведение обследования в группах, сформированных по принципу диады «мать – новорождённый».

В ходе исследования методом сплошной выборки отобраны 185 диад «мать-новорождённый», получавших медицинскую помощь в ГБУЗ ТО «Родильный дом №2» и ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (г. Тюмень) с февраля 2020 г. по февраль 2024 г. Все женщины непосредственно перед родоразрешением знакомились с информацией о проводимом исследовании и давали добровольное согласие на свое личное участие и участие ребенка. С целью изучения особенностей течения беременности, родов, послеродового периода и перинатальных исходов использовались данные обменных карт женских консультаций (учётная форма №113/у-20), истории родов (учётная форма №096/у-20), индивидуальные карты беременных и родильниц (учётная форма №111/у-20), истории развития новорождённого (учётная форма №097/у). Созданы опросные формы для беременных женщин (приложение А), а также на каждую пару «мать-новорождённый» заполнялась «Карта диады» (приложения Б).

Протокол обследования диад «мать-новорождённый» разработан согласно основам доказательной медицины и соответствующим международным этическим нормам и законодательству РФ. Исследование одобрено экспертной комиссией по

вопросам медицинской этики ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (протокол №122 от 25 июня 2024 г.).

2.2 Дизайн исследования

Согласно поставленным задачам и дизайну исследования были сформированы группы в соответствии с критериями включения и исключения (Рисунок 6).

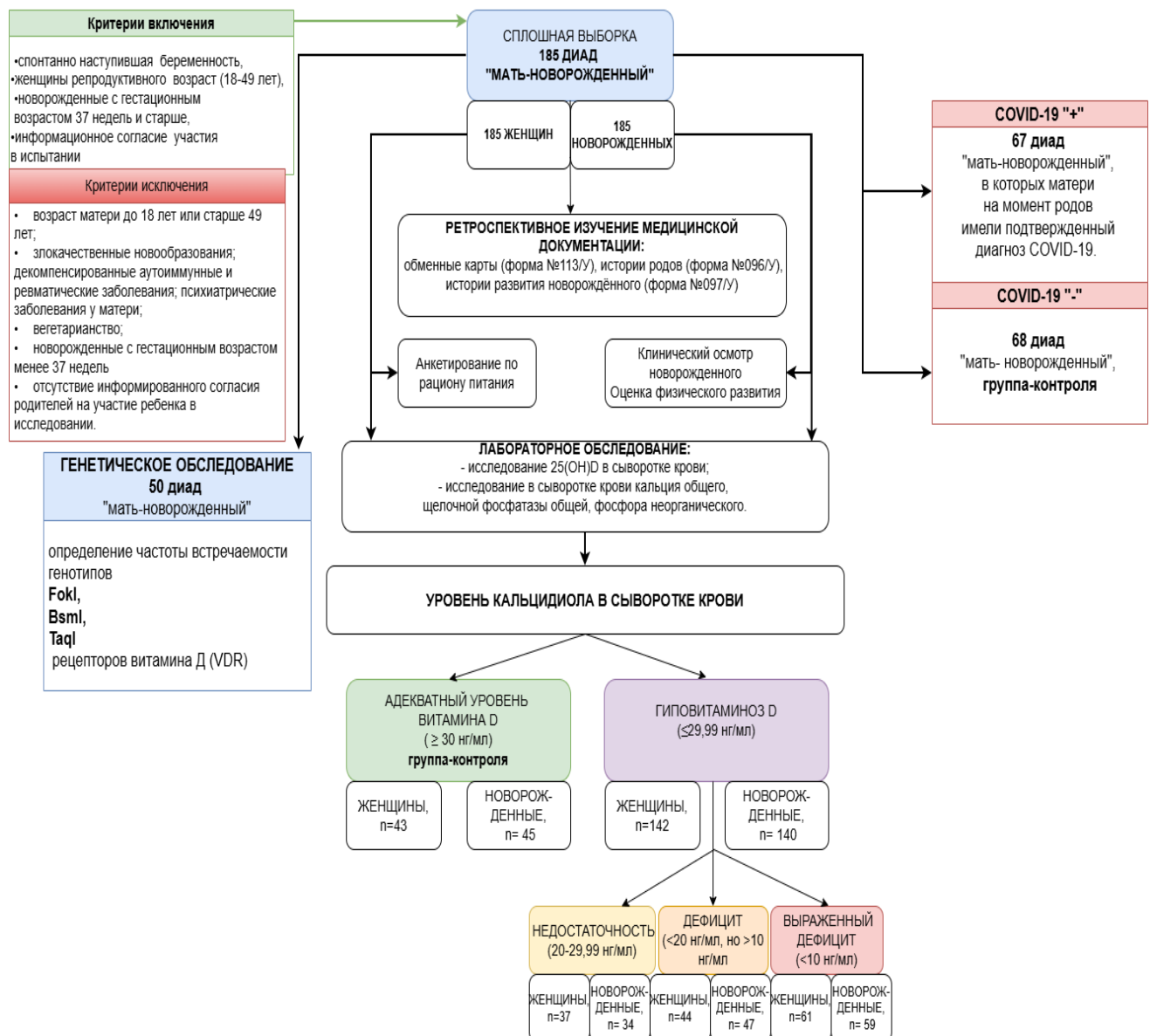


Рисунок 6 – Дизайн исследования

Критерии включения в исследование:

- самопроизвольно наступившая беременность;

- возраст женщины 18-49 лет;
- срок гестации 37 недель и более;
- информированное добровольное согласие на участие диады «мать-новорождённый» в исследовании.

Критерии исключения:

- беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий;
- возраст женщины менее 18 лет или старше 49 лет;
- наличие у женщины злокачественного новообразования;
- наличие декомпенсированного аутоиммунного или ревматического заболевания;
- наличие психиатрического заболевания;
- вегетарианство;
- срок гестации 36 недель 6 дней и менее;
- отсутствие добровольного согласия на участие диады «мать-новорождённый» в исследовании.

Критерием распределения диад по клиническим группам служил уровень кальцидиола женщины и уровень кальцидиола у новорождённого, который значительно не превышал материнский. В зависимости от обеспеченности кальцидиолом были сформированы клинические группы:

- « ≥ 30 нг/мл» – 43 диады «мать-новорождённый», имеющие адекватный уровень 25(OH)D в сыворотке крови;
- « $\leq 29,99$ нг/мл» – 142 диады «мать-новорождённый» с низким уровнем 25(OH)D в сыворотке крови. Данная группа так же подразделялась на:
 - «20-29,99 нг/мл» – 37 диад с недостаточным уровнем кальцидиола;
 - «10-19,99 нг/мл» – 44 диады с дефицитом 25(OH)D в сыворотке крови;
 - « <10 нг/мл» – 61 диада «мать-новорождённый» с выраженным дефицитом кальцидиола.

На I этапе (n=135) исследования диады мать-новорождённый были подразделены также на следующие группы:

- группа «COVID-19 +» (67 диад) – диады, в которых на момент родов женщины имели подтвержденный диагноз COVID-19;
- группа «COVID-19 –» (68 диад) – группа контроля, «здоровые» диады, в которых у женщин не было подтвержденного диагноза COVID-19.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Клинические методы исследования беременных женщин и новорождённых

Клиническое обследование беременных включало: сбор анамнеза; общий осмотр; состояние дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочевыделительной систем; измерение размеров таза. Проводился полный акушерско-гинекологический осмотр. Также всем пациенткам проводилось ультразвуковое исследование соответственно установленным срокам его проведения – двукратно в 11 - 14 и 18 - 21, в 30 - 34 недель гестации – по показаниям. В индивидуальной «карте диады» блок по женщине содержит данные о ее возрасте, порядковых номерах беременности и родов, срок гестации, способ родоразрешения, особенности течение беременности и родов, наличие хронических заболеваний, результаты диагностического обследования, лекарственную терапию.

Клиническое обследование новорождённых детей заключалось в общем осмотре; оценки состояния дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочевыделительной систем; неврологического статуса. Раздел «карты диады» с информацией по новорожденному включал: пол, антропометрические показатели при рождении, оценка по шкале Апгар, течение раннего неонатального периода, показатели лабораторных и инструментальных исследований, сведения о вакцинации и профилактике геморрагической болезни новорождённых, вид

вскармливания, проводимые лечебные мероприятия. Для оценки физического развития плода и новорождённого применялась шкала Intergrowth-21st. [71]. Методика измерения постнатальных антропометрических данных и их интерпретация соответствовала стандартным требованиям [18, 71].

2.3.2 Методы оценки рациона питания и обеспеченности витаминно-минеральными препаратами во время беременности

Оценка дотации холекальциферола, а также потребление кальция и витамина D с пищевыми продуктами проводилась с помощью анкетирования. Опросник адаптирован в соответствии с FFQ (Food Frequency questionnaire), международно признанного инструмента оценки качества питания [54]. На втором этапе исследования помимо анкетирования, проводилась оценка нутритивного статуса с помощью программного обеспечения (ПО) «Нутритест 5,0 Prof» («Индивидуальная диета 5,0»).

Анкета содержала вопросы по частоте потребления рыбы и рыбных продуктов (как источников витамина D) и по среднему количеству потребляемых порций молочных продуктов в сутки (источник Ca). Расчёт среднесуточного потребления Ca в указанных продуктах осуществлялся на основании данных справочных таблиц химического состава пищевых продуктов, согласно которым среднее количество Ca в одной порции молока или кефира (200 мл) – 220 мг, в порции твердого сыра (30 г) – 210 мг, творога (100 г) – 120 мг, йогурта (125 г) – 150 мг. Суточное потребление кальция состояло из Ca, полученного из молочных продуктов (мг), и дополнительных 350 мг (среднее значение Ca, который человек получает ежедневно из других источников пищи).

Аналогично проанализированы данные по потреблению с пищей витамина D. В соответствии с действующими национальными клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых [36]: порция морской рыбы (100 г) содержит 600 МЕ витамина D, говяжьей печени (100 г) – 30 МЕ, в 1 яйце (яичном желтке) – 20 МЕ, в 1 столовой ложке сметаны

(15 г) – 7,5 МЕ, в 5 г сливочного масла – 2,6 МЕ, в 100 г рыбных консервов – 250 МЕ, в 1 столовой ложке (15 г) рыбьего жира – 500 МЕ.

Полученные данные демонстрировали недостаточное потребление Са и витамина D в рационе питания исследуемых беременных женщин, что согласуется с результатами отечественных и зарубежных исследований (Рисунок 7, 8).

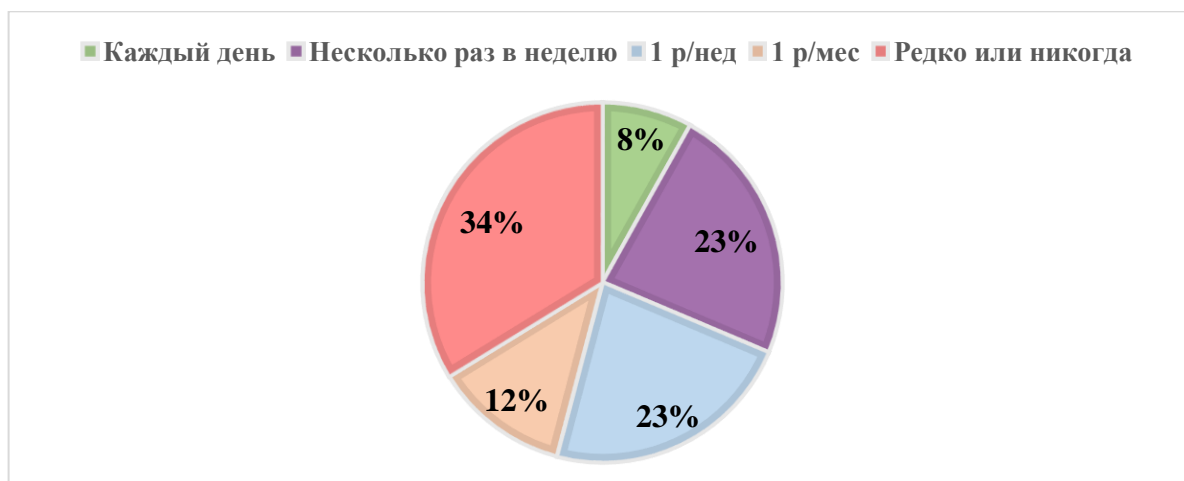


Рисунок 7 – Частота потребления рыбы и рыбных продуктов беременными женщинами

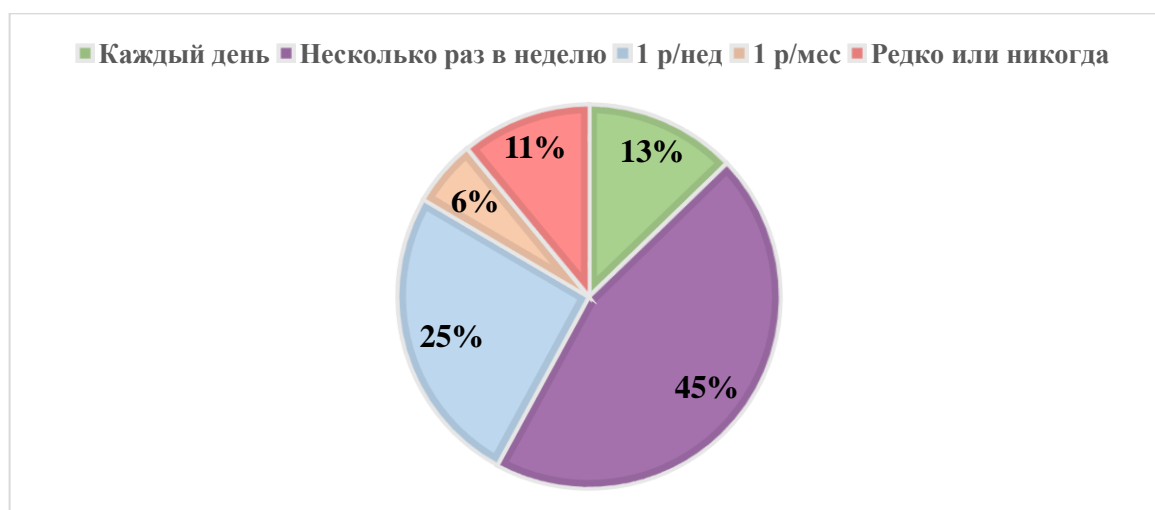


Рисунок 8 – Частота потребления молочных продуктов беременными женщинами

В опросник был добавлен вопрос о приеме во время беременности женщиной витаминно-минеральных комплексов (далее ВМК), содержащих витамин D и Са, с указанием торгового наименования и дозировки.

В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями «Нормальная беременность» (2023 год) и клиническим протоколом, касающимся

«Прегравидарной подготовки» женщины, участвующие в нашем исследовании, показаний для обследования и дотации витамина D на этапе подготовке к беременности и последующего наблюдения в женских консультациях не имели [33, 37]. Однако, ВМК во время беременности принимали лишь 117 (63,2%) женщин, из которых только 13 (11,1%) указали, что дотация витамина D была в дозировке 1000 МЕ и более.

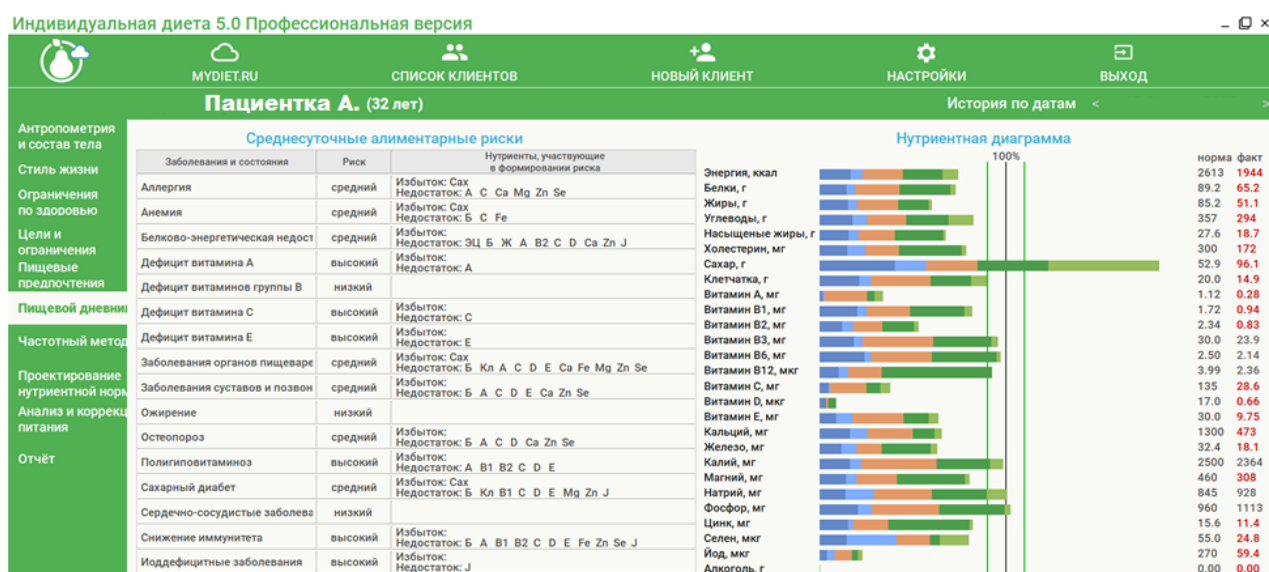


Рисунок 9 – Пример индивидуальной среднесуточной нутриентной диаграммы и таблицы рисков ПО «Нутритест 5,0 Prof» («Индивидуальная диета 5,0»)

Программа «Нутритест 5,0 Prof» («Индивидуальная диета 5,0») используется для количественной оценки питания человека, основываясь на объективных результатах опроса пациента. Женщинам, участвующим в исследовании, было предложено заполнить пищевой дневник (приложение В) за предшествующие 7 дней с указанием веса порций блюд по всем приемам пищи: завтрак, утренний перекус, обед, обеденный перекус, ужин, вечерний перекус. После чего все данные о суточном рационе женщины вносились в профиль пациента в ПО «Нутритест 5,0 Prof» («Индивидуальная диета 5,0») и анализировались. Итогом анализа является создание индивидуальной среднесуточной нутриентной диаграммы и на основании нее таблицы рисков (Рисунок 9). Содержание кальция и витамина D в фактическом рацион женщин сравнивался с рекомендуемыми нормами потребления в период гестации [26].

2.3.3 Методы оценки кальций-фосфорного обмена и активности щелочной фосфатазы в диадах «мать-новорождённый»

Всем участникам исследования после клинического осмотра проводился забор крови: у женщины – венозной, непосредственно в родильном зале в первый период родов, у ребенка – пуповинной, сразу после пересечения пуповины. Кровь отбирали в одноразовые системы с анитикоагулянтом Vacutainer (Bodywin, Китай) и Vacutainer (Bodywin, Китай) с активатором свертывания крови и гелем, центрифугировали 10 минут при 2000 оборотах. Отобранную сыворотку распределяли по пробиркам с идентификационным номером и хранили при температуре +4°C (для анализа показателей кальций-фосфорного обмена) и -20 °C (для анализа уровня кальцидиола) до отправки в лабораторию. Количественное определение 25(OH)D и показателей кальций-фосфорного обмена проводилось в лаборатории ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России.

Обеспеченность организма витамином D оценивалась по уровню кальцидиола в сыворотке крови. Количественное определение 25(OH)D проведено методом иммуноферментного анализа (ELISA, DRG Instruments GmbH, Германия). За критерии обеспеченности витамином D принимались следующие концентрации 25(OH)D сыворотки крови [28, 52]:

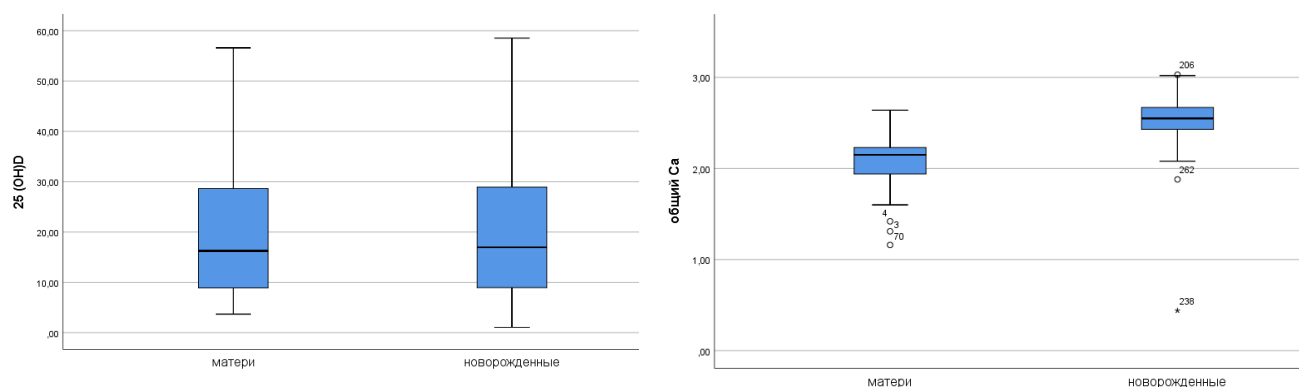
- <10 нг/мл (<25 нмоль/л) – выраженный дефицит витамина D;
- 10 – 19,99 нг/мл (25–49 нмоль/л) – дефицит витамина D;
- 20 – 29,99 нг/мл (50–74 нмоль/л) – недостаточность витамина D;
- ≥30 нг/мл (≥75 нмоль/л) – адекватный уровень витамина D;
- >100 нг/л (>250 нмоль/л) – уровень с возможным проявлением токсичности.

Колориметрическим фотометрическим методом Арсеназо-111 на анализаторе «AU 480» (Beckman coulter, США) проводилось количественное определение уровня общего кальция в сыворотке венозной крови. Нормальные значения у женщин расценены при показателях в пределах 2,15 - 2,50 ммоль/л; у новорождённых – при уровне 2,05 - 2,8 ммоль/л из пуповинной крови [20].

Определение уровня фосфора (далее Р) в сыворотке венозной крови определяли колориметрическим фотометрическим методом с фосфомолибдатом аммония в УФ-диапазоне на анализаторе «AU 480» (Beckman coulter, США). За критерии содержания фосфора в сыворотке крови в норме принимали 0,81-1,48 ммоль/л у женщин, для новорождённых из пуповинной крови - 1,2-2,6 ммоль/л [20, 40].

Определение активности щелочной фосфатазы (далее ЩФ) в сыворотке венозной крови проводилось при помощи кинетического колориметрического метода IFCC на автоматическом анализаторе. Критериями активности ЩФ в сыворотке крови были приняты следующие показатели: у беременных женщин - 70-260 ЕД/л, для новорождённых – 35-250 ЕД/л [20, 40].

Результаты обеспеченности Са, Р и ЩФ также интерпретировали в соответствии с референсными значениями прилагаемых к аппаратам тест-систем (Рисунок 10).



А

Б

Рисунок 10 – Показатели кальцидиола (А), общего кальция (Б), неорганического фосфора (В), активности щелочной фосфатазы (Г) в исследуемых диадах «мать-новорождённый»

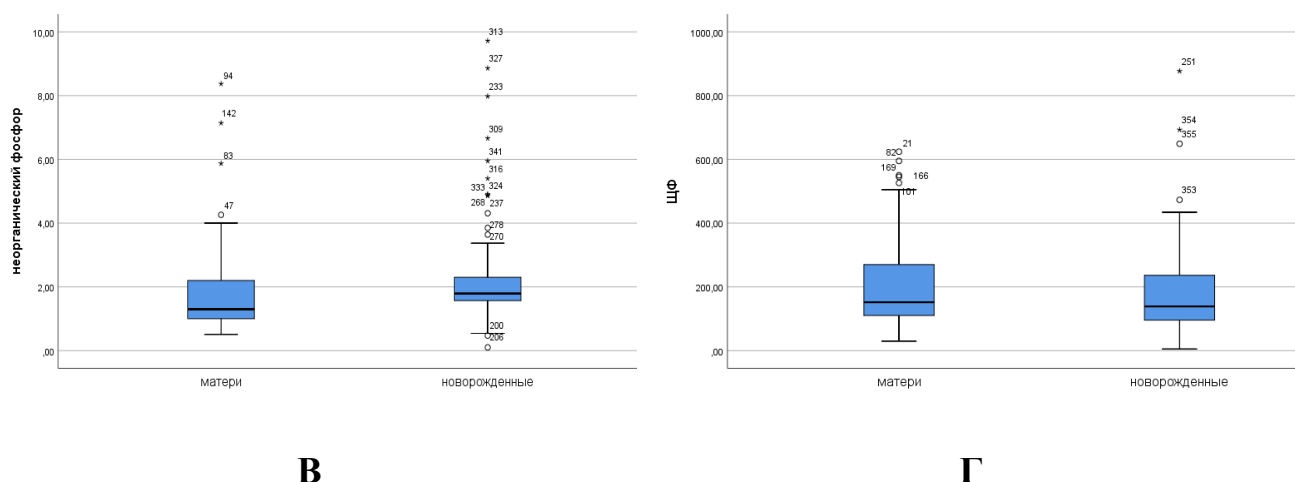


Рисунок 10 (продолжение) – Показатели кальцидиола (А), общего кальция (Б), неорганического фосфора (В), активности щелочной фосфатазы (Г) в исследуемых диадах «мать-новорождённый»

Суммарный объём проведённых исследований представлен в Таблице 1.

Таблица 1 – Общий объём проведённых исследований

Проведенное исследование	Количество
Сбор анамнеза	185
Анкетирование беременных женщин	185
Анализ пищевого дневника	50
Определение концентрации 25(ОН)D	370
Определение концентрации общего кальция	370
Определение концентрации фосфора	370
Определение концентрации щелочной фосфатазы	370
Определение полиморфизма рецепторов витамина D	300
Итого	2200

В работе осуществлён анализ результатов общего анализа крови, биохимического анализа, коагулограммы, которые проводились части обследуемых диад согласно общепринятым показаниям и методам лабораторной диагностики на базе ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (г. Тюмень) и ГБУЗ ТО «Родильный дом №2» г. Тюмень.

2.3.4 Генетическое обследование диад «мать-новорождённый»

Генотипирование проводилось в рамках 2 этапа обследования диад «мать-новорождённый» на базе Лаборатории геномики, протеомики и метаболомики Университетского научно-исследовательского института медицинских биотехнологий и биомедицины ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России (директор научно-исследовательского института медицинских биотехнологий и биомедицины, к.м.н. Марков А. А.).

В генетическом обследовании принимали участие 100 пациентов (50 профиля в возрасте 18-49 лет женского пола и 50 профилей их новорождённых детей).

Забор биоматериала объемом 5 мл производился в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА). Выделение ДНК проводилось с помощью наборов QIAamp DNA Blood Mini Kit для выделения ДНК из крови в микробиологическом боксе безопасности БМБ-II Ламинар-С-1,2 с использованием термостата TDB-120, микроцентрифуги-вортекс «Microspin», высокоскоростной мини-центрифуги «Microspin 12». Полимеразная цепная реакция (далее ПЦР) проводилась с помощью набора реагентов для определения полиморфизмов гена рецептора витамина Д (компания ТестГен, Россия) используя ПЦР Бокс для стерильных работ UVT-S-AR, микроцентрифугу-вортекс «Microspin», центрифугу лабораторную с охлаждением и с ротором MPW-150R, термоциклер для амплификации нуклеиновых кислот 1000, в комплекте с модулем реакционным оптическим, CFX 96 (Bio-Rad, США).

Для определения нуклеотидных замен проводили гидролиз амплифицируемых фрагментов соответствующей эндонуклеазой рестрикции (BsmI) или аллель-специфичной ПЦР в режиме «реального времени» (TaqI, FokI). Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови методом высаливания и амплифицировали с помощью следующих прямых и обратных праймеров:

1) вариант *VDR* - BsmI 5'CAACCAAGACTACAAGTACCGCGTCAGTGA 3' и 5'AACCAGCGGGAAGAGGTCAAGGG 3' с температурой отжига 65 °C и расщеплением BsmI. Наличие сайта рестрикции обозначается как «b», а отсутствие

рестрикции обозначается как «В». Гомозиготный генотип ВВ (GG) давал 1 фрагмент длиной 825 полинуклеотидных нуклеотидов (далее п.н.). Гетерозиготный генотип Вb (GA) три фрагмента: 825 п.н., 650 п.н. и 175 п.н.. У гомозиготного генотипа bb (AA) определялись 650 п.н. и 175 п.н.

2) вариант *VDR* - FokI: 5'-AGCTGGCCCTGGCACTGACTCTGCTCT-3' и 5'-ATGGAAACACSTTGCTTCTTCTCCCTC-3'. Неразрезанный фрагмент (265 п.н.) указывал на наличие аллеля F, а появление двух фрагментов (196 п.н. и 69 п.н.) указывало на наличие аллеля f. Гомозиготный генотип FF давал один фрагмент длиной 265 п.н., гомозиготный генотип ff давал два фрагмента длиной 196 п.н. и 69 п.н., а гетерозиготный генотип Ff давал три фрагмента длиной 265, 196 и 69 п.н. Наличие сайта рестрикции обозначали как «f», а отсутствие рестрикции - как «F».

3) вариант *VDR* - TaqI: 5'-CAGAGCATGGACAGGGAGCAAG-3' и 5'-CGGCAGCGGATGTACGTCTGCAG-3. Наличие одного фрагмента (245 п. н.) и неразрезанного фрагмента (495 п.н.) указывало на наличие аллеля T, а наличие трёх фрагментов (290 п.н., 245 п.н. и 205 п.н.) указывало на наличие аллеля t. Гомозиготный генотип TT дал две полосы на 495 и 245 пар оснований, гомозиготный генотип tt дал три полосы на 290, 245 и 205 пар оснований, а гетерозиготный генотип Tt дал четыре полосы на 495, 290, 245 и 205 пар оснований. Наличие сайта рестрикции обозначается как «t», а отсутствие рестрикции обозначается как «T».

Пластины геля после электрофореза окрашивали раствором бромистого этидия и визуализировали в проходящем ультрафиолетовом свете с использованием ChemiDoc XS+ «BioRad», США.

Таблица 2 – Частота встречаемости генотипов полиморфизмов FokI, BsmI, TaqI гена VDR в обследуемых диадах

Показатель		Женщины, n=50		Новорожденные, n=50		p
		абс.	%	абс.	%	
VDR FokI	FF	23	46,0	29	58,0	$\chi^2=5,174$ p=0,076 df=2
	Ff	18	36,0	19	38,0	
	Ff	9	18,0	2	4,0	
VDR BsmI	BB	28	56,0	29	58,0	$\chi^2=1,414$ p=0,494 df=2
	Bb	17	34,0	19	38,0	
	Bb	5	10,0	2	4,0	
VDR TaqI	TT	23	46,0	29	58,0	$\chi^2=2,992$ p=0,225 df=2
	Tt	19	38,0	18	36,0	
	Tt	8	16,0	3	6,0	

Как следует из Таблицы 2 рисковые аллели генотипов FokI, BsmI, TaqI гена рецептора витамина D (VDR) встречались как у детей, так и матерей.

2.3.5 Статистический анализ

Статистическую обработку данных выполняли с использованием ПО IBM SPSS Statistics 26, используя параметрические и непараметрические методы анализа. Проверка нормальности распределения вариационных рядов с помощью статистики Колмогорова-Смирнова показала не соответствие распределения нормальным условиям. Определялись медиана и межквартильный интервал (25–75 процентиля). Группы попарно сравнивались при помощи U-критерия Манна-Уитни – анализ количественных признаков; критерий Фишера и критерий χ^2 – для качественных признаков. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Метод бинарной логистической регрессии с оценкой отношения шансов (ОШ, OR, odds ratio) при одно- и многофакторном сравнении использовался для определения предикторов недостаточности и дефицита витамина D в диадах «мать-новорожденный». Корреляционная матрица и последующее определение значений

векторной нагрузки использованы для моделирования факторных компонент, оценивали суммарный вес показателя. Для высокой факторной нагрузки использовали метод ортогонального вращения Varimax.

Диагностическую ценность полученных математических моделей оценивали с помощью ROC-кривых и расчетом площади под этой кривой (AUC). За критический уровень значимости для проверки статистической принимаем гипотезы $p < 0,05$ при двустороннем уровне, множественные величины проанализированы попарно с поправкой Бонферрони.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клиническая характеристика обследованных диад «мать-новорождённый»

В ретроспективный анализ включены данные 185 женщин и 185 их новорождённых детей. Сравнительный анализ клинико-анамнестических характеристик обследуемых женщин проводился в зависимости от обеспеченности кальцидиолом, при этом «контрольной группой» выступали 43 женщины, имеющие адекватную обеспеченность витамином D (Таблица 3). Медиана возраста матерей составила 30 (25; 34) лет. Первобеременными были 28,1% (n=52) женщин, 6,5% (n=12) – повторно беременными первородящими и 65,4% (n=121) – повторно беременными и повторнородящими, при этом вторые роды были в 58,7% (n=71) случаев, третьи – в 32,2% (n=39), четвертые – в 5,8% (n=7), пятые – 2,5% (n= 3) и в 0,8% случае (n=1) – шестые. Преобладал вагинальный путь родоразрешения – 61,1% (n=113) случаях.

Женщины с адекватным уровнем витамина D были старше (p=0,008) и чаще имели гестационный сахарный диабет (p=0,002) и гипотиреоз (p=0,033), в то время как женщины с низкой обеспеченностью кальцидиолом ($25(\text{OH})\text{D} \leq 29,99$ нг/мл) имели выше паритет родов (p=0,048).

Сочетанный дефицит двух микронутриентов (витамина D и железа) был выявлен у 63,4% (n=90) женщин, в то время как дефицит трех микронутриентов (витамина D, железа, йод) имели 12,0% (n=17). Полученные данные подчеркивают проблему «скрытого микронутриентного голода» среди беременных женщин Тюменского региона.

Таблица 3 – Клиническая характеристика обследуемых женщин

Показатель	Все женщины, n=185		Группа «≥30 нг/мл», n=43		Группа «≤29,99 нг/мл», n=142		Группа «20-29,99 нг/мл», n=37		Группа «10-19,99 нг/мл», n=44		Группа «≤9,99 нг/мл», n=61		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Медиана возраста материей, лет	30,0 (25,0; 34,0)		32,0 (26,0; 35,0)		29,0 (25,0; 34,0)		30,0 (26,0; 35,0)		29,0 (26,0; 34,0)		27,0 (23,5;32,0)		0,008**
Городское/ сельское население	136:49, 73,5: 26,5%		36:7, 83,7: 16,3%		98:42 69,0: 29,6%		28:9, 75,7: 24,3%		29:15, 65,9: 34,1%		43:18, 70,5: 29,5%		0,076*
Порядковый номер беременности	2 (1; 3)		2 (1; 3)		2 (1; 4)		2 (1; 4)		3 (2; 4)		2 (1; 3)		0,752*
Порядковый номер родов	2 (1; 3)		2 (1; 2)		2 (1; 3)		2 (1; 3)		2 (1; 3)		2 (1; 2)		0,048*
Вагинальные/оперативные роды	115:70, 62,2: 37,8%		27:16, 62,8: 37,2%		88:54, 62,0: 38,0%		18:19, 48,6: 51,4%		29:15, 65,9: 34,1%		41:20, 67,2: 32,8%		0,923*
Никотиновая зависимость	15 8,1		2 4,7		13 9,2		4 10,8		4 9,1		5 8,2		0,435*
Анемия	116 62,7		26 60,5		90 63,4		19 51,4		29 65,9		42 68,9		0,427
Ожирение	34 18,4		9 20,9		25 17,6		8 21,6		9 20,5		8 13,1		0,603
Гестационный сахарный диабет	37 20,0		16 37,2		21 14,8		6 16,2		6 13,6		9 14,8		0,002* 0,018**
Гипотиреоз	28 15,1		11 25,6		17 12,0		5 13,5		4 9,1		8 13,1		0,033*
Осложненный акушерский анамнез	88 47,6		20 46,5		68 47,9		20 54,1		23 52,3		25 41,0		0,718*
Дисфункция плаценты	24 13,0		3 7,0		21 14,8		4 10,8		8 18,2		9 14,8		0,183*
Гестозы	50 27,0		9 20,9		41 28,9		6 16,2		12 27,3		23 37,7		1,000*
Генитальные воспалительные процессы	63 34,1		14 32,6		49 34,5		13 35,1		18 40,9		18 29,5		0,744*

Примечание: * p<0,05 для критерия Манна-Уитни при межгрупповом сравнении «≥30 нг/мл» и «≤29,99 нг/мл»; **p<0,05 для критерия Крускала-Уоллеса при межгрупповом сравнении «≥30 нг/мл», «≤29,99 нг/мл», «10-19,99 нг/мл» и «≤9,99 нг/мл»;

На 1 этапе исследования 135 диад «мать-новорождённый» также были разделены на 2 группы: 67 (49,6%) диады, в которых матери на момент родов имели подтвержденный диагноз НКВИ COVID-19 и 68 (50,4%) условно здоровых диад (Таблица 4).

Таблица 4 – Клиническая характеристика обследуемых женщин с учётом статуса по COVID-19

Показатель	Группа «COVID-19 +», n=67		Группа «COVID-19 – », n=68		p*
	абс.	%	абс.	%	
Медиана возраста материей, лет	31,0 (26,0; 35,0)		28,5 (4,0; 33,0)		0,034
Городское/ сельское население	48:19 71,2:28,8%		50:18 73,5:26,5%		0,806
Порядковый номер беременности	2 (2; 3)		2 (1; 4)		0,871
Порядковый номер родов	2 (1; 3)		2 (1; 3)		0,645
Вагинальные/оперативные роды	31:36, 46,3:53,7%		53:15, 77,9:22,1		<0,001
Никотиновая зависимость	4	5,9	2	2,9	0,394
Анемия	45	67,2	45	66,2	0,904
Ожирение	6	8,9	10	14,7	0,302
Гестационный сахарный диабет	13	19,4	8	11,8	0,221
Гипотиреоз	14	20,9	11	16,2	0,481
Осложненный акушерский анамнез	43	64,2	23	33,8	<0,001
Дисфункция плаценты	12	18,2	10	14,7	0,615
Гестозы	21	31,3	29	42,6	0,174
Генитальные воспалительные процессы	27	40,3	30	44,1	0,654

Примечание: * p<0,005 для критерия Манна-Уитни при межгрупповом сравнении

Женщины из группы «COVID-19 +», достоверно чаще имели более старший возраст (p=0,034), осложненный акушерский анамнез (p<0,001). Также отмечались статистически значимые различия по виду родоразрешения: в группе «COVID-19 +» преобладали оперативные роды путем кесарева сечения (53,7%), а в группе «COVID-19 – » – вагинальные роды (77,9%).

Медиана срока гестации (СГ) новорождённых составила 39,6 (39,0; 40,4) недель. Преобладали девочки – 54,1% (n=100). В удовлетворительном состоянии с оценкой по Апгар 8 и более баллов на первой минуте жизни родилось 81,1% (n=150) ребенка. Анализ клинико-антропометрических показателей детей, в

зависимости от обеспеченности витамином D (Таблица 5), не выявил статистически значимых различий.

Таблица 5 – Клинико-антропометрические показатели новорождённых

Показатель	Все дети, n=185	Группа «≥30 нг/мл», n=45	Группа «≤29,99 нг/мл», n=140	Группа «20-29,99 нг/мл», n=35	Группа «10-19,99 нг/мл», n=46	Группа «≤9,99 нг/мл», n=59	P
Срок гестации, нед	39,6 (39,0; 40,4)	39,5 (38,4; 40,3)	39,6 (39,0; 40,4)	39,6 (39,2; 40,4)	39,4 (38,6; 40,1)	40,0 (39,1; 40,50)	0,378* 0,104**
Пол, абс. (%) мальчики/ девочки	85:100 45,9:54,1%	16:29 35,6:64,4%	69:71 49,3: 50,7%	16:19 45,7:54,3	24:22 52,2:47,8	29:30 49,2:50,8	0,146* 0,483**
Вес при рождении	3530 (3172; 3750)	3421 (3072; 3736)	3530 (3221; 3750)	3540 (3090; 3750)	3520 (3169; 3773)	3533 (3169; 3773)	0,546* 0,944**
Рост	53,0 (51,0; 55,0)	53,0 (51,0; 55,0)	53,0 (52,0; 55,0)	54,0 (52,0; 55,0)	54,0 (51,5; 55,5)	53,0 (51,8; 54,0)	0,527* 0,463**
Окружность головы	35 (34; 36)	35 (34; 36)	35 (34; 36)	35 (34; 36)	35 (34; 36)	35 (34; 36)	0,486* 0,865**
Окружность грудной клетки	34 (33; 35)	34 (32; 35)	35 (34; 35)	34 (33; 35)	34 (33; 35)	34 (33; 35)	0,359* 0,354**
Оценка по шкале Апгар на 1 мин	8,0 (8,0; 8,0)	8,0 (8,0; 8,0)	8,0 (8,0; 8,0)	8,0 (8,0; 8,0)	8,0 (8,0; 8,0)	8,0 (7,8; 8,0)	0,85* 0,253**
Оценка по шкале Апгар на 5 мин	8 (8; 9)	8 (8; 9)	8 (8; 9)	8 (8; 9)	9 (8; 9)	8 (8; 9)	0,795* 0,903**

Примечание: * p<0,05 для критерия Манна-Уитни при межгрупповом сравнении «≥30 нг/мл» и «≤29,99 нг/мл»; **p<0,05 для критерия Крускала-Уоллеса при межгрупповом сравнении «≥30 нг/мл», «≤29,99 нг/мл», «10-19,99 нг/мл» и «≤9,99 нг/мл»;

У новорождённых группы «COVID-19 →» (Таблица 6) статистически значимо отмечались более низкие показатели роста при рождении (p=0,003). Разница в росте новорождённых может быть связана с рядом факторов, отражающих влияние различных условий и характеристик на развитие ребенка, одним из которых является дефицит витамина D. Последующий анализ выявил более низкие показатели обеспеченности витамином D диад «мать-новорождённый» из группы «COVID-19 →».

Таблица 6 – Клинико-антропометрические показатели новорождённых с учётом статуса матери по COVID-19

Показатель	Группа «COVID-19 +», n=67	Группа «COVID-19 –», n=68	p*
Срок гестации, нед	39,3 (38,5; 40,1)	39,8 (39,0; 40,3)	0,150
Половое распределение, мальчики: девочки	33:34 (49,3% : 50,7%)	32:36 (47,1% : 52,9%)	0,799
Вес при рождении	3544,0 (3226,0; 3864,0)	3447,0 (3060,0; 3652,5)	0,182
Рост	54 (52; 55)	53 (51; 53)	0,003
Окружность головы	35 (34; 36)	35 (34; 36)	0,315
Окружность грудной клетки	34 (32; 35)	34 (33; 35)	0,240
Оценка по шкале Апгар на 1 мин	8 (8; 8)	8 (8; 8)	0,591
Оценка по шкале Апгар на 5 мин	8 (8; 9)	8 (8; 9)	0,801

Примечание: * $p < 0,005$ для критерия Манна-Уитни при межгрупповом сравнении

Новорожденные без патологических состояний и врожденных пороков развития (далее ВПР) составили 47,34% (n=107, $p < 0,05$). Врожденные пороки сердца (далее ВПС) отмечались у 14,1% (n=26) исследуемых детей. ВПС чаще было представлено дефектом межпредсердной перегородки – у 7,52% (n=17). Частота ВПР составила 10,8% (n=20), из которых встречались двусторонняя пиелоэктазия у 1,76% (n=4), гидронефроз у 0,88% (n=2), крипторхизм у 1,13% (n=4), гипоспадия у 0,56% (n=2).

Таблица 7 – Особенности течения раннего неонатального периода

Показатель	Все дети, n=185		Группа «≥30 нг/мл», n=45		Группа «≤29,99 нг/мл», n=140		Группа «20-29,99 нг/мл», n=35		Группа «10-19,99 нг/мл», n=46		Группа «≤9,99 нг/мл», n=59		P
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Дыхательные нарушения	17	9,2	5	11,1	12	8,6	2	5,7	4	8,7	6	10,2	0,588* 0,838**
Неонатальная желтуха	107	57,8	32	71,1	75	53,6	21	60,0	23	50,0	31	52,5	0,028* 0,130**
Кефалогематома	8	4,3	1	2,2	7	5,0	1	2,9	2	4,3	4	6,8	0,436* 0,675**
ВПС	26	14,1	3	6,7	23	16,4	7	20,0	7	15,2	9	15,3	0,108* 0,386**
ВПР	20	10,8	4	8,9	16	11,4	7	20,0	4	8,7	5	8,5	0,655* 0,303**
Ишемия головного мозга	21	11,4	5	11,1	16	11,4	5	14,3	5	10,9	6	10,2	0,979* 0,948**
Малый вес к сроку гестации	6	3,2	1	2,2	5	3,6	-	-	2	4,3	3	5,1	0,198* 0,566**
Крупный вес к сроку гестации	16	8,6	6	13,3	10	7,1	5	14,3	5	10,9	-	-	0,199* 0,235**

Примечание: * p<0,05 для критерия Манна-Уитни при межгрупповом сравнении «≥30 нг/мл» и «≤29,99 нг/мл»; **p<0,05 для критерия Крускала-Уоллеса при межгрупповом сравнении «≥30 нг/мл», «≤29,99 нг/мл», «10-19,99 нг/мл» и «≤9,99 нг/мл»;

Сравнительный анализ течения раннего неонатального периода детей, в зависимости от обеспеченности витамином D (Таблица 7), показал, что неонатальная желтуха чаще регистрировалась в группе с адекватным уровнем кальцидиола (p=0,028), по остальным патологическим состояниям статистически значимых различий не было выявлено. Однако, стоит отметить, что крупный вес к сроку гестации не регистрировался в группе детей с выраженным дефицитом витамина D.

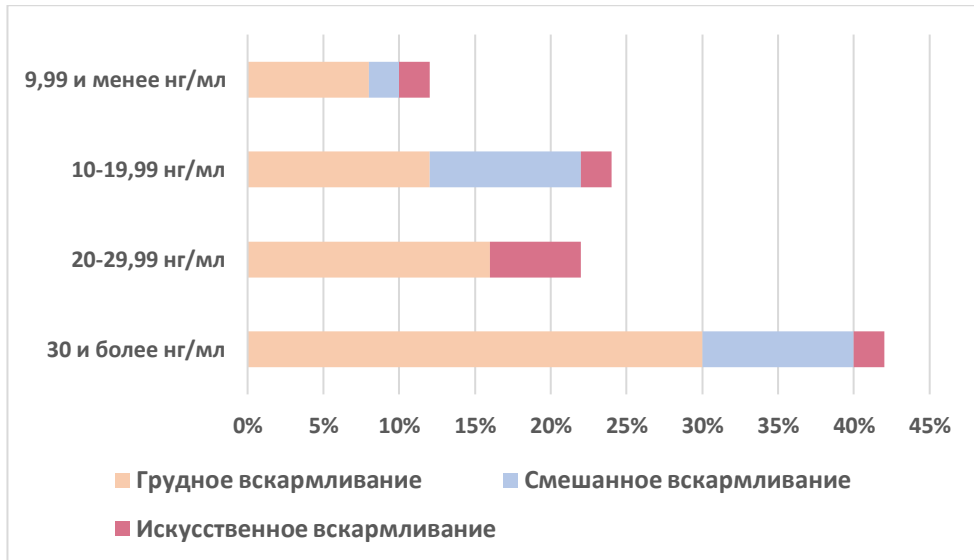
Таблица 8 – Особенности течения раннего неонатального периода у обследуемых новорождённых с учетом статуса матери по COVID-19

Показатель	Группа «COVID-19 +», n=67		Группа «COVID-19 →», n=68		p*
	абс.	%	абс.	%	
Дыхательные нарушения	11	16,4	6	8,8	0,184
Неонатальная желтуха	46	68,7	25	36,8	<0,001
Кефалогематома	3	4,5	4	5,9	0,713
ВПС	1	1,5	2	2,9	0,569
ВПР	1	1,5	2	2,9	0,569
Ишемия головного мозга	1	1,5	2	2,9	0,569
Малый вес к сроку гестации	3	4,5	2	2,9	0,637
Крупный вес к сроку гестации	10	14,9	2	2,9	0,015

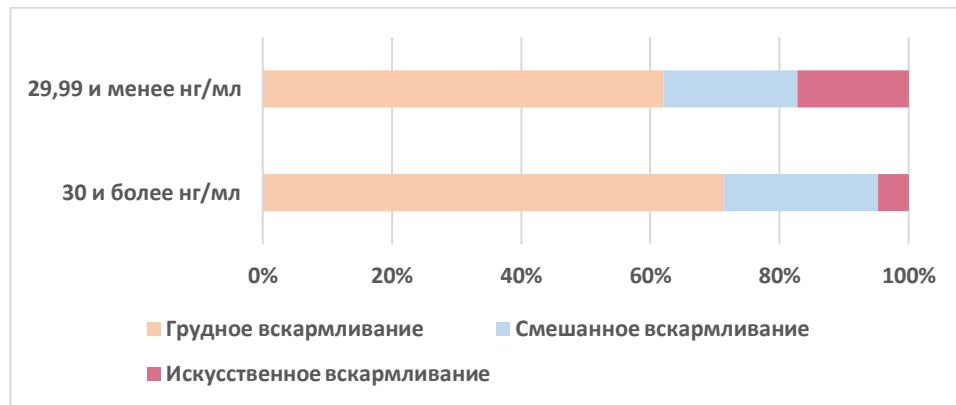
Примечание: * p <0,005 для критерия Манна-Уитни при межгрупповом сравнении

Дети, рожденные от матерей «COVID-19+», чаще имели диагноз крупный вес к сроку гестации (p=0,015), однако статистически значимых различий при сравнении показателей веса при рождении не было выявлено (Таблица 8, p=0,182). Так же статистически значимо чаще отмечалась неонатальная желтуха в группе от COVID-19-положительных матерей. Наши данные согласуются с несколькими исследованиями, подтверждающими связь между неонатальной желтухой и перенесённой матерью НКВИ COVID-19 во время беременности [19].

По характеру вскармливания новорождённых (Рисунок 11) не были выявлены статистически значимые различия между новорожденными ($\chi^2=8,572$, p>0,05). Однако, преобладание грудного вскармливания среди детей с гиповитаминозом D, без своевременной коррекции препаратами витамина D, может способствовать дальнейшему усугублению дефицита кальцидиола, что подтверждается рядом исследований [21, 32].



А



Б

Рисунок 11 – Характер вскармливания новорождённых, в зависимости от обеспеченности кальциферолом: А, Б (укрупненная группа гиповитаминоза D)

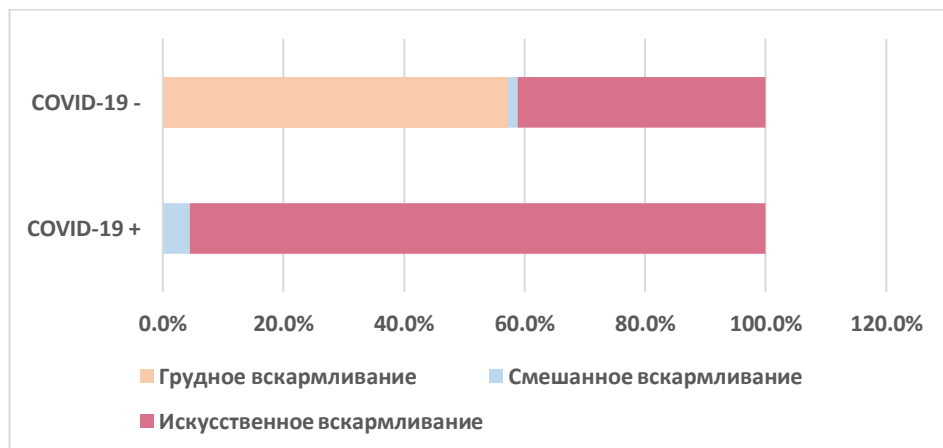


Рисунок 12 – Характер вскармливания новорождённых с учетом статуса матери по COVID-19

Наличие у матери подтвержденной НВКИ и существующие эпидемиологические показания, новорожденные из группы «COVID-19 +» чаще находились на искусственном вскармливании ($\chi^2= 46,173$, $p<0,001$, Рисунок 12).

Обобщая полученные данные, нами не установлено существенных различий в структуре экстрагенитальной и акушерско - гинекологической патологии, сроку гестации, параметров физического развития при рождении и течения раннего неонатального периода в зависимости от статуса витамина D в исследуемых диадах «мать-новорожденный».

Сочетанный дефицит двух микронутриентов (витамина D и железа) был выявлен у 63,4% (n=90) женщин, в то время как дефицит трех микронутриентов (витамина D, железа, йод) имели 12,0% (n=17).

Сочетанное влияние низкой обеспеченности витамином D и новой коронавирусной инфекции COVID-19 отмечалось как у женщин, так и новорожденных. Женщины группы «COVID-19 +» имели более старший возраст ($p=0,034$), осложненный акушерский анамнез ($p<0,001$) и чаще родоразрешались оперативным путем кесарева сечения (53,7%).

У детей, рожденных от матерей «COVID-19 +» чаще отмечалась макросомия (крупный вес к сроку гестации, $p=0,015$), неонатальная желтуха ($p<0,001$), а также они демонстрировали более высокие показатели длины тела ($p=0,003$). Разница в росте новорожденных может быть связана с рядом факторов, отражающих влияние различных условий и характеристик на развитие ребенка, одним из которых является дефицит витамина D. Последующий анализ диад «мать-новорожденный» «COVID-19 –» выявил более низкие показатели обеспеченности витамином D.

3.2 Обеспеченность витамином D диад «мать-новорожденный» в Тюмени и Тюменской области

Исследование статуса витамина D обследованных диад «мать-новорожденный» Тюмени и Тюменской области выявило высокую распространенность гиповитаминоза D у женщин и детей: уровень 25(OH)D более 30 нг/мл имели лишь 23,2% (n=43) женщин и 24,3% (n=45) новорожденных.

Выраженный дефицит отмечался в 1,5 раза чаще: в 34,1% (n=63) и 32,9% (n=61) случаях соответственно (Таблица 9). Медиана кальцидиола в сыворотке крови женщин составила 17,00 (8,90; 28,96) нг/мл, тогда как у новорождённых — 16,30 (8,90; 28,92) нг/мл ($p>0,05$).

Таблица 9 – Количественная характеристика обеспеченности витамином D среди обследуемых диад «мать-новорождённый» (N = 370)

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови	Матери (n=185)			Новорожденные (n=185)		
	абс.	%	Me (Q1; Q3)	абс.	%	Me (Q1; Q3)
Все	185	100	17,00 (8,90; 28,96)	185	100	16,30 (8,90; 28,92)
Норма (> 30 нг/мл)	43	23,2	37,4 (33,9; 47,4)	45	24,3	40,6 (34,8; 45,4)
Недостаточность (20-29,99 нг/мл)	37	20,1	22,2 (20,7; 25,6)	35	18,9	23,5 (21,7; 25,3)
Дефицит (10–19,99 нг/мл)	44	23,8	14,4 (12,2; 16,6)	46	24,9	14,6 (13,4; 17,2)
Выраженный дефицит (менее 10 нг/мл)	61	32,9	7,7 (6,1; 8,9)	59	31,9	7,7 (5,8; 8,9)

Не было выявлено статистически значимых различий между уровнями кальцидиола у матерей и новорождённых ($p>0,05$).

Была отмечена высокая прямая корреляционная связь между уровнем витамина D у матерей и новорождённых ($\rho=0,851$, $p=0,000$, Рисунок 13).

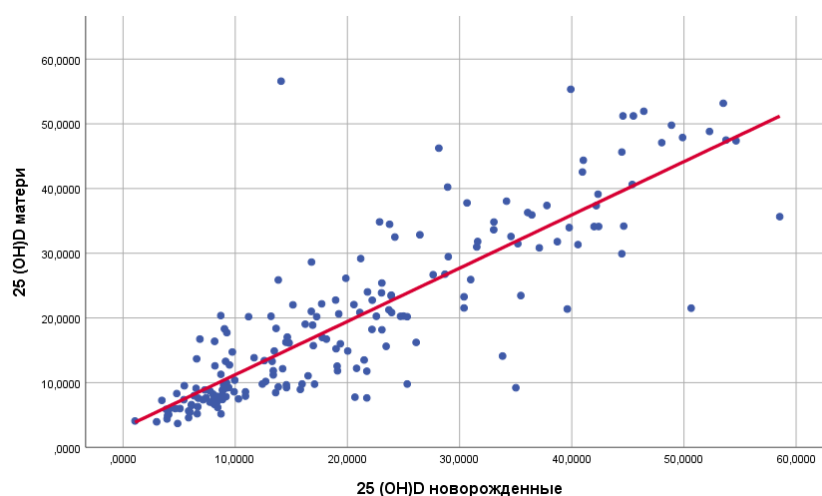


Рисунок 13 – Корреляционная связь между уровнем кальцидиола у матерей и новорождённых

Была изучена обеспеченность витамина D исследуемых женщин в зависимости от возраста: ранний репродуктивный – 18 - 20 лет, средний – 21 - 35 лет, поздний – 36 - 40 лет (Таблица 10).

Таблица 10 – Распределение матерей по уровню 25(OH)D и возрасту

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови	Возраст исследуемых женщин, полных лет								
	18-20 n=8			21-35, n=145			36-40 n=32		
	абс.	%	Me (Q1; Q3)	абс.	%	Me (Q1; Q3)	абс.	%	Me (Q1; Q3)
Все	8	4,3	9,50 (8,35;18,29),	145	78,4	15,65 (8,80; 26,74)	32	17,3	21,50 (11,28; 31,47)
Норма (> 30 нг/мл)	1	12,5	31,0	32	22,1	37,6 (34,1; 46,9)	10	31,2	36,9 (31,4; 52,3)
Недостаточность (20-29,99 нг/мл)	1	12,5	23,3	28	19,3	22,1 (20,5; 25,9)	8	25,0	22,5 (20,8; 23,3)
Дефицит (10–19,99 нг/мл)	1	12,5	13,3	35	23,4	14,1 (12,2; 16,7)	7	21,9	16,1 (11,3; 18,3)
Выраженный дефицит (менее 10 нг/мл)	5	62,5	8,9 (7,0; 9,5)	49	33,8	7,8 (6,4; 8,9)	6	18,8	5,8 (4,1; 8,0)

Статистически значимых различий не выявлено ($\chi^2=6,672$, $p>0,05$). Прослеживается положительная динамика обеспеченности витамином D у женщин более старшего возраста, что подтверждается наличием слабой, но статистически значимой прямой корреляционной связи ($\rho=0,223$; $p=0,002$, Рисунок 14).

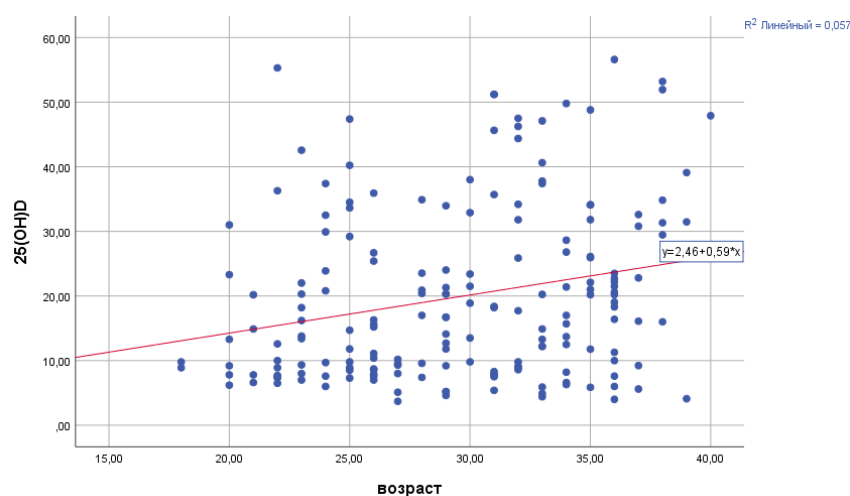


Рисунок 14 – Корреляционная связь между уровнем кальцидиола и возрастом у женщин

Сопоставление медиан уровня 25(OH)D женщин в сыворотке крови в различных возрастных группах выявило наименьшие показатели у женщин раннего репродуктивного возраста (18-20 лет, $p=0,088$, Рисунок 15).

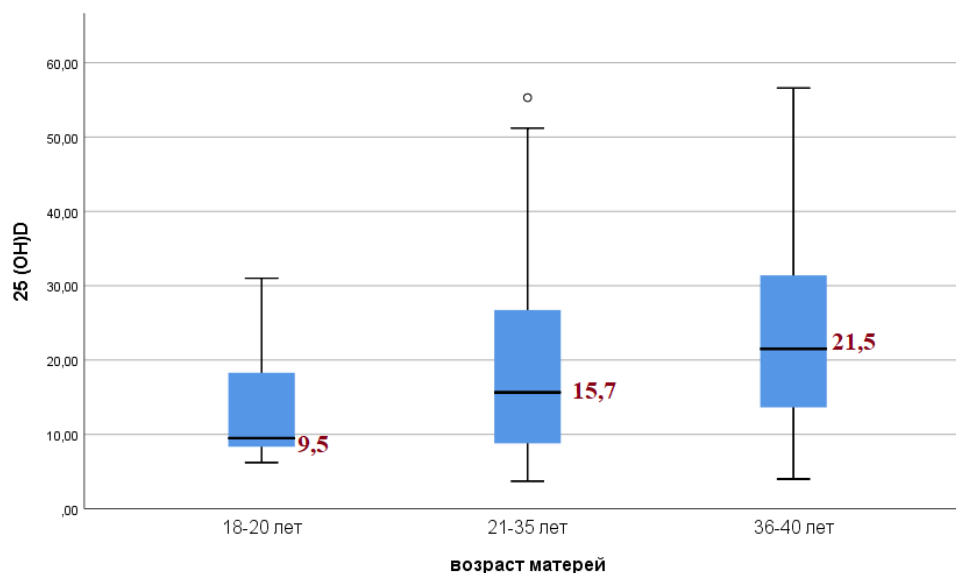


Рисунок 15 – Уровень 25(OH)D матерей в зависимости от возраста

Обеспеченность витамином D исследуемых женщин оценивалась в зависимости от порядкового номера беременности (Таблица 11).

Таблица 11 – Распределение женщин по уровню кальцидиола в зависимости от количества беременностей

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови	Порядковый номер беременности исследуемых женщин							
	Первая, n=54		Вторая, n=55		Третья, n=34		Четвертая и более, n=42	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Норма (> 30 нг/мл)	16	29,6	13	23,6	7	20,6	7	16,7
Недостаточность (20-29,99 нг/мл)	12	22,2	12	21,8	2	5,9	11	26,2
Дефицит (10-19,99 нг/мл)	9	16,7	10	18,2	12	35,3	13	30,9
Выраженный дефицит (менее 10 нг/мл)	17	31,5	20	36,4	13	38,2	11	26,2

Связь между содержанием витамина D у матерей и порядковым номером беременности статистически не значима ($\chi^2=12,030$, $p>0,05$).

У обследованных женщин медианы 25(ОН)D в зависимости от порядкового номера беременности составляли 20,30 (9,23; 33,35) нг/мл у первобеременных; 16,73 (7,95; 27,94) нг/мл – при второй беременности; при третьей – 13,45 (8,48; 21,28) нг/мл, при четвертой и более – 16,55 (9,80; 24,08) нг/мл. Различия статистически не значимы ($p=0,322$). Сравнение медиан уровня 25(ОН)D женщин в сыворотке крови в зависимости от количества беременностей выявило, что при третьей беременности наблюдаются более низкие показатели исследуемого метаболита (Рисунок 16).

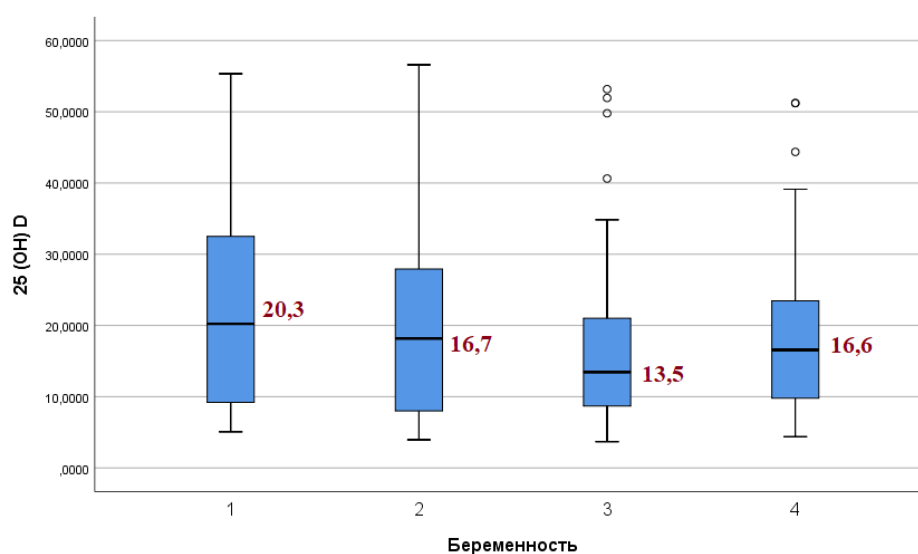


Рисунок 16 – Уровень 25(ОН)D матерей в зависимости от порядкового номера беременности

Таким образом, адекватный статус витамина D чаще встречался у первобеременных женщин.

Проводился анализ обеспеченности витамина D исследуемых женщин в зависимости от паритета родов (Таблица 12).

Связь между содержанием витамина D у матерей и паритетом родов статистически не значима: критерий $\chi^2=11,153$, $p>0,05$. Однако, адекватный статус витамина D чаще встречался у первородящих женщин.

Таблица 12 – Распределение матерей по уровню 25(ОН)D и паритету родов

Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови	Паритет родов исследуемых женщин							
	Первые, n=64		Вторые, n=69		Третьи, n=40		Четвертые и более, n=12	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Норма (> 30 нг/мл)	20	31,3	15	21,7	8	20,0	2	16,7
Недостаточность (20-29,99 нг/мл)	14	21,9	12	17,4	9	22,5	2	16,7
Дефицит (10–19,99 нг/мл)	11	17,2	14	20,3	15	37,5	3	25,0
Выраженный дефицит (менее 10 нг/мл)	19	29,6	28	40,6	8	20,0	5	41,6

Медианы 25(ОН)D у обследованных женщин в зависимости от паритета родов составили: 20,23 (9,31; 33,72) нг/мл – при первых родах; 16,01 (8,00; 26,40) нг/мл – при вторых; при третьих – 17,04 (11,28; 25,87) нг/мл, при четвертых и более – 12,74 (9,23; 20,19) нг/мл, различия статистически не значимы ($p=0,081$). При вторых и более родах отмечена тенденция к более низким концентрациям 25(ОН)D в сыворотке крови женщин, самые низкие показатели были при четвертых и более родах (Рисунок 17).

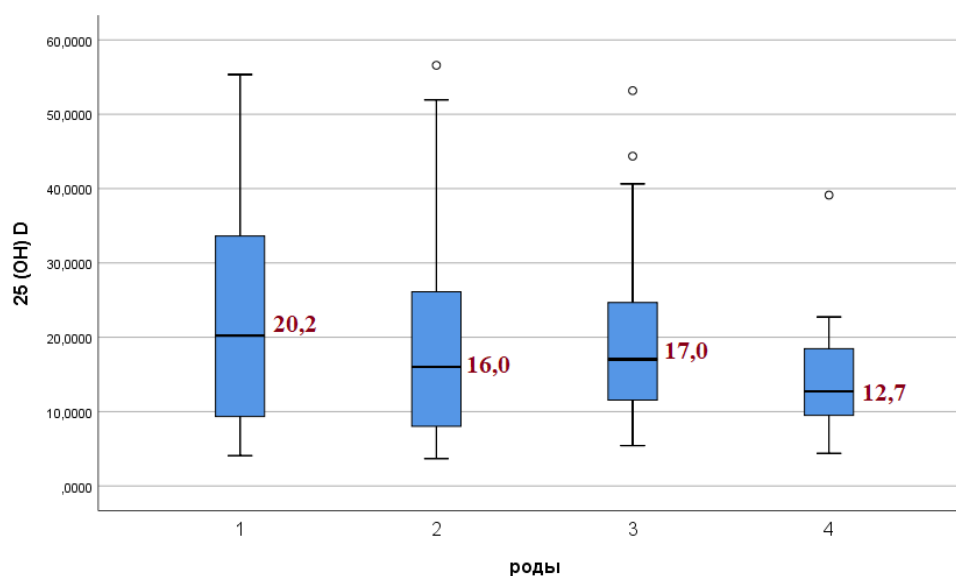


Рисунок 17 – Уровень 25(ОН)D матерей в зависимости от паритета родов

Содержание кальцидиола в сыворотке крови женщин было также проанализировано в зависимости от месяца родоразрешения и забора крови соответственно (Рисунок 18). В марте отмечалось наиболее низкое содержание 25(ОН)D в сыворотке крови у исследуемых женщин, что позволяет расценивать это как один из факторов риска гиповитаминоза D.

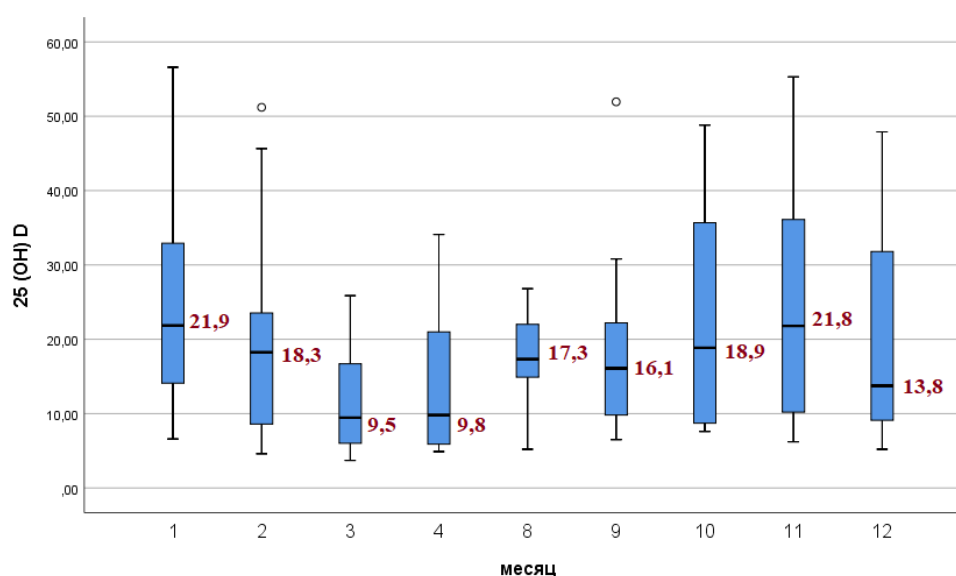


Рисунок 18 – Уровень 25(ОН)D матерей в зависимости от месяца родоразрешения

Сравнительный анализ 25(ОН)D у матерей в зависимости от месяца года родоразрешения показал статистически значимые различия между медианными значениями месяцев (H Крускала-Уоллеса=31,258, $p=0,000$ / критерий $\chi^2=23,520$, $p=0,003$).

Проведен также анализ взаимосвязи статуса витамина D новорождённых детей с возможными факторами риска гиповитаминоза D.

Анализ статуса витамина D в зависимости от пола исследуемых новорождённых не выявил статистически значимых различий ($p>0,05$, Таблица 13). Отмечался несколько больший процент адекватной обеспеченности витамином D среди девочек, составив 28,0%, тогда как среди мальчиков – 18,8%. Среди новорождённых мужского пола чаще встречался дефицит – 28,2% и выраженный дефицит – 34,1%.

Таблица 13 – Уровень 25(OH)D новорождённых в зависимости от пола

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови	Пол новорождённых				p*
	Мужской (n=85)		женский (n=100)		
	абс.	%	абс.	%	
Норма (> 30 нг/мл)	16	18,8	28	28,0	0,145
Недостаточность (20-29,99 нг/мл)	16	18,8	18	18,0	0,886
Дефицит (10–19,99 нг/мл)	24	28,2	23	23,0	0,415
Выраженный дефицит (менее 10 нг/мл)	29	34,1	31	31,0	0,652

Примечание: * $p < 0,001$ для критерия Крускала-Уоллеса при межгрупповом сравнении

Среди новорождённых девочек медиана 25(OH)D составила 19,4 (8,90; 33,06) нг/мл, среди новорождённых мальчиков – 15,2 (8,97; 23,75) нг/мл (Рисунок 19). Различия статистически не значимы ($p = 0,089$).

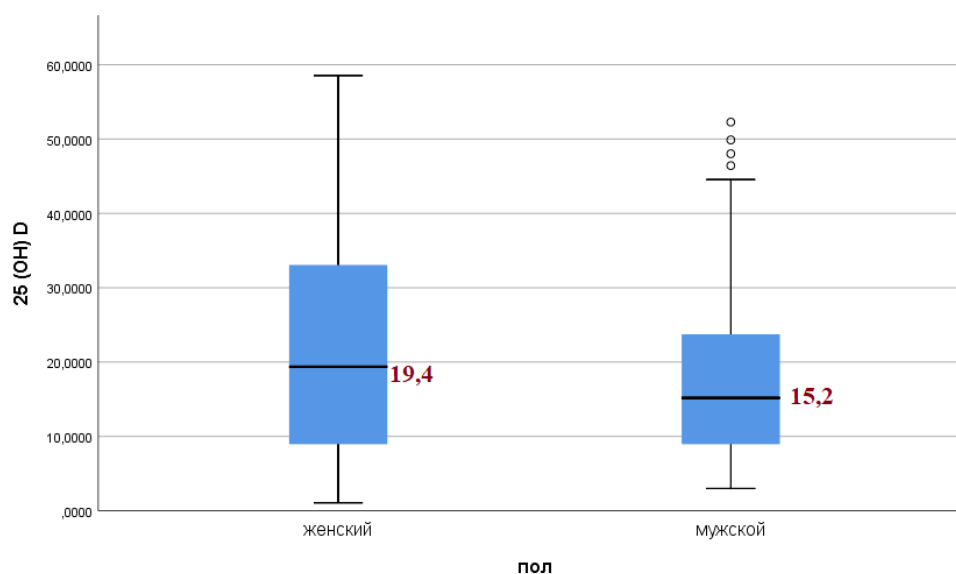


Рисунок 19 – Уровень 25(OH)D у новорождённых в зависимости от пола

Анализ содержания 25(OH)D в сыворотке крови новорождённых в зависимости от месяца рождения и забора пуповинной крови (Рисунок 20) позволил выявить, что наименьшие значения содержания кальцидиола в сыворотке крови у исследуемых новорождённых отмечались в марте, что позволяет

расценивать это как один из факторов риска гиповитаминоза D (H Крускала-Уоллеса=22,611, $p=0,004$ / критерий $\chi^2=15,157$, $p=0,056$).

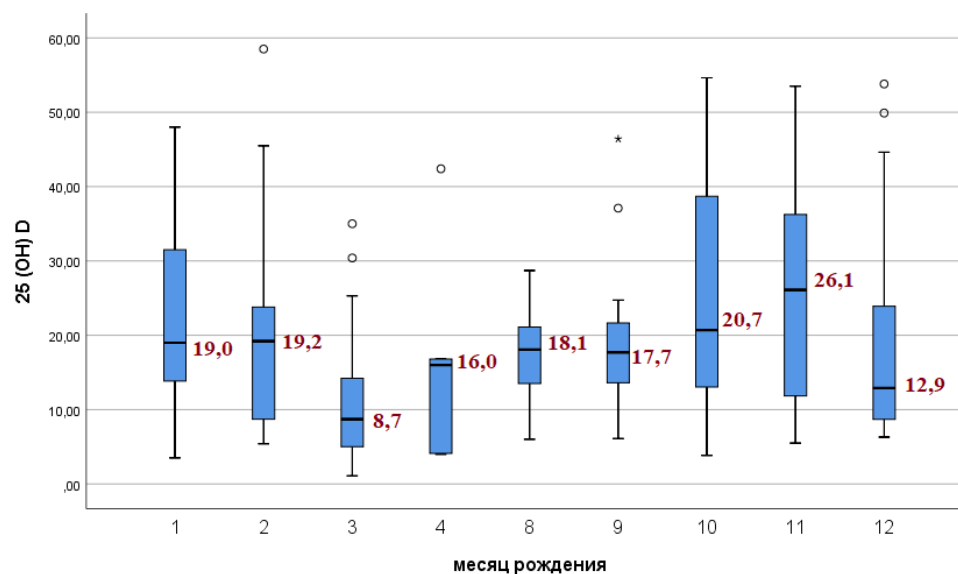


Рисунок 20 – Уровень 25(OH)D у новорождённых в зависимости от месяца рождения

Проводился анализ содержания 25(OH)D в сыворотке крови новорождённых в зависимости от возраста матери (Таблица 14), который показал, что у детей от матерей позднего репродуктивного возраста (36-40 лет) выраженный дефицит отмечался с наиболее низкими концентрациями, хотя статистически значимых различий не было получено ($\chi^2=11,184$, $p>0,05$).

Таблица 14 – Распределение новорождённых по уровню кальцидиола и возраста матери

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови	Возраст исследуемых женщин, полных лет								
	18-20, n=8			21-35, n=145			36-40, n=32		
	абс	%	Me (Q1; Q3)	абс	%	Me (Q1; Q3)	абс	%	Me (Q1; Q3)
Норма (> 30 нг/мл)	2	25,0	30,9	32	22,1	40,9 (35,3; 45,2)	11	34,4	40,6 (35,2; 49,9)
Недостаточность (20-29,99 нг/мл)	-	-	-	32	22,1	23,3 (21,7; 24,9)	2	6,3	22,2
Дефицит (10-19,99 нг/мл)	1	12,5	12,4	36	24,8	14,6 (13,2; 16,9)	9	28,1	16,2 (14,3; 19,1)
Выраженный дефицит (менее 10 нг/мл)	5	62,5	8,9 (8,4; 9,2)	45	31,0	7,3 (5,7; 8,8)	9	28,1	6,7 (4,1; 8,9)

У детей от матерей раннего репродуктивного возраста отмечаются более низкие концентрации витамина D (Рисунок 21).

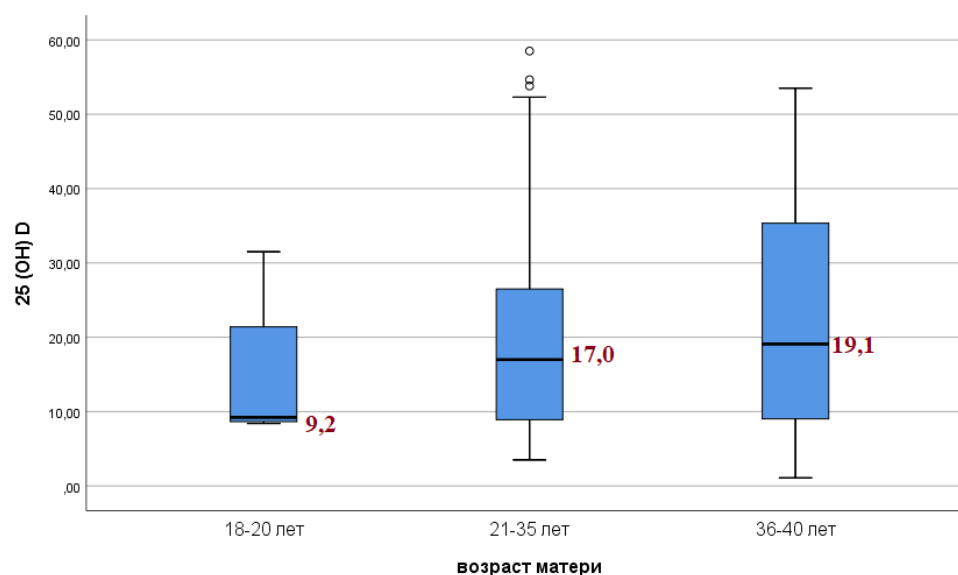


Рисунок 21 – Уровень 25(OH)D у новорождённых в зависимости от возраста матери

Статистически значимых различий между медианными значениями 25(OH)D у новорождённых в зависимости от возраста матери не выявлено (H Крускала-Уоллеса=1,906, $p=0,386$). Однако, и ранний, и поздний репродуктивный возраст матери можно расценивать как фактор риска гиповитаминоза D у новорождённых.

Оценивалось влияние порядкового номера беременности на обеспеченность кальцидиолом исследуемых новорождённых (Таблица 15).

Таблица 15 – Распределение новорождённых по уровню кальцидиола в зависимости от количества беременностей у матери

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови новорождённых	Порядковый номер беременности исследуемых женщин							
	Первая, n=54		Вторая, n=55		Третья, n=34		Четвертая и более, n=42	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Норма (> 30 нг/мл)	18	33,3	13	23,6	7	20,6	7	16,7
Недостаточность (20-29,99 нг/мл)	10	18,5	15	27,3	2	5,9	8	19,0
Дефицит (10-19,99 нг/мл)	9	16,7	9	16,4	11	32,4	17	40,5
Выраженный дефицит (менее 10 нг/мл)	17	31,5	18	32,7	14	41,2	10	23,8

Медианы 25(OH)D у обследованных новорождённых с учетом порядкового номера беременности матери составили 22,19 (9,20; 34,11) нг/мл – при первой беременности; 19,90 (7,90; 27,89) нг/мл – при второй беременности; 12,95 (8,40; 20,83) нг/мл – при третьей; при четвертой и более – 17,50 (10,55; 23,60) нг/мл.

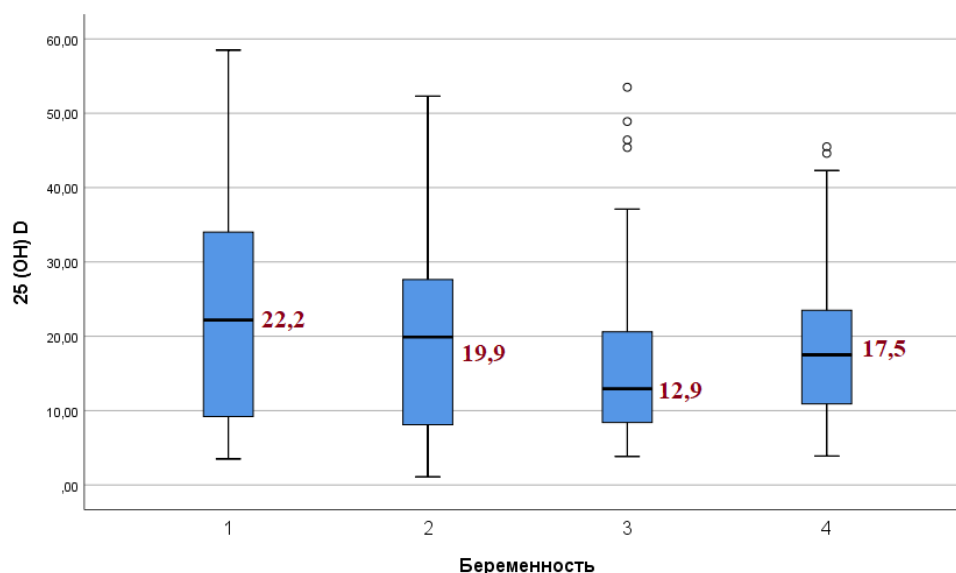


Рисунок 22 – Уровень 25(OH)D сыворотки крови у новорождённых в зависимости от порядкового номера беременности матери

Рождение новорождённого от третьей беременности можно расценивать как фактор риска гиповитаминоза D (Рисунок 22, $p > 0,05$).

Влияние паритета родов матери на обеспеченность витамином D исследуемых новорождённых показало (Таблица 16), что адекватный статус витамина D чаще отмечался у детей, рожденных от первых родов, в то время как выраженный дефицит – у детей от 4-х и более родов.

Связь между содержанием витамина D у исследуемых новорождённых и паритетом родов статистически не значима ($\chi^2 = 10,731$, $p > 0,05$), однако медианы кальцидиола у новорождённых составили 19,10 (9,20; 33,24) нг/мл – при первых родах; 19,00 (8,25; 27,07) нг/мл – при вторых; при третьих – 17,00 (8,90; 23,50) нг/мл; при четвертых и более – 16,00 (9,50; 22,20) нг/мл.

Таблица 16 – Анализ распределения новорождённых по уровню 25(OH)D в зависимости от паритета родов матери

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови	Паритет родов исследуемых женщин							
	Первые роды, n=64		Вторые, n=69		Третьи, n=40		Четвертые и более, n=12	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Норма (> 30 нг/мл)	21	32,8	16	23,2	7	17,5	1	8,3
Недостаточность (20-29,99 нг/мл)	12	18,8	16	23,2	5	12,5	2	16,7
Дефицит (10–19,99 нг/мл)	13	20,3	13	18,8	14	35,0	5	41,7
Выраженный дефицит (менее 10 нг/мл)	18	28,1	24	34,8	14	35,0	4	33,3

Сопоставление медиан уровня 25(OH)D в сыворотке пуповинной крови новорождённых в зависимости от материнского паритета родов (Рисунок 23), показало, что при рождении ребенка от четвертых и более родов отмечаются более низкие показатели исследуемого метаболита, что позволяет рассматривать четвертые и более роды как фактор риска гиповитаминоза D.

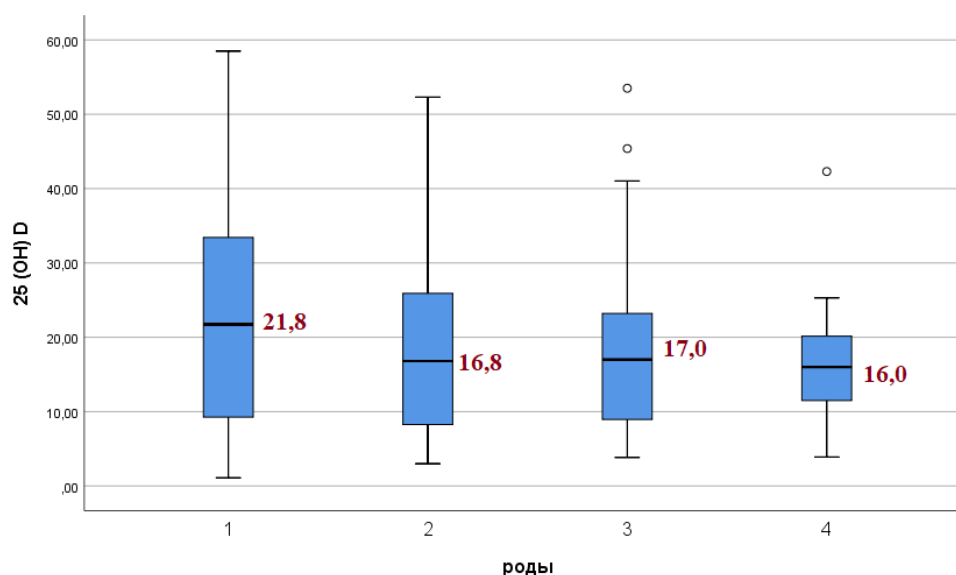


Рисунок 23 – Уровень 25(OH)D новорождённых в зависимости от паритета родов матери

Оценивалось соотношение между антропометрическими показателями при рождении и обеспеченностью витамином D у исследуемых детей.

Анализ содержания кальцидиола в пуповинной крови новорождённых в зависимости от веса при рождении (Рисунок 24) позволил выявить рискованный диапазон веса, при котором отмечались наиболее низкие концентрации 25(OH)D в организме ребенка.

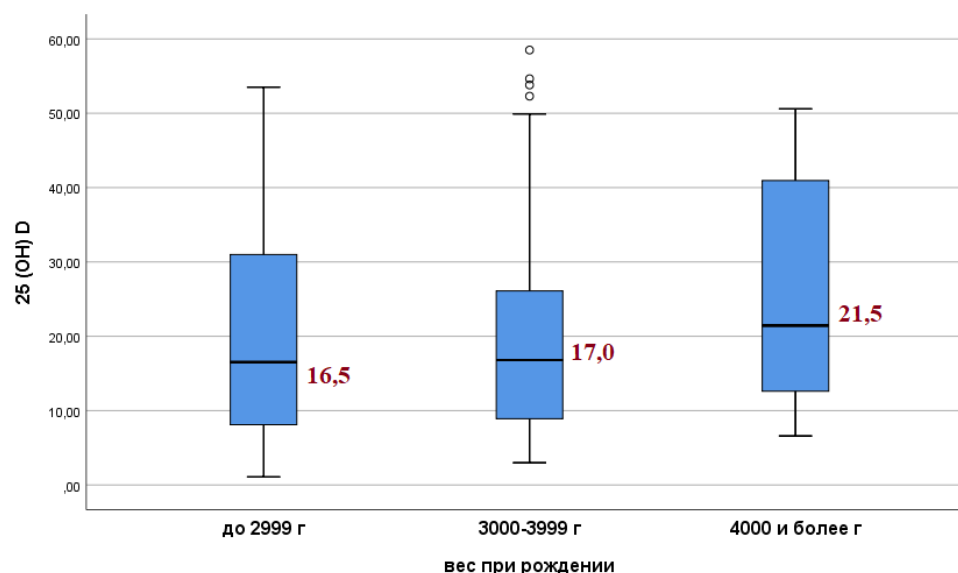


Рисунок 24 – Уровень кальцидиола новорождённых в зависимости от веса при рождении

Статистически значимых различий между медианными значениями 25(OH)D новорождённых с учетом их веса при рождении не выявлено ($N=2,709$, $p=0,258$ / $\chi^2=0,899$, $p=0,638$, Таблица 17).

Таблица 17 – Анализ распределения новорождённых по уровню 25(OH)D в зависимости от веса при рождении

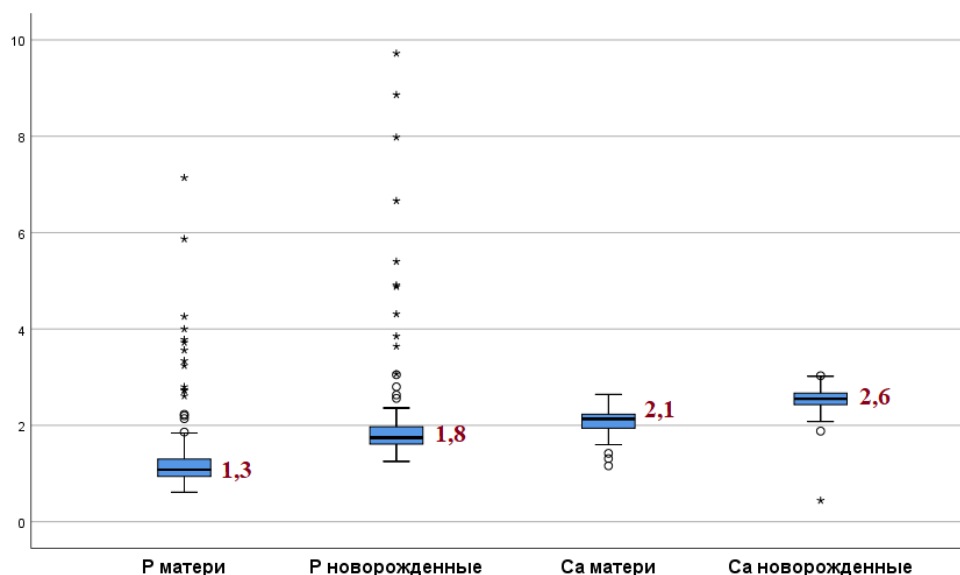
Уровень 25(OH)D в сыворотке крови	Вес новорождённых при рождении, граммы								
	до 2999, n=38			3000-3999, n=125			4000 и более, n=22		
	абс.	%	Me (Q1; Q3)	абс.	%	Me (Q1; Q3)	абс.	%	Me (Q1; Q3)
Норма (> 30 нг/мл)	10	26,3	43,4 (40,0; 46,1)	26	20,8	37,1 (33,6; 45,1)	9	40,9	41,9 (37,5; 47,1)
Недостаточность (20-29,99 нг/мл)	7	18,4	23,1 (21,2; 24,2)	26	20,8	23,3 (21,8; 25,5)	2	9,1	23,7
Дефицит (10-19,99 нг/мл)	9	23,7	14,6 (13,9; 16,5)	31	24,8	14,6 (13,2; 17,3)	6	27,3	15,2 (12,7; 19,1)
Выраженный дефицит (менее 10 нг/мл)	12	31,6	6,7 (4,1; 8,0)	42	33,6	8,2 (5,8; 8,9)	5	22,7	7,4 (6,7; 8,9)

Однако при весе более 4000 г чаще отмечались более высокие концентрации кальцидиола в сыворотке пуповинной крови у исследуемых новорождённых (Таблица 17). Не прослеживались корреляционные зависимости между уровнем 25(ОН)D и антропометрическими показателями при рождении у новорождённых детей: весом, ростом, окружностью головы и окружностью грудной клетки. Так же не было отмечено корреляционной связи между уровнем кальцидиола и сроком гестации.

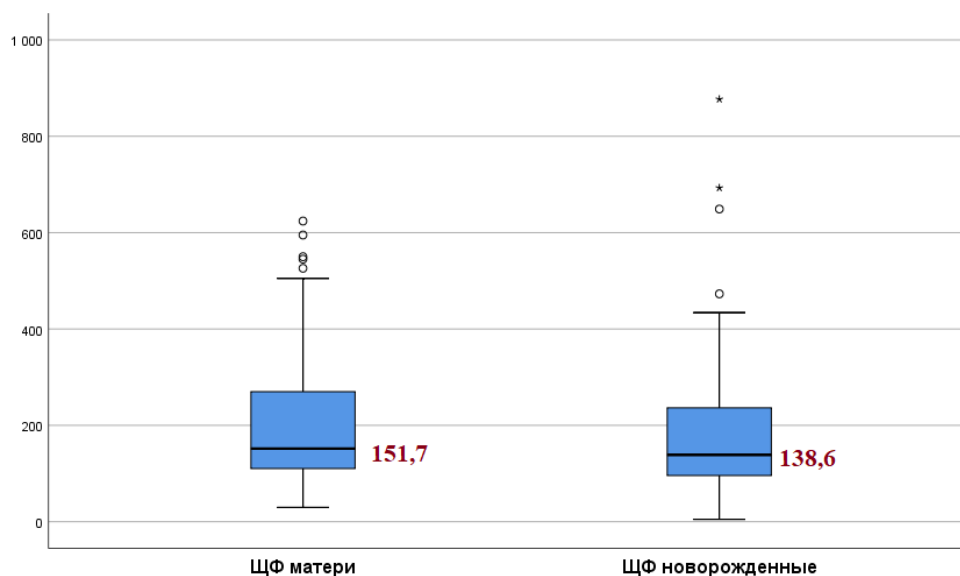
Таким образом, низкая обеспеченность выявлена у 142 из 185 матерей (76,8%) и у 140 из 185 новорождённых (75,7%). Преобладание глубокого дефицита и наиболее низких значений дефицита витамина D как у матерей, так и новорождённых, наблюдались чаще при материнском возрасте 18–20 лет, при третьих и более беременностях, четвертых и более родах, при родоразрешении в марте.

3.3 Параметры кальций-фосфорного обмена и активность щелочной фосфатазы в диадах «мать-новорождённый»

Исходя из роли витамина D в поддержании кальций-фосфорного обмена, в исследуемых диадах «мать-новорождённый» были проанализированы показатели содержания неорганического фосфора, общего кальция и активности щелочной фосфатазы в зависимости от обеспеченности кальцидиолом. В отличие от уровня 25(ОН)D показатели кальций-фосфорного обмена у большинства исследуемых диад «мать-новорождённый» варьировали в референсных значениях (Рисунок 25).



А



Б

Рисунок 25 – Показатели фосфора и общего кальция (А), активности щелочной фосфатазы (Б) в диадах «мать-новорождённый»

Исследование обеспеченности кальцием (Са) в исследуемых диадах «мать-новорождённый» показало, что медиана общего Са в сыворотке крови у матерей составила 2,14 (1,94; 2,23) ммоль/л, тогда как у новорождённых - 2,55 (2,43; 2,67) ммоль/л, различия между уровнями статистически значимые ($p < 0,001$) (Таблица 18).

Таблица 18 – Сравнительный анализ обеспеченности общим кальцием среди обследуемых диад «мать-новорождённый» (n = 370)

Уровень общего Са в сыворотке крови	Матери			Новорожденные		
	абс.	%	Me (Q1; Q3), ммоль/л	абс.	%	Me (Q1; Q3), ммоль/л
Норма: матери - 2,15 - 2,50 ммоль/л; новорожденные - 2,05 - 2,8 ммоль/л [111]	133	71,9	2,2 (2,2; 2,3)	174	94,1	2,6 (2,4; 2,7)
Гипокальциемия	49	26,5	1,9 (1,8; 2,1)	2	1,1	1,2 (0,3; 2,1)
Гиперкальциемия	3	1,6	2,6 (2,6; 2,6)	9	4,9	3,0 (2,9; 3,0)
p	0,000*			0,000**		

Примечание: * p<0,001 для критерия Крускала-Уоллеса при межгрупповом сравнении материнских показателей; ** p<0,001 для критерия Крускала-Уоллеса при межгрупповом сравнении показателей у новорождённых.

У 26,5% (n=49) обследованных женщин отмечалась гипокальциемия, из которых только у 12,2% (n=6) был адекватный уровень 25(OH)D (≥ 30 нг/мл, Рисунок 26). Гипокальциемия чаще отмечалась у женщин при низких значениях кальцидиола ($\leq 29,99$ нг/мл) сыворотки крови (p=0,002).

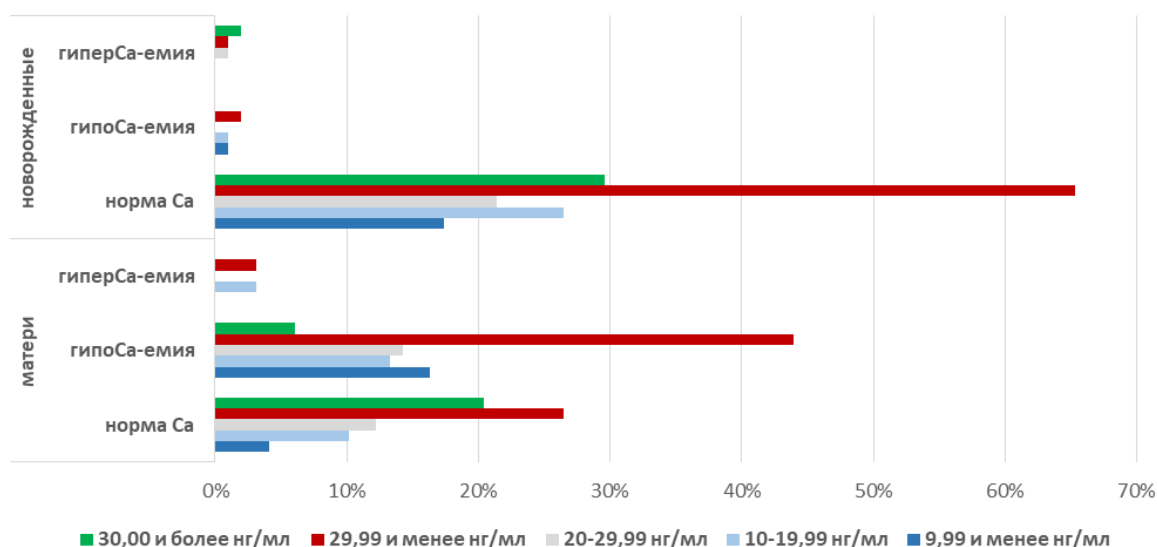


Рисунок 26 – Показатели общего кальция у рожениц и новорождённых в зависимости от их статуса витамина D (в %)

Лишь у 2 (1,1%) новорождённых была выявлена гипокальциемия, у которых также отмечался дефицит кальцидиола. Новорожденные с гиповитаминозом D чаще имели референтные значения общего кальция ($p=0,344$).

Сочетанный дефицит витамина D и общего кальция как у матери, так и ребенка диагностирован у 1,1% ($n=2$) диад.

Известно, что витамин D-опосредованная гиперкальциемия может возникать при чрезмерном приёме препаратов, содержащих витамин D, эктопической выработке 1,25-дигидроксивитамина D или при снижении активности фермента 24-гидроксилазы вследствие инактивирующей мутации гена CYP24A1 [36, 111]. В нашем исследовании гиперкальциемия была выявлена у 3 (1,6%) женщин на фоне дефицита кальцидиола и профилактического приема препаратов витамина D в дозе 5000МЕ. Гиперкальциемия также была выявлена у 3 (1,6%) новорождённых, 2 (1,1%) из которых были из диад с адекватным уровнем кальцидиола, а 1 (0,5%) ребенок из диады с недостаточностью 25(OH)D. Стоит отметить, что матери этих новорождённых так же принимали препараты витамина D в дозе 5000МЕ.

Таким образом, выявленные случаи гиперкальциемии как у беременных, так и новорождённых свидетельствуют о гипервитаминозе D и неправильно подобранной профилактической дозе холекальциферола женщинам во время беременности.

Таблица 19 – Корреляционная связь между показателями кальцидиола и общего кальция в диадах «мать-новорождённый»

Показатели	Коэффициент Пирсона	p
Общий кальций матери и новорождённого	0,591	0,000
25(OH)D и общий кальций матери	0,357	<0,001
25(OH)D и общий кальций новорождённого	0,266	0,008
25(OH)D матери и общий кальций новорождённого	0,425	<0,001

Корреляционный анализ выявил статистически значимые положительные связи средней силы между материнскими показателями кальцидиола и общего

кальция в сыворотке крови, а также между уровнем витамина D, общего кальция матери и общего кальция у новорождённых (Таблица 19).

Таким образом, показатели общего кальция и кальцидиола матери выступают ключевыми предикторами обеспеченности кальцием новорождённого, что подтверждается наличием статистически значимых положительных корреляционных связей средней силы. Учитывая крайне низкую частоту отклонений параметров общего кальция у здоровых доношенных новорождённых, отсутствие гипокальциемии в раннем неонатальном периоде не может свидетельствовать об адекватной обеспеченности витамином D ребенка. Выявленные случаи гиперкальциемии как у беременных женщин, так и новорождённых могут быть расценены как гипервитаминоз D и говорить о неправильно подобранной профилактической дозе холекальциферола женщинам во время беременности.

Медиана неорганического фосфора у новорождённых составила 1,79 (1,57; 2,33) ммоль/л, у матерей – 1,13 (1,00; 2,20) ммоль/л (Таблица 20), различия статистически значимых ($p < 0,001$).

Анализ обеспеченности неорганическим фосфором с учетом статуса витамина D исследуемых диад (Рисунок 27) выявил наличие гипофосфатемия в 7% случаях ($n=13$) как у женщин, так и у новорождённых, из которых гиповитаминоз D отмечен у 69,2% ($n=9$) женщин и у 76,9% ($n=10$) новорождённых. Гипофосфатемия у женщин встречалась в 2 раза чаще при низких значениях кальцидиола ($\leq 29,99$ нг/мл) сыворотки крови ($p= 0,861$). У новорождённых гиповитаминоз D в 54% случаев сопровождался нормальными показателями неорганического фосфора в крови ($p=0,637$). Среди исследуемых диад не выявлено сочетанного дефицита витамина D и снижение уровня фосфора как у матери, так и ребенка.

Таблица 20 – Обеспеченность неорганическим фосфором обследуемых диад «мать-новорождённый» (n = 370)

Уровень неорганического фосфора	Матери			Новорожденные		
	абс.	%	Me (Q1; Q3), ммоль/л	абс.	%	Me (Q1; Q3), ммоль/л
Норма: матери - 0,81-1,48 ммоль/л; новорожденные - 1,2-2,6 ммоль/л [111]	89	48,1	1,1 (0,9; 1,2)	140	75,7	1,8 (1,6; 2,0)
Гипофосфоремия	13	7,0	0,8 (0,7; 0,8)	13	7,0	0,8 (0,5; 1,0)
Гиперфосфоремия	83	44,9	2,2 (1,9; 2,6)	32	12,3	2,9 (2,7; 4,9)
p	0,000*			0,000**		

Примечание: * $p < 0,001$ для критерия Крускала-Уоллеса при межгрупповом сравнении материнских показателей; ** $p < 0,001$ для критерия Крускала-Уоллеса при межгрупповом сравнении показателей у новорождённых.

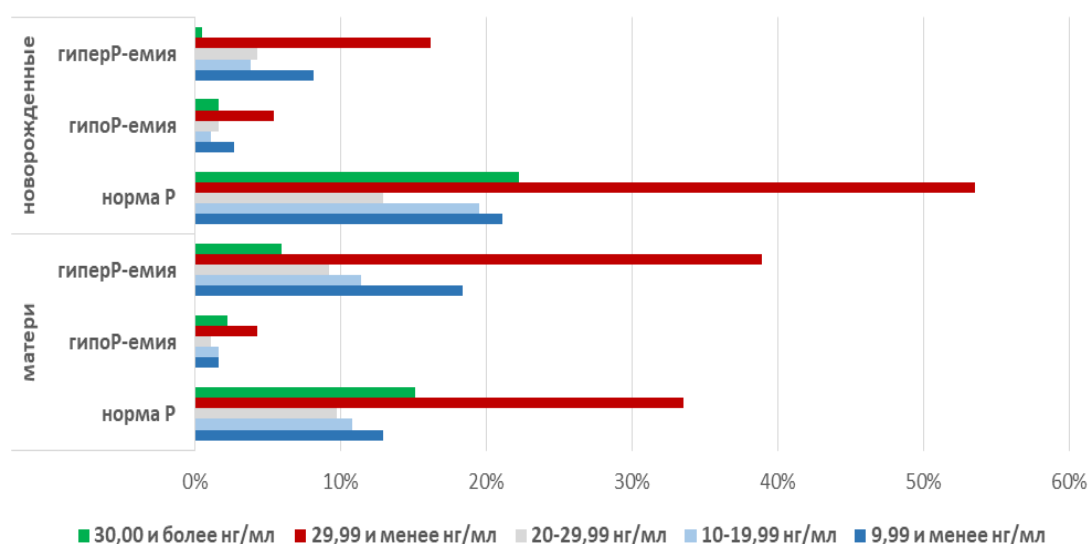


Рисунок 27 – Обеспеченность неорганическим фосфором рожениц и новорождённых с учетом их статуса витамина D (в %)

Доказано, что гиперфосфатемия, так же, как и гиперкальциемия, может быть связана с приёмом слишком высоких доз витамина D [36, 40, 111]. Среди обследованных женщин гиперфосфатемия была выявлена в 44,9% (n=83), из которых только 25,8% (n=29) имели целевые показатели кальцидиола (≥ 30 нг/мл), а 13,3% (n=11) принимали препараты витамина D в профилактических дозировках. Гиперфосфатемия у новорождённых в 96,8% (n=30) отмечалась на фоне гиповитаминоза D в диаде «мать-новорождённый», из которых только в 56,3% (n=18) случаев отмечен прием холекальциферол-содержащих витаминно-

минеральных комплексов в общепринятой профилактической дозе во время гестации.

Таким образом, выявленные случаи гиперфосфатемии как у беременных, так и новорождённых не могут свидетельствовать о гипервитаминозе D, но требуют оптимизации подходов к назначению профилактических доз холекальциферола женщинам во время беременности.

Между сывороточными уровнями неорганического фосфора и кальцидиола в диадах «мать-новорождённый» выявлены статистически значимые обратные корреляционные связи средней и слабой силы (Таблица 21).

Таблица 21 – Корреляционная связь между уровнем 25(OH)D и фосфором в диадах «мать-новорождённый»

Показатели	Коэффициент Пирсона	p
Неорганический фосфор матери и новорождённого	0,485	<0,001
25(OH)D и неорганический фосфор матери	-0,301	<0,001
25(OH)D и неорганический фосфор новорождённого	-0,268	<0,001
25(OH)D матери и неорганический фосфор новорождённого	-0,255	0,001

Таким образом, сопоставление взаимосвязи между уровнем неорганического фосфора новорождённого и материнского уровня неорганического фосфора и кальцидиола установило статистически значимую прямую корреляцию средней силы с показателями фосфатов крови матери, и обратную взаимосвязь с уровнем 25(OH)D матери. Частота отклонений параметров неорганического фосфора у беременных женщин и здоровых доношенных новорождённых в раннем неонатальном периоде незначительна, а отсутствие гипофосфатемии не может свидетельствовать об адекватной обеспеченности витамином D диады «мать-новорождённый». Гиперфосфатемия как у беременных женщин, так и новорождённых детей требует дополнительного обследования и оптимизации

подходов к назначению профилактических доз холекальциферола женщинам во время беременности.

Медиана уровня активности щелочной фосфатазы (далее ЩФ) у новорождённых составила 138,6 (95,50; 239,70) ЕД/л, у матерей – 151,70 (110,00; 270,55) ЕД/л, различия статистически значимы ($p = 0,019$) (Таблица 22).

Таблица 22 – Активность ЩФ в диадах «мать-новорождённый» ($n = 370$)

Уровень ЩФ	Матери			Новорожденные		
	абс.	%	Me (Q1; Q3), ммоль/л	абс.	%	Me (Q1; Q3), ммоль/л
Норма: матери - 70-260 ЕД/л; новорожденные - 35-250 ЕД/л [111]	126	68,1	133,1 (104,5; 178,1)	128	69,2	123,4 (95,5; 168,6)
Снижение ЩФ	10	5,4	54,7 (41,1; 65,1)	15	8,1	16,8 (7,0; 24,0)
Повышение ЩФ	49	26,5	337,0 (302,0; 428,5)	42	22,7	345,3 (286,3; 411,3)
p	0,000*			0,000**		

Примечание: * $p < 0,001$ для критерия Крускала-Уоллеса при межгрупповом сравнении материнских показателей; ** $p < 0,001$ для критерия Крускала-Уоллеса при межгрупповом сравнении показателей у новорождённых.

Повышение активности ЩФ отмечено у 26,5% ($n=49$) женщин, при этом достаточно обеспечены кальцидиолом из них всего 12,2% ($n=6$) (Рисунок 28). Среди новорождённых повышение активности ЩФ выявлено в 22,7% ($n=42$) случаях, из которых лишь у 4,8% ($n=2$) был адекватный уровень витамина D. Сочетанный дефицит кальцидиола и повышение активности ЩФ как у женщины, так и у ребенка выявлен у 16,2% ($n=30$) диад «мать-новорождённый». В 50% случаев гиповитаминоза D как у женщин ($n=90$, $p=0,033$), так и новорождённых ($n=92$, $p=0,02$) активность щелочной фосфатазы определялась в референсных значениях. Однако при гиповитаминозе D у новорождённых отмечались статистически значимо более низкие показатели активности щелочной фосфатазы ($p=0,002$), что может свидетельствовать о наличии компенсаторной реакции на низкие уровни витамина D.

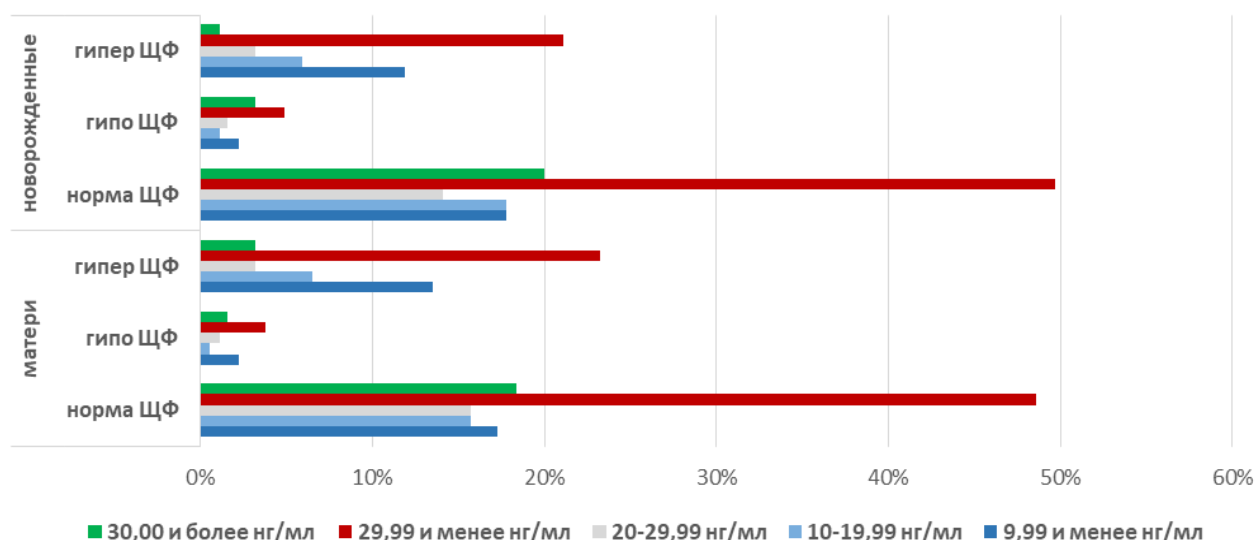


Рисунок 28 – Показатели активности щелочной фосфатазы у рожениц и новорожденных в зависимости от их статуса витамина D (в %)

Корреляционный анализ активности ЩФ новорожденного в зависимости от материнских показателей активности ЩФ и кальцидиола (Таблица 23) установил статистически значимую прямую корреляцию средней силы с показателями ЩФ крови матери, и обратную взаимосвязь с уровнем 25(OH)D матери.

Таблица 23 – Корреляционная связь между уровнем 25(OH)D и фосфором в диадах «мать-новорожденный»

Показатели	Коэффициент Пирсона	p
ЩФ матери и ЩФ новорожденного	0,571	<0,001
25(OH)D и ЩФ у матерей	-0,246	0,001
25(OH)D и ЩФ у новорожденных	-0,261	<0,001
Материнский уровень 25(OH)D и активность ЩФ у новорожденных	-0,296	<0,001

Частота отклонений параметров активности ЩФ в диадах «мать-новорожденный» незначительна, в половине случаев референсные значения ЩФ отмечались при гиповитаминозе D. Таким образом, активность щелочной фосфатазы не может свидетельствовать об адекватной обеспеченности витамином D диады «мать-новорожденный».

Классическими лабораторными признаками наличия дефицита витамина D принято считать гипокальцемию, гипофосфатемию, а также повышение активности ЩФ. Однако нами не было выявлено ни одной диады «мать-новорождённый», в которой бы отмечался гиповитаминоз D в сочетании с гипокальцемией, гипофосфатемией и повышением активности ЩФ одновременно у матери и ребенка. В 35,1% (n=65) диад с низкой обеспеченностью плазменным кальцидиолом (<30 нг/мл) отмечались нормативные показатели общего кальция, неорганического фосфора и активности ЩФ и у женщины, и у ребенка. Несмотря на то, что только в 58,5% случаев (n=38) был отмечен прием витаминно-минеральных комплексов и мономорфных препаратов витамина D в период гестации. Гиповитаминоз D регистрировался у 22,5% (n=42) диад «мать-новорождённый» при нормальных показателях общего кальция, у 63,8% (n=118) – при референсных значениях неорганического фосфора, у 44,3% (n=42) – при нормальных показателях активности ЩФ. Таким образом, данные показатели, как у матери, так и новорождённого, не могут использоваться для объективизации статуса витамина D.

Полученные данные распространённости низкой обеспеченности витамином D среди беременных и новорождённых, а также не персонализированные подходы к его коррекции и как следствие развитие гипервитаминоза D, подтверждают целесообразность внедрения скрининга на кальцидиол в клиническую практику. Внедрение скрининга в акушерскую практику позволит предотвратить развитие патологических состояний (гипо- и гиперкальцемии, гипо- и гиперфосфатемии, повышения и снижения активности ЩФ) и декомпенсации гомеостаза с развитием яркой клинической картины рахита и других витамин D-опосредованных заболеваний как у женщин, так и у новорождённых детей.

3.4 Частота потребления витамина D и кальция в рационе питания беременных женщин Тюмени и Тюменской области

Сочетанное влияние географических (низкий уровень инсоляции), экологических (загрязнение окружающей среды) и поведенческих (ограниченное пребывание на открытом воздухе, избегание солнца, применение солнцезащитных кремов) факторов приводит к достоверному снижению естественного поступления метаболитов витамина D в организм человека. Таким образом продукты питания становятся основным путем поступления витамина D в организм человека. Естественным пищевым источником витамина D общепринято считать жирную морскую рыбу и печень рыб, молочные продукты. Исходя из этого анализ характера питания во время беременности исследуемых женщин заключался в оценке частоты приема рыбы и рыбных продуктов (морской рыбы, консервированных рыбных продуктов и рыбьего жира), а также яиц (Приложение А). Кроме того, частота приема молочных продуктов в рационе питания оценивалась как основной источник поступления кальция в организм беременной женщины и плода.

Несбалансированный характер питания женщин во время беременности подтверждает полученные нами данные об обеспеченности витамином D в диадах «мать-новорождённый».

Анализ рациона питания беременных показал, что витамин D-содержащие продукты ежедневно присутствовали лишь у 23,8% женщин (n=44) (Рисунок 29).

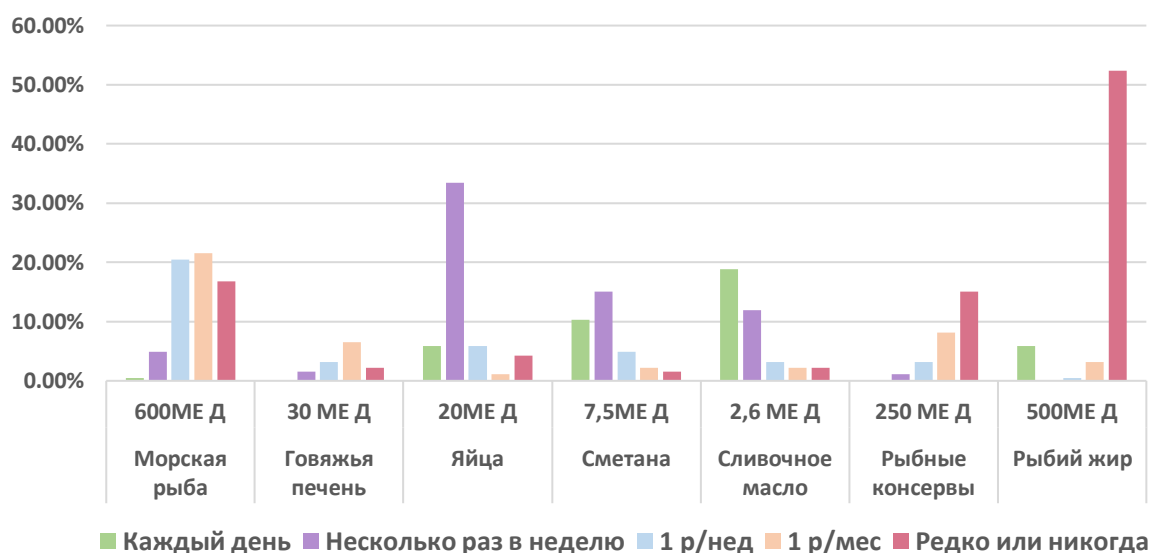


Рисунок 29 – Частота употребления рыбы и рыбных продуктов беременными женщинами

Стоит отметить, что более высокий уровень 25(OH)D в сыворотке крови отмечался у беременных женщин при ежедневном употреблении продуктов богатых витамином D в пищевом рационе по сравнению с женщинами, не употреблявшими их регулярно (Критерий U Манна-Уитни для независимых выборок $p=0,570$, Рисунок 30).

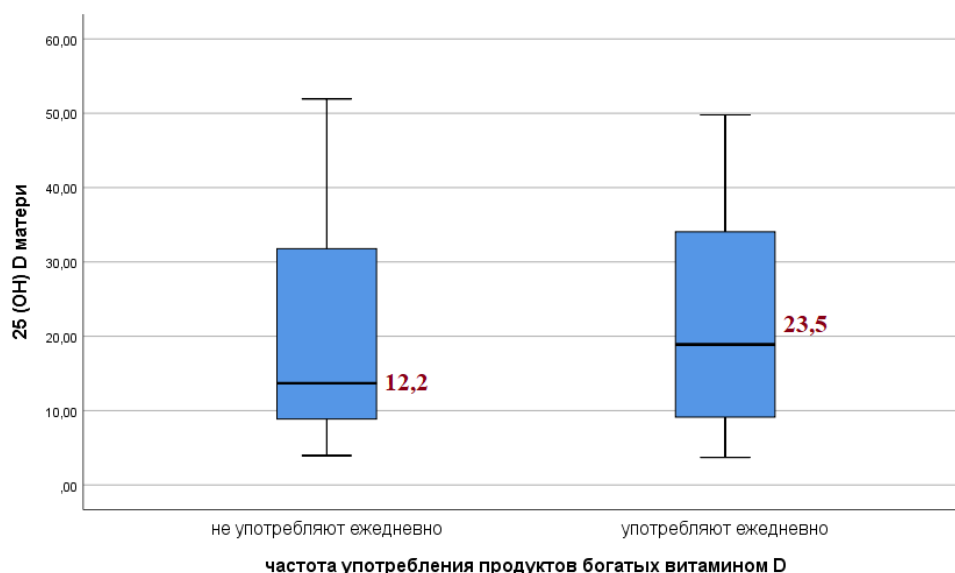


Рисунок 30 – Уровень кальцидиола беременных женщин с учетом потребления витамином D-содержащих продуктов питания

Новорожденные дети так же имели более высокий уровень 25(OH)D в пуповинной крови, если мать ежедневно употребляла продукты богатые

витамином D во время беременности (Рисунок 31), в сравнении с новорожденными от женщин, не употреблявших их регулярно (Критерий U Манна-Уитни для независимых выборок $p=0,415$).

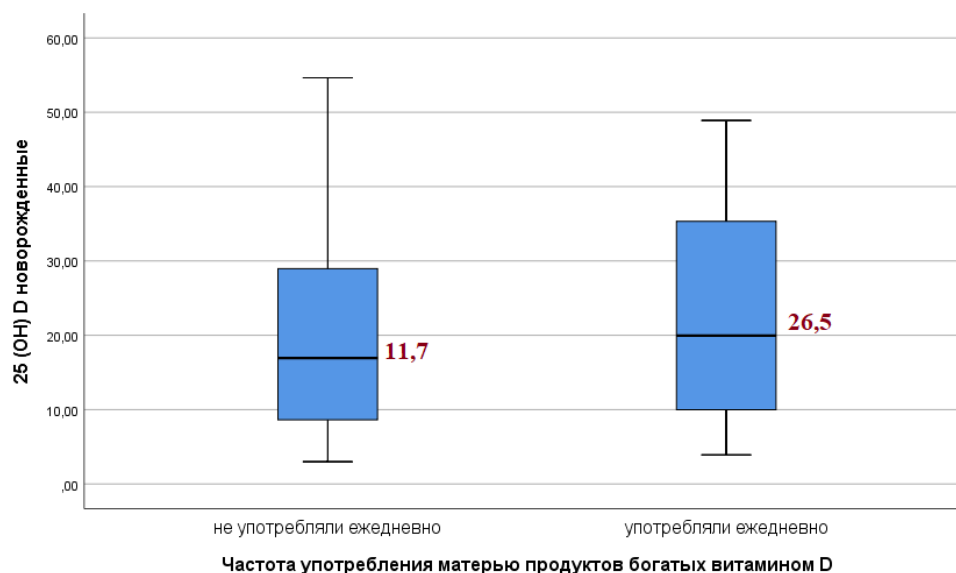


Рисунок 31 – Уровень 25(OH)D у новорождённых с учётом частоты употребления матерью богатых витамином D продуктов питания во время беременности

Собственные данные исследования также подтверждают недостаточное потребление кальция с рационом питания среди обследованных, что согласуется с результатами исследований в России и за рубежом [41, 72]. Молоко и молочные продукты ежедневно употребляли только 58 (31,4%) женщин (Рисунок 32).

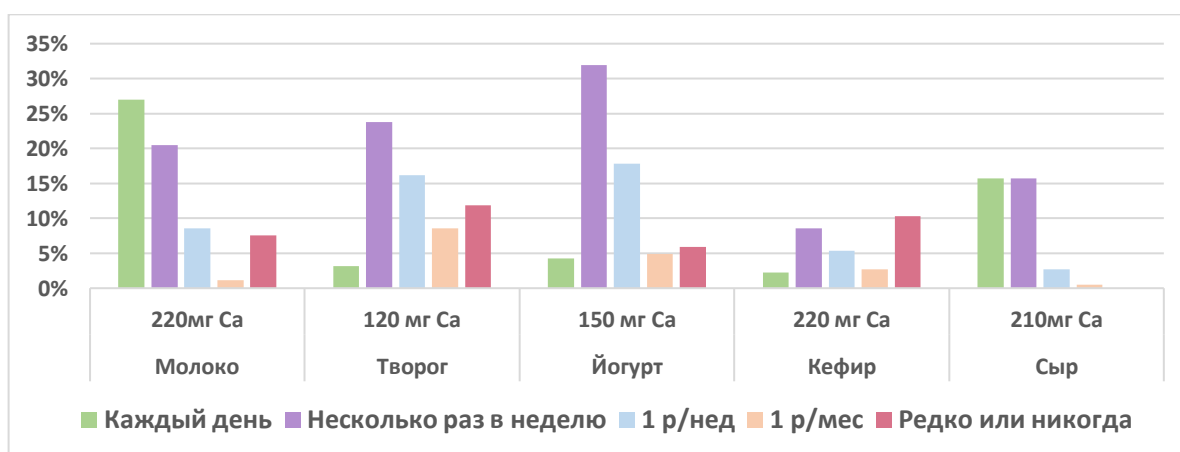


Рисунок 32 – Частота употребления молочных продуктов беременными женщинами

Анализ пищевых дневников женщин за предшествующие 7 дней до родов с помощью программы «Нутритест 5,0 Prof» («Индивидуальная диета 5,0») позволил на основании индивидуальной среднесуточной нутриентной диаграммы выявить риски развития ряда заболеваний. При оценке индивидуальных среднесуточных нутриентных диаграмм беременных было выявлено, что рацион питания женщин не покрывал их потребностей по витамину D в 55,6% случаев, а по Ca – в 100% случаев (Рисунок 33).

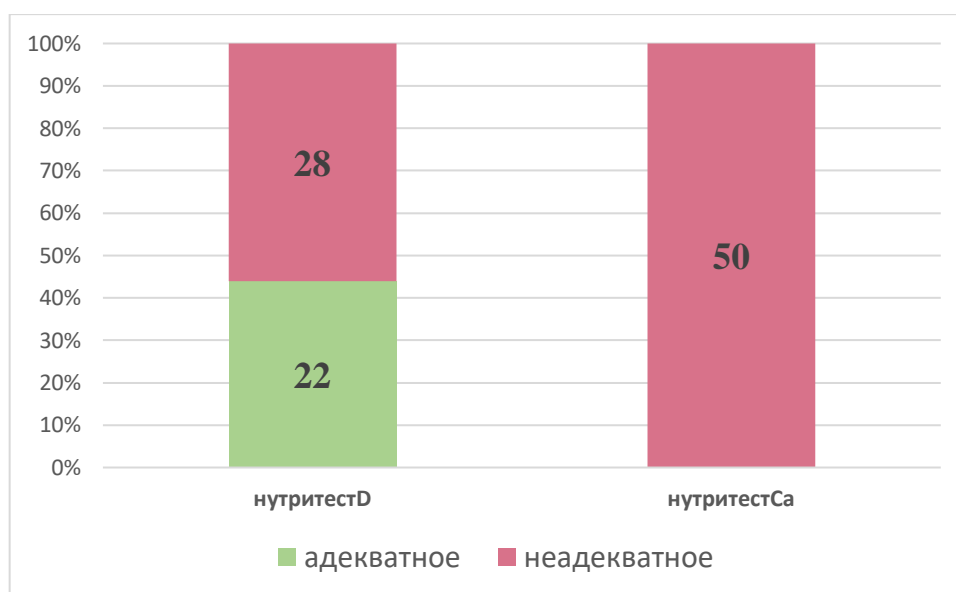


Рисунок 33 – Содержание витамина D и Ca в среднесуточном рационе питания исследуемых женщин

Медиана витамина D в фактическом суточном рационе исследуемых женщин составила 1,13 (0,76; 5,51) мкг/сут при необходимых беременной женщине в третьем триместре 30 мкг/сут [26]. Медиана Ca в фактическом суточном рационе исследуемых – 380,0 (214,0; 415,0) мг/сут при необходимых 2300 мг/сут [26] (Рисунок 34).

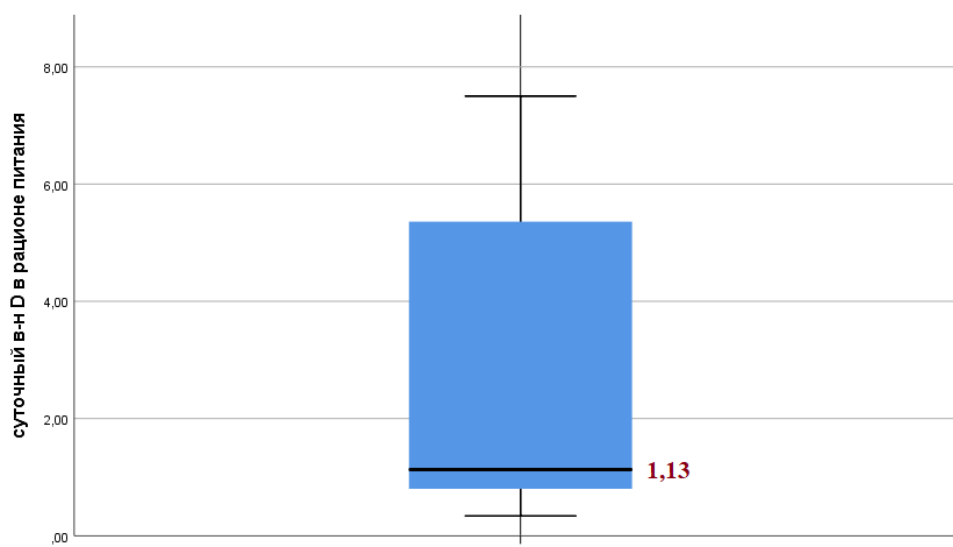
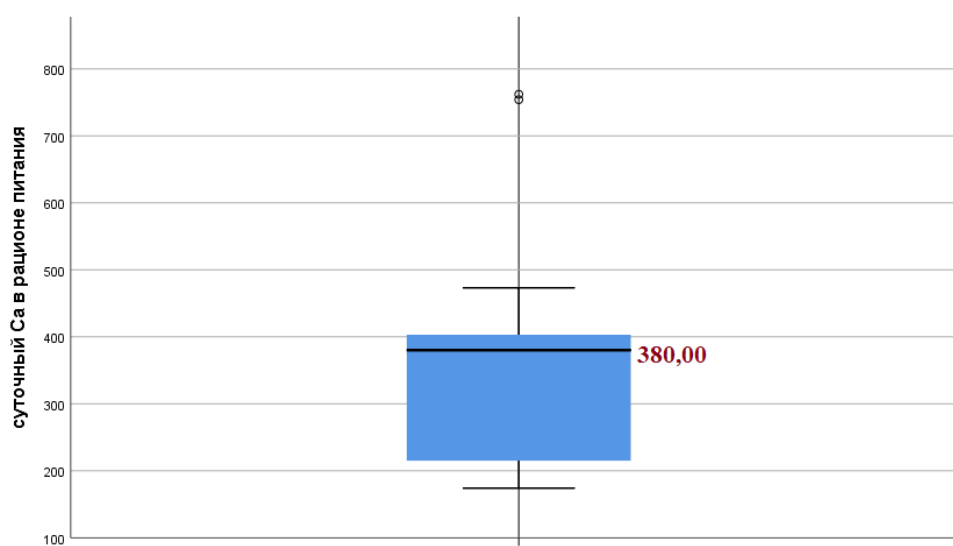
**А****Б**

Рисунок 34 – Среднесуточное поступление витамина D (А) и Ca (Б) в рационе питания исследуемых женщин

Учитывая неадекватное поступление витамина D и Ca с продуктами питания, исследуемые женщины часто имели высокий и средний риск развития ряда заболеваний и патологических состояний, таких как: аллергия, белково-энергетическая недостаточность, полигиповитаминоз, остеопороз, снижение иммунитета, заболевания пищеварительной и сердечно-сосудистой систем, суставов (Рисунок 35).

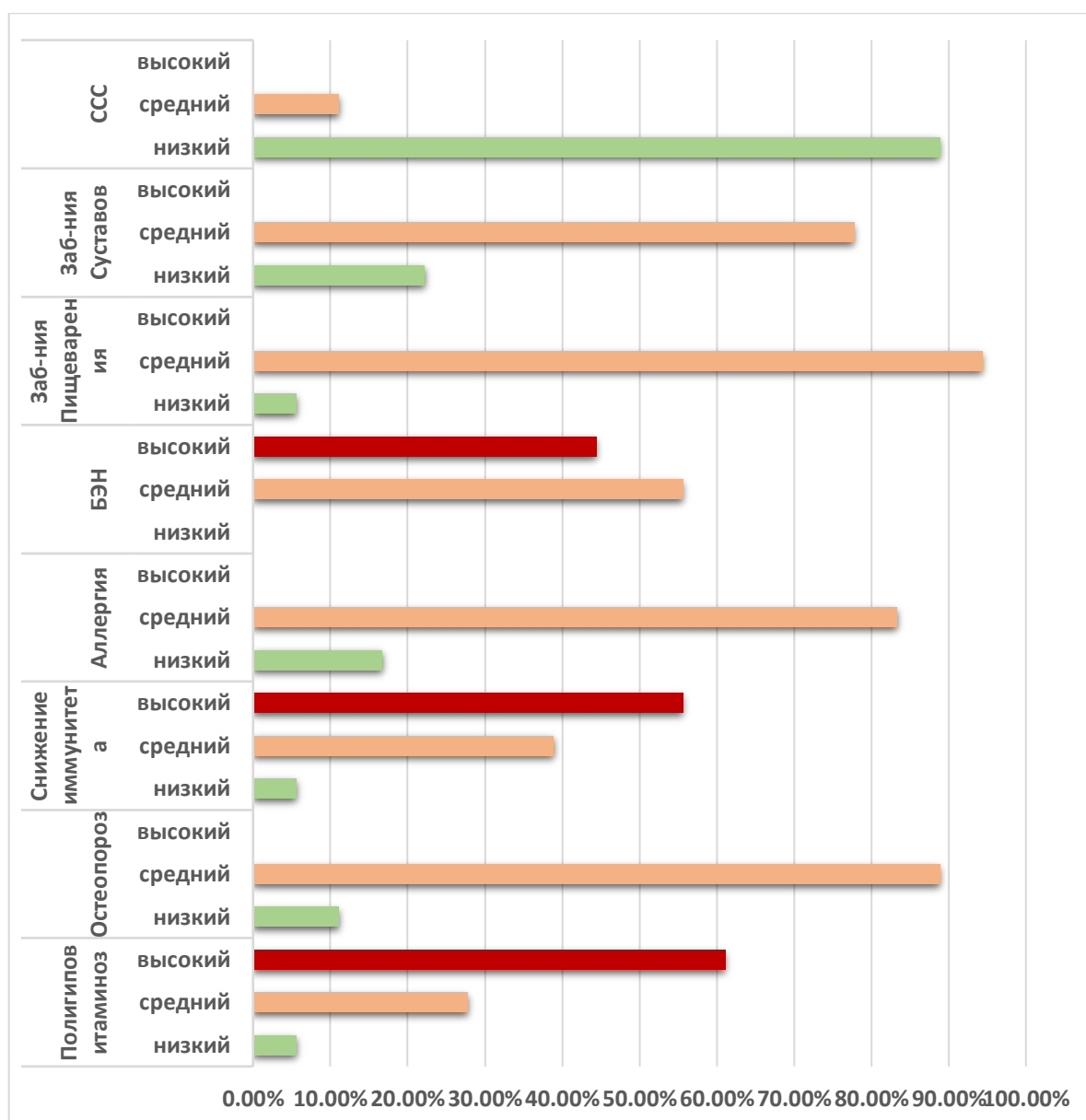


Рисунок 35 – Риск развития заболеваний и патологических состояний у исследуемых женщин согласно программе «Нутритест 5,0 Prof»

Анализ обеспеченности 25(OH)D и возможных рисков, выявленных на основании пищевого дневника, показал, что женщины, имеющие уровень холекальциферола $\leq 29,99$ нг/мл, чаще имели риск развития ряда заболеваний и патологических состояний (Рисунок 36), однако различия статистически не значимы, $p > 0,05$.

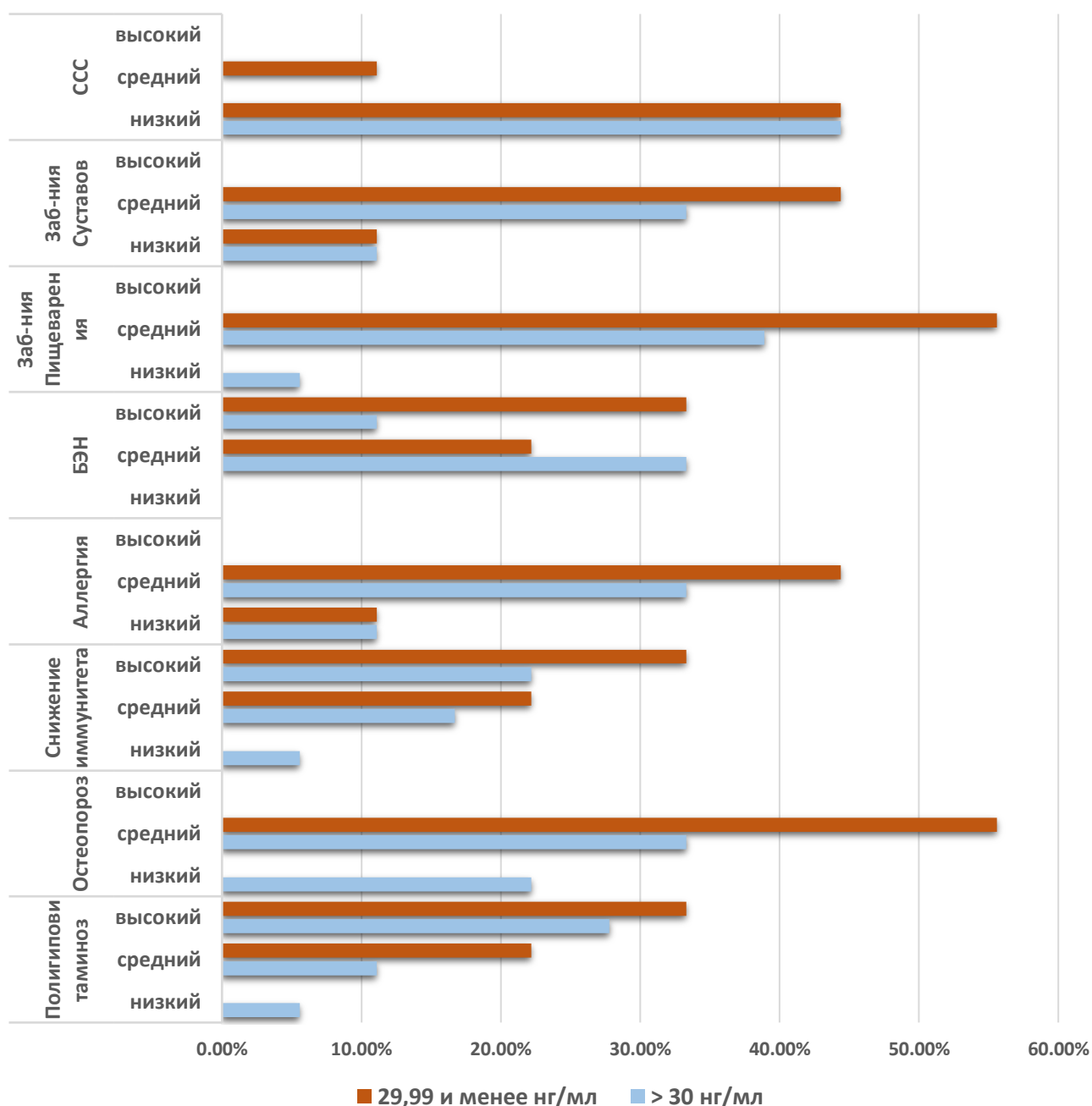


Рисунок 36 – Риск развития заболеваний и патологических состояний у исследуемых женщин согласно программе «Нутритест 5,0 Prof» с учетом их обеспеченности 25(OH)D

Резюмируя полученные данные, нерациональное питание женщин во время беременности является еще одним предиктором гиповитаминоза D в диадах «мать-новорожденный». Таким образом, приём беременной женщиной на всём протяжении гестации холекальциферола в виде моноформных препаратов витамина D или в составе витаминно-минеральных комплексов (далее ВМК), остается основным методом профилактики гиповитаминоза D в перинатальном

периоде. Согласно проведённого анкетирования включенных в исследование женщин только в 117 (63,2%) случаях был отмечен прием поливитаминов в течение всей беременности (Рисунок 37), 18 (9,7%) женщин указали на дополнительный прием препаратов витамина D, из которых только у 13 (7,0%) дотация витамина D была в дозировке 1000 и более МЕ.

Большинство женщин принимали «Элевит», «Коплевит мама», «Витрум пренаталь», все они содержат холекальциферол в дозировке 5 – 10 мкг. Из мономорфных препаратов витамина D исследуемые отмечали прием «Аквдетрима», «Вигантола» и «Детримакса» в различных дозировках – от 500 до 6000 МЕ/сут.

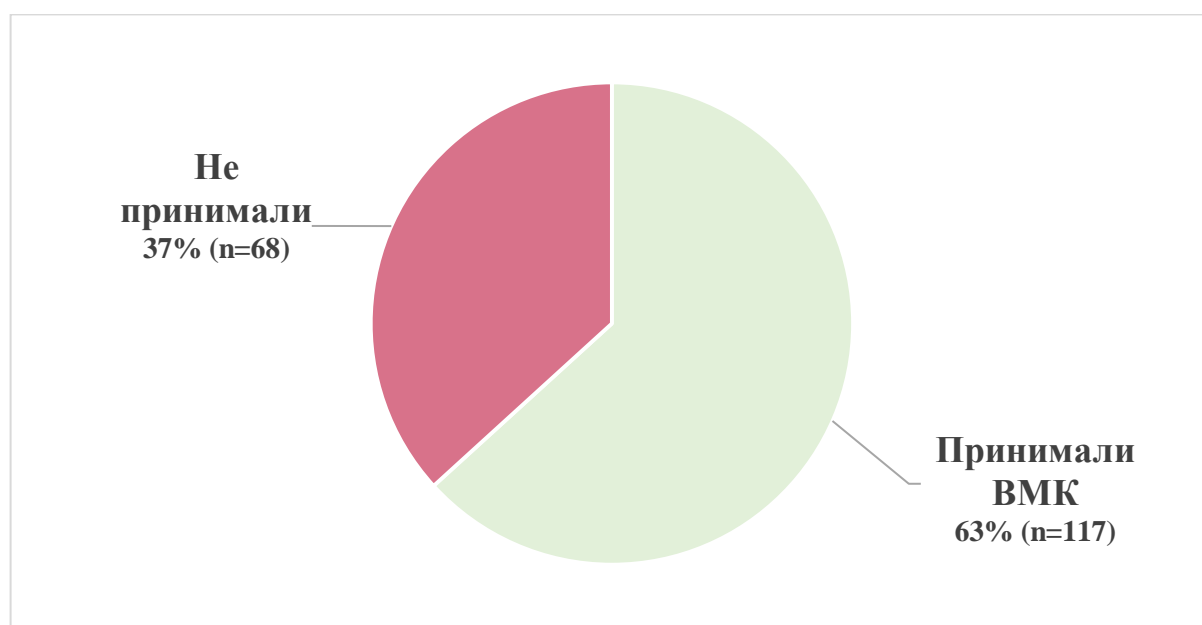


Рисунок 37 – Дотация ВМК во время беременности

Анализировалась связь обеспеченности 25(ОН)D и дотации ВМК во время беременности (Рисунок 38, Таблица 24). Адекватный статус витамина D достоверно чаще отмечался у женщин с дотацией ВМК во время беременности, в то время как выраженный дефицит чаще выявлен у женщин без дотации во время беременности ($\chi^2=26,139$, $p<0,001$).

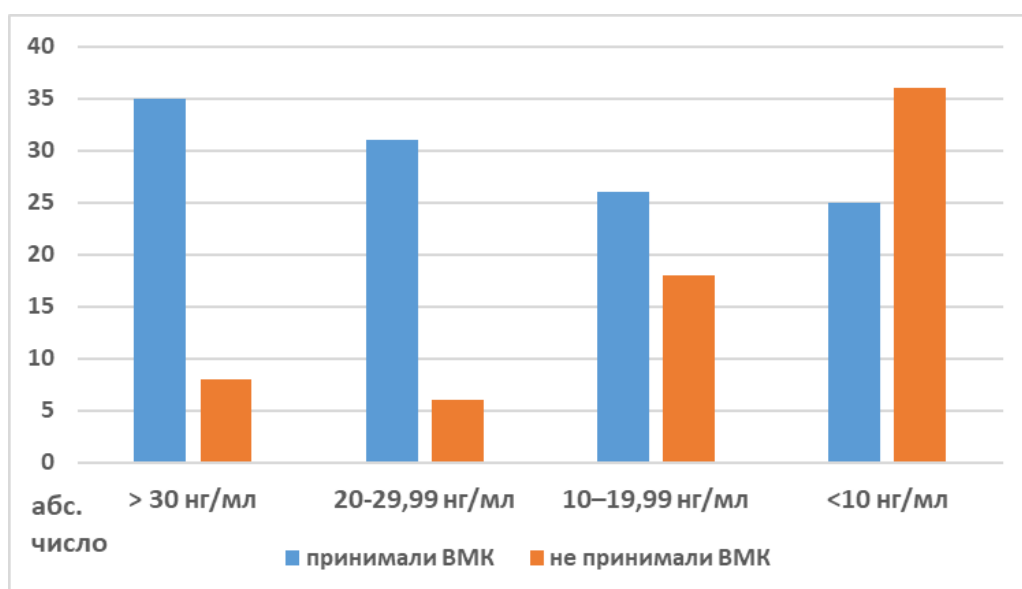


Рисунок 38 – Обеспеченность кальцидиолом женщин с учетом приема ВМК во время беременности

Таблица 24 — Уровень 25(OH)D матерей с учетом приема ВМК в период гестации

Уровень 25(OH)D	принимали ВМК			не принимали ВМК			p*
	абс.	%	Me (Q1; Q3), ммоль/л	абс.	%	Me (Q1; Q3), ммоль/л	
<10 нг/мл	25	21,4	7,7 (6,8; 9,1)	35	51,5	7,7 (5,7; 8,9)	<0,001
10-20 нг/мл	26	22,2	14,4 (12,2; 16,5)	19	27,9	14,3 (11,8; 16,7)	0,383
20-29,99 нг/мл	31	26,5	22,1 (20,8; 25,9)	6	8,8	23,4 (20,2; 25,7)	0,004
≥30 нг/мл	35	29,9	37,4 (34,1; 47,4)	8	11,8	36,6 (31,8; 47,4)	0,005

Примечание: * p<0,001 для критерия Крускала-Уоллеса при межгрупповом сравнении

Очевидно, что уровень 25(OH)D у матерей на момент родов зависит от приема ВМК на протяжении беременности.

Анализировалась также обеспеченность 25(OH)D новорождённых детей в зависимости от приема матерью ВМК во время беременности (Рисунок 39). Как и у матерей, адекватный статус витамина D у детей достоверно чаще отмечался при дотации ВМК во время беременности, в то время как выраженный дефицит – чаще при отсутствии дотации во время беременности ($\chi^2=25,552$, p<0,001).

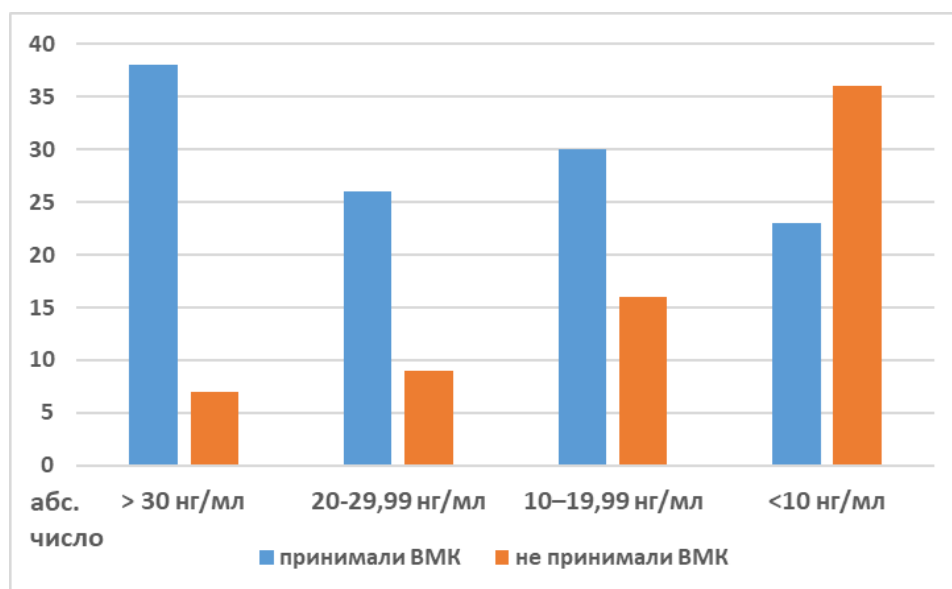


Рисунок 39 – Обеспеченность 25(OH)D новорожденными детьми и прием матерью ВМК во время беременности

Таблица 25 – Обеспеченность 25(OH)D новорождённых в зависимости от дотации витамина D во время беременности

Уровень 25(OH)D	принимали ВМК			не принимали ВМК			p*
	абс.	%	Me (Q1; Q3), ммоль/л	абс.	%	Me (Q1; Q3), ммоль/л	
<10 нг/мл	23	19,7	8,0 (5,5; 9,2)	37	54,4	7,5 (5,8; 8,7)	<0,001
10-20 нг/мл	31	26,4	15,9 (13,8; 17,4)	15	22,1	13,6 (12,9; 16,5)	0,383
20-29,99 нг/мл	25	21,4	23,1 (21,7; 25,1)	9	13,2	24,2 (22,4; 25,7)	0,004
≥30 нг/мл	38	32,5	40,2 (34,5; 44,6)	7	10,3	45,4 (35,2; 49,9)	0,005

Примечание: * p <0,001 для критерия Крускала-Уоллеса при межгрупповом сравнении

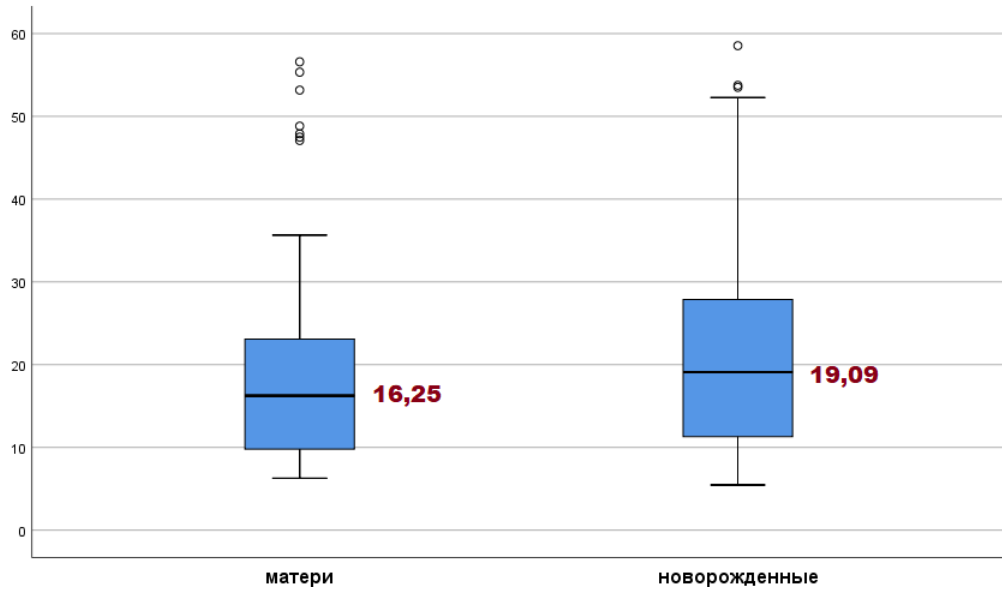
Очевидно, что плазменный кальцидиол пуповинной крови новорождённых детей имеет статистически значимые отличия и зависит от приема ВМК матерью на протяжении беременности (Таблица 25).

Таким образом, нами установлено, что большинство беременных женщин Тюменского региона ежедневно недостаточно употребляют продукты питания, содержащие витамином D (95,7%) и кальций (54,5%). Отсутствие сбалансированной диеты (включающей потребление яиц, рыбы, печени) в рационе

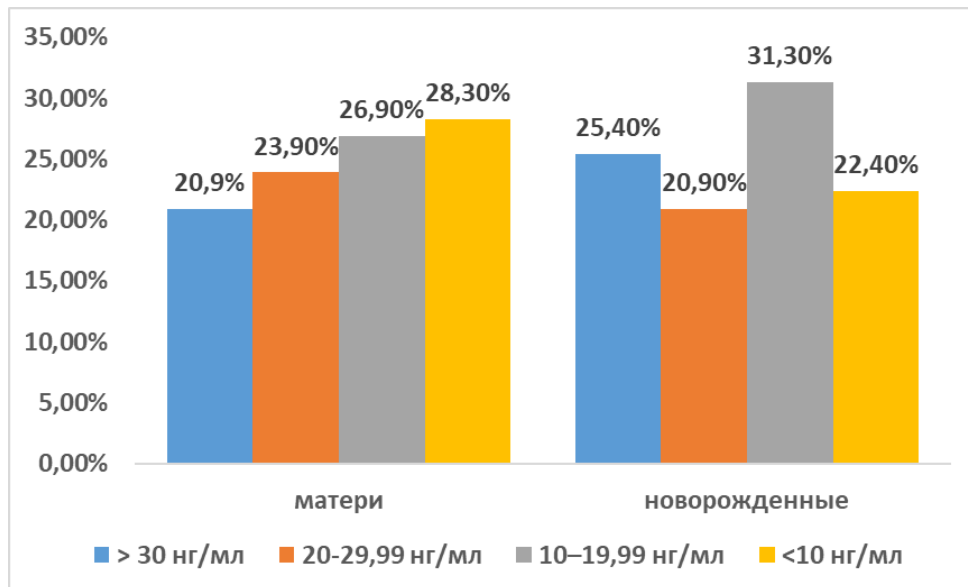
питания и персонифицированного приёма холекальциферола во время беременности могут значительно усугублять статус витамина D в диаде «мать-новорождённый».

3.5 Анализ влияния пандемии COVID-19 на статус витамина D в диадах «мать-новорождённый»

Глобальная распространённость микронутриентных дефицитов, в том числе и дефицита витамина D, является одним из определяющих фактором повышенной восприимчивости широких слоёв общества к инфекционным заболеваниям и в частности к новой коронавирусной инфекции (далее НКВИ) COVID-19 [5, 13]. Исследования общей популяции в период пандемии выявили связь дефицита витамина D с тяжёлым течением COVID-19. Однако немногочисленные данные о статусе витамина D у беременных женщин с подтвержденным диагнозом НКВИ, не рассматривали обеспеченность данным метаболитом их новорождённых детей, а также особенности течения неонатального периода. Учитывая это, нами проведен сравнительный анализ обеспеченности плазменным кальцидиолом «здоровых» диад и диад при инфекции COVID-19 у матери (Рисунок 40, 41).

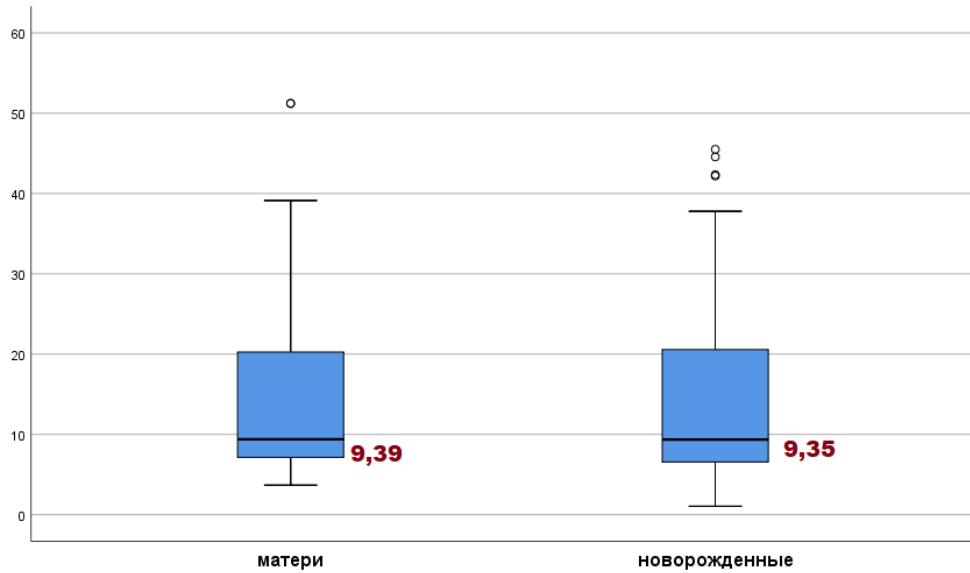


А

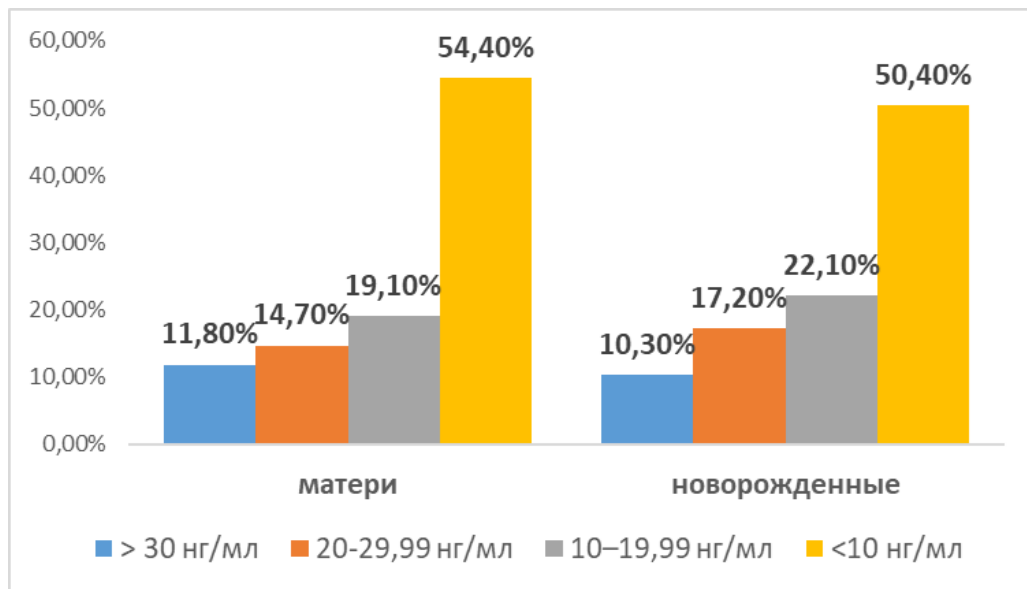


Б

Рисунок 40 – Графическая модель уровня 25(OH)D (А) и структура статуса витамина D в диадах «мать-новорождённый» с COVID-19 (Б)



А



Б

Рисунок 41 – Графическая модель уровня плазменного 25(OH)D (А) и структура статуса витамина D в диадах «мать-новорождённый» без COVID-19 (Б)

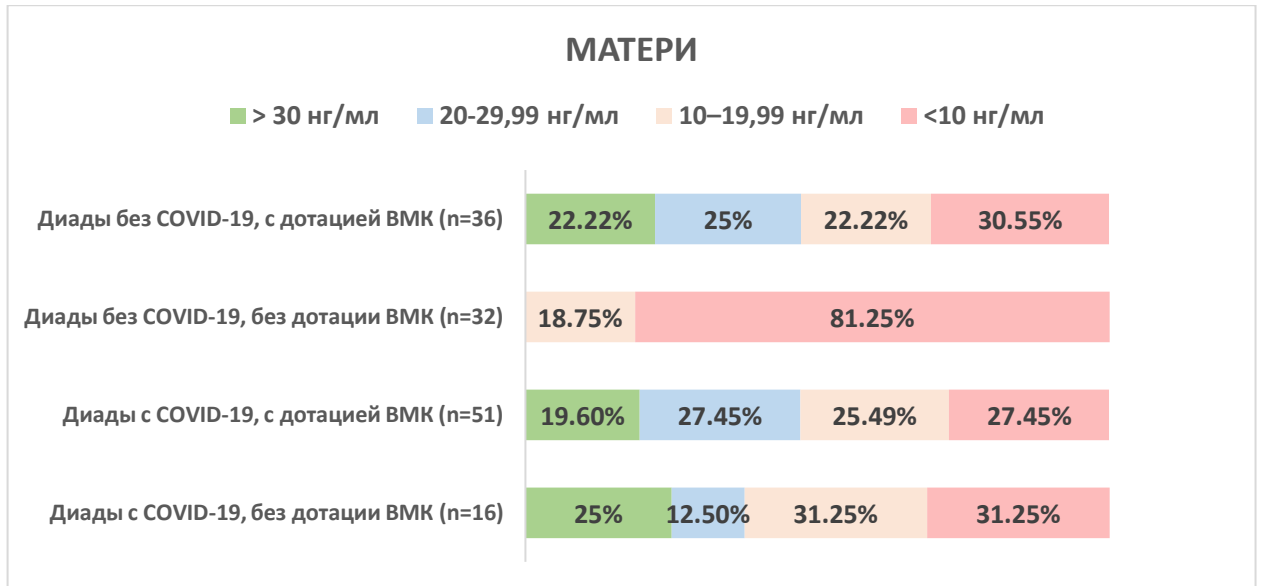
Диады «COVID-19 →» имели более низкую концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови в сравнении с диадами, женщины в которых имели подтвержденный диагноз НВКИ (Таблица 26).

Таблица 26 – Обеспеченность 25(OH)D диад «мать-новорождённый» в зависимости от статуса по COVID-19

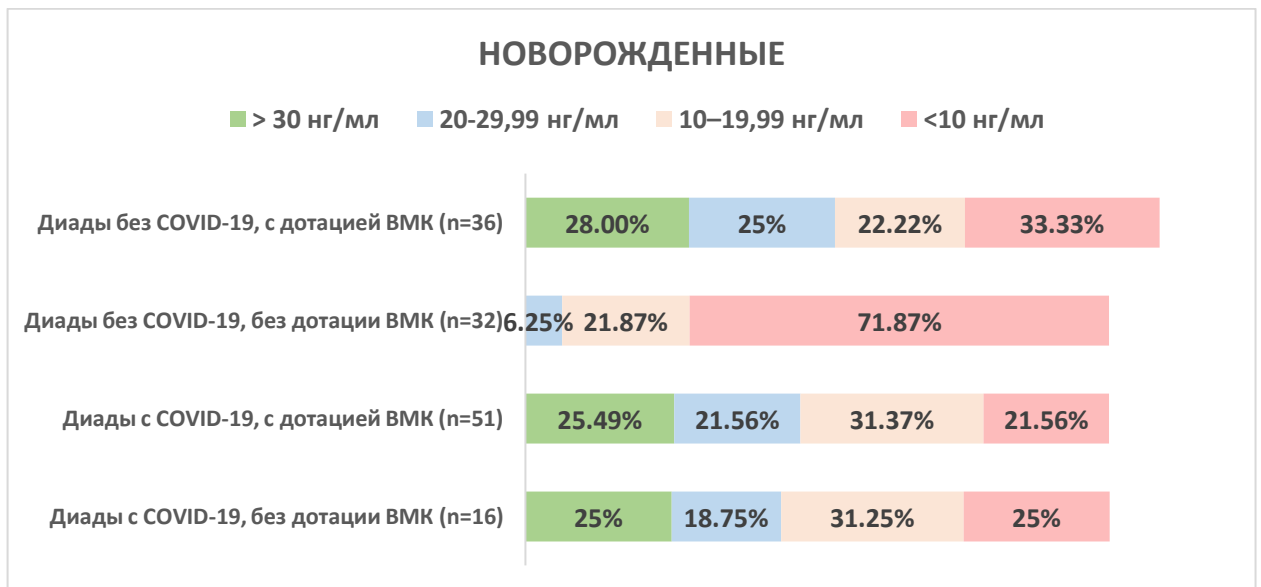
Уровень 25(OH)D	Диады с COVID-19 (n=67)			Диады без COVID-19 (n=68)			p*
	абс.	%	Me (Q1; Q3), ммоль/л	абс.	%	Me (Q1; Q3), ммоль/л	
МАТЕРИ							
<30 нг/мл	53	79,1	13,4 (9,2; 20,3)	60	88,2	8,9 (6,4; 16,0)	0,003
≥30 нг/мл	14	20,9	35,7 (32,2; 48,4)	8	11,8	37,7 (35,2; 48,2)	0,838
НОВОРОЖДЕННЫЕ							
<30 нг/мл	50	74,6	14,8 (9,7; 20,7)	61	89,7	8,9 (6,2; 17,4)	0,003
≥30 нг/мл	17	25,4	39,9 (35,2; 51,5)	7	10,3	42,2 (34,2; 44,6)	0,409

Примечание: * p < 0,005 для критерия Манна-Уитни при межгрупповом сравнении

Более низкая обеспеченность диад «мать-новорождённый» «COVID-19 →» связано в первую очередь с приемом витаминно-минеральных комплексов с целью дотации витамина D исследуемыми женщинами во время беременности.



А



Б

Рисунок 42 – Обеспеченность витамином D
в диадах «мать-новорождённый»
(А – матери, Б – новорождённые) в зависимости от приема ВМК

Анализируя полученные данные (Рисунок 42), частота дотации ВМК во время беременности у женщин «COVID-19+» в 1,5 раза больше, что можно связать с высокой распространенностью информации о профилактическом действии витамина D в период пандемии COVID-19. Отсутствие приема ВМК во время беременности повышает риск гиповитаминоза D в 1,5 – 2 раза как у женщин, так и их новорождённых детей.

Была также проанализирована связь между уровнем витамина D в диадах и тяжестью течения COVID-19 у исследуемых женщин (Таблица 27).

Таблица 27 – Уровень кальцидиола и тяжесть течения COVID-19

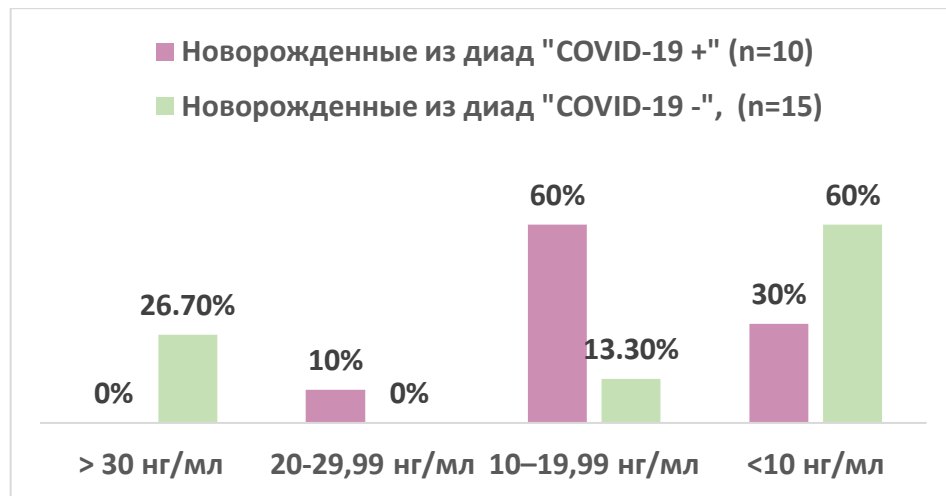
Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови	Тяжесть течения COVID-19 у женщин						p*
	бессимптомная и легкая, n=42			средняя и тяжелая, n=25			
	абс.	%	Me (Q1; Q3), ммоль/л	абс.	%	Me (Q1; Q3), ммоль/л	
МАТЕРИ							
Норма (> 30 нг/мл)	7	16,7	35,7 (31,8; 47,9)	7	28,0	47,5 (32,6; 55,3)	0,482
Гиповитаминоз D (<30 нг/мл)	35	83,3	15,2 (9,8; 21,0)	18	72,0	10,0 (8,4; 14,6)	0,073
Недостаточность (20-29,99 нг/мл)	13	30,9	21,5 (20,4; 22,8)	3	12,0	21,4 (20,6; 22,7)	0,946
Дефицит (10–19,99 нг/мл)	13	30,9	13,7 (11,5; 16,2)	6	24,0	13,4 (11,7; 14,6)	0,726
Выраженный дефицит (<10 нг/мл)	9	21,4	7,8 (7,1; 9,3)	9	36,0	8,5 (7,1; 9,4)	0,723
НОВОРОЖДЕННЫЕ							
Норма (> 30 нг/мл)	10	23,8	43,4 (35,4; 51,3)	7	28,0	39,9 (34,6; 52,3)	0,922
Гиповитаминоз D (<30 нг/мл)	32	76,2	16,7 (9,8; 22,4)	18	72,0	13,5 (8,9; 19,6)	0,249
Недостаточность (20-29,99 нг/мл)	10	23,8	23,4 (22,4; 25,1)	4	16,0	21,6 (20,9; 22,1)	0,089
Дефицит (10–19,99 нг/мл)	14	33,3	15,8 (12,2; 18,3)	8	32,0	13,9 (12,9; 17,4)	0,733
Выраженный дефицит (<10 нг/мл)	8	19,0	8,4 (6,6; 9,3)	6	24,0	7,4 (5,9; 9,5)	0,605

Примечание: * p < 0,005 для критерия Манна-Уитни при межгрупповом сравнении

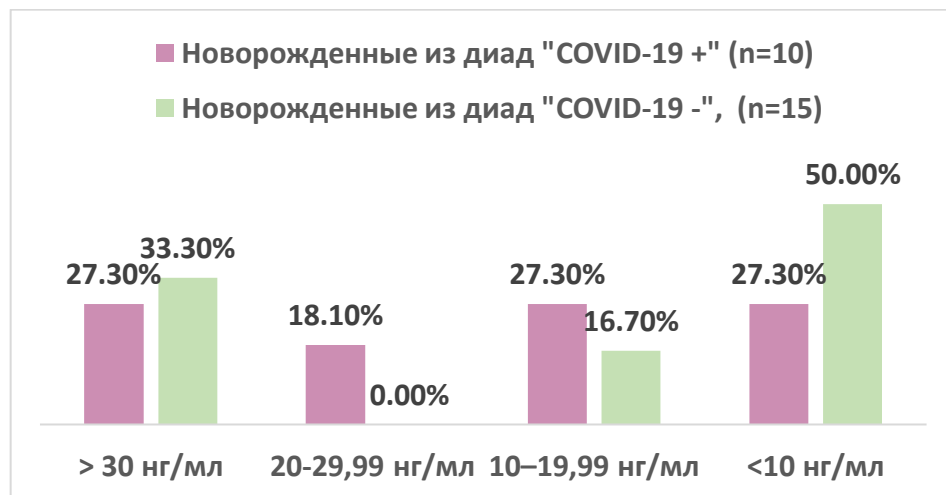
Статистически значимой связи тяжести COVID-19 и уровня кальцидиола в диадах выявлено не было (p>0,05). Уровень 25(ОН)D диад из группы с бессимптомной и лёгкой формой COVID-19 был значительно выше, чем в диадах «мать-новорождённый» со средней или тяжёлой формой: женщины 15,2 против

10,0 нг/мл ($p>0,05$), дети 16,7 против 13,5 нг/мл ($p>0,05$). Полученные данные среди обследованных женщин согласуются с данными турецких коллег [70].

Принимая во внимание выявленную связь между степенью недостаточности витамина D и распространённостью ряда заболеваний, а также возможность вертикальной передачи SARS-CoV-2 от больных матерей, нами было проведено сравнение течения раннего неонатального периода у новорождённых детей в исследуемых группах (Рисунок 43).



А



Б

Рисунок 43 – Частота асфиксии при рождении (А) и дыхательных нарушений (Б) в раннем неонатальном периоде с учетом уровня витамина D в исследуемых группах новорождённых

Анализируя полученные данные, были выявлены статистически значимые различия по частоте асфиксии при рождении ($\chi^2=9,375$, $p=0,025$), а по частоте дыхательных нарушений в раннем неонатальном периоде различия были статистически не значимы ($\chi^2=1.893$, $p=0,595$). При этом стоит отметить, что частота дыхательных нарушений у новорождённых в раннем неонатальном периоде были примерно одинаковы в независимости от наличия подтвержденного диагноза НКВИ COVID-19 у матери на момент рождения ребенка.

Таким образом, в нашем исследовании НКВИ COVID-19 не являлась фактором риска дефицита витамина D, а наоборот способствовала более высокому статусу витамина D, как у матери, так и новорождённых детей.

3.6 Влияние полиморфизмов гена *VDR* на статус 25(OH)D в диадах «мать-новорождённый»

Известно, ген *VDR* (рецептор витамина D) характеризуется наличием ряда аллельных вариантов (полиморфизмов), среди которых наибольшую клиническую значимость демонстрируют SNPмаркеры: BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236) и FokI (rs2228570). Современные молекулярно-генетические исследования доказывают их роль в формировании предрасположенности к различным заболеваниям, однако результаты противоречивы и требуют дальнейшего изучения.

Особенно мало научных данных о взаимосвязи обеспеченности витамином D и полиморфизмов *VDR* одномоментно в парах мать и дитя.

Поэтому анализ частоты встречаемости генотипов BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236) и FokI (rs2228570) мы проводили у 50 диад «мать-новорождённый» ($n=100$), из которых была сформирована группа контроля ($n=21$) – диады, имеющие адекватный статус витамина D (>30 нг/мл).

Анализ частоты встречаемости генотипов исследуемых SNP *VDR* у матерей и новорождённых достоверных различий не выявил ($p>0,005$, Рисунок 44, Таблицы 28-30).

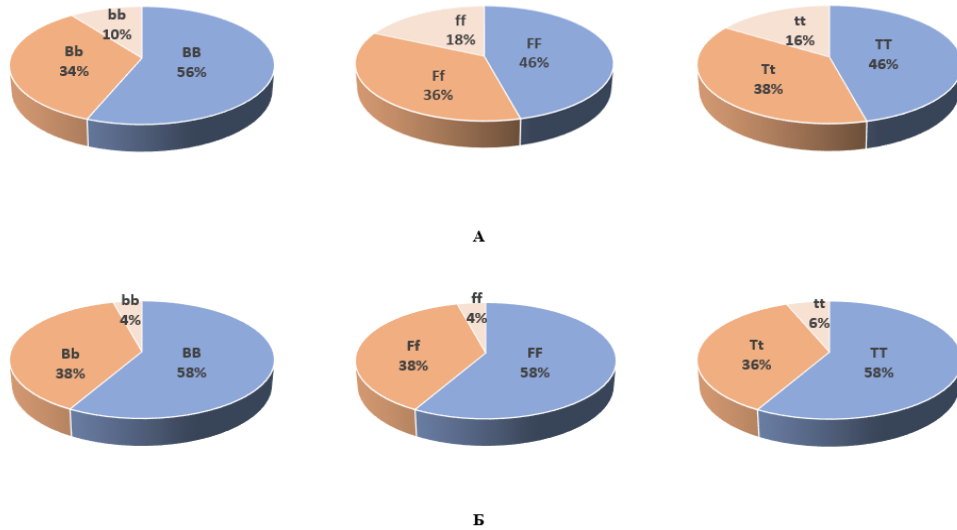


Рисунок 44 – Генотипическое распределение полиморфизмов BsmI, FokI, TaqI гена *VDR* среди женщин (А) и новорожденных (Б)

Генотип bb полиморфного варианта *VDR* BsmI, генотип ff полиморфного варианта *VDR* FokI и генотип tt полиморфного варианта *VDR* TaqI свидетельствуют о наличии аллели риска в гомозиготном состоянии, показывают выраженное снижение экспрессии гена *VDR* и проявляются значительным снижением уровня витамина D и кальция в плазме крови, а также некорректируемым высокими дозами гиповитаминозом D [17, 44, 96, 104, 116].

Таблица 28 – Генотипическое и аллельное распределение полиморфизма BsmI (rs1544410) гена *VDR* в исследуемых диадах «мать-новорожденный»

Генотипы	МАТЕРИ (n=50)		НОВОРОЖДЕННЫЕ (n=50)		χ^2 ; p
	абс.	%	абс.	%	
BB	28	56,0	29	58,0	$\chi^2=1,414$ p=0,494 df=2
Bb	17	34,0	19	38,0	
bb	5	10,0	2	4,0	
Аллели	n=100		n=100		
Встречаемость аллеля В	73	73,0	77	77,0	$\chi^2= ,427$ p=0,514 df=2
Встречаемость аллеля b	27	27,0	23	23,0	

Для полиморфного варианта *VDR* BsmI частота рисковогено типа bb среди исследуемых диад составила 7,0% (Таблица 28).

Таблица 29 – Генотипическое и аллельное распределение полиморфизма FokI (rs2228570) гена VDR в исследуемых диадах «мать-новорождённый»

Генотипы	МАТЕРИ (n=50)		НОВОРОЖДЕННЫЕ (n=50)		χ^2 ; p
	абс.	%	абс.	%	
FF	23	46,0	29	58,0	$\chi^2=5,174$ p=0,076 df=2
Ff	18	36,0	19	38,0	
ff	9	18,0	2	4,0	
Аллели	n=100		n=100		
Встречаемость аллеля F	64	64,0	77	77,0	$\chi^2=4,063$ p=0,044 df=2
Встречаемость аллеля f	36	36,0	23	23,0	

Частота встречаемости рискового генотипа ff FokI варианта VDR составила 11,0% (Таблица 29). Были выявлены статистически значимые различия по частоте встречаемости аллелей F и f среди матерей и новорождённых (p=0,044), что может свидетельствовать о генетической гетерогенности в распределении аллелей между поколениями, а также указывать на особенности наследования данных аллелей и возможное влияние внешних факторов на экспрессию генов.

Таблица 30 – Генотипическое и аллельное распределение полиморфизма TaqI (rs731236) гена VDR в исследуемых диадах «мать-новорождённый»

Генотипы	МАТЕРИ (n=50)		НОВОРОЖДЕННЫЕ (n=50)		χ^2 ; p
	абс.	%	абс.	%	
TT	23	46,0	29	58,0	$\chi^2=2,992$ p=0,225 df=2
Tt	19	38,0	18	36,0	
tt	8	16,0	3	6,0	
Аллели	n=100		n=100		
Встречаемость аллеля T	65	65,0	76	76,0	$\chi^2=2,909$ p=0,089 df=2
Встречаемость аллеля t	35	35,0	24	24,0	

Для полиморфного варианта VDR TaqI частота рискового генотипа tt составила 11,0% (Таблица 30).

Стоит отметить, что была выявлена 1 диада «мать-новорождённый», имеющая все три аллели риска в гомозиготном состоянии, при этом дефицит витамина D

(25(OH)D 14,11 нг/мл) имела только женщина, а показатели кальций-фосфорного обмена были в референсных значениях как у матери, так и новорождённого. Можно предположить, что коррекция холекальциферола у плода и новорождённого произошла за счет способности плаценты активно транспортировать витамин D к плоду даже при его недостатке в организме матери через специфическую систему рецепторов (LRP2-CUBN) [77]. Кроме того, организм плода способен адаптироваться к условиям дефицита, оптимизируя использование имеющихся ресурсов витамина D, особенно в третьем триместре, даже при дефиците у матери. Однако, наличие у новорождённого трёх рискованных аллеля VDR в гомозиготном состоянии говорит о генетической предрасположенности к гиповитаминозу D и требует персонифицированного подхода к его профилактике.

Сравнительный анализ корреляционных связей между плазменным 25(OH)D обследованных женщин и их генотипов по указанным SNPмаркерам (BsmI, TaqI, FokI) не выявил статистически значимых ассоциаций. Однако низкая обеспеченность витамином D чаще регистрировалась у женщин, имеющих f аллель и ff генотип FokI варианта VDR, а также t аллель и tt генотип TaqI варианта VDR, в то время как b аллель и bb генотип полиморфного варианта VDR BsmI не оказывал такого влияния на обеспеченность 25(OH)D (Таблица 31, 32).

У исследуемых женщин дефицит (10,00 –19,99 нг/мл) в 1,5 – 2 раза чаще встречался при гомозиготном аллельном варианте bb полиморфизма BsmI и при гомозиготном аллельном варианте ff полиморфизма FokI ($p > 0,05$) (Таблица 31). Выраженный дефицит 25(OH)D (менее 10 нг/мл) в 4 раза чаще встречался при гомозиготном аллельном варианте bb полиморфизма BsmI, и в 2 раза чаще при гомозиготном аллельном варианте ff полиморфизма FokI и при гомозиготном аллельном варианте tt полиморфизма TaqI ($p > 0,05$). Стоит отметить, при доминантных гомозиготных аллельных вариантах полиморфизмов FokI и TaqI, выраженный дефицит холекальциферола не отмечался ни у одной женщины.

Таблица 31 – Статус витамина D у исследуемых матерей в зависимости от наличия аллелей гена *VDR*, n =50

Уровень 25(ОН)D	BsmI			p
	bb (n=5)	Bb (n=17)	BB (n=28)	
Норма (>30 нг/мл)	2 (40,0%)	9 (52,9%)	10 (35,7%)	$\chi^2=3,735$ $p>0,05^*$ df=6
Недостаточность (20,00-29,99 нг/мл)	0	4 (23,5%)	7 (25,0%)	
Дефицит (10,00 –19,99 нг/мл)	2 (40,0%)	3 (17,6%)	7 (25,0%)	
Выраженный дефицит (<10 нг/мл)	1 (20,0%)	1 (5,9%)	4 (14,3%)	
<30 нг/мл	3 (60,0%)	8 (47,1%)	18 (64,3%)	$\chi^2= ,298$ $p=0,523^{**}$ df = 2
≥30 нг/мл	2 (40,0%)	9 (52,9%)	10 (35,7%)	
Уровень 25(ОН)D	FokI			p
	ff (n=9)	Ff (n=18)	FF (n=23)	
Норма (>30 нг/мл)	2 (22,2%)	8 (44,4%)	11 (47,2%)	$\chi^2=8,982$ $p>0,05^*$ df=6
Недостаточность (20,00-29,99 нг/мл)	1 (11,1%)	4 (22,2%)	6 (26,1%)	
Дефицит (10,00 –19,99 нг/мл)	3 (33,3%)	3 (16,7%)	6 (26,1%)	
Выраженный дефицит (<10 нг/мл)	3 (33,3%)	3 (16,7%)	0	
<30 нг/мл	7 (77,8%)	10 (55,6%)	12 (52,2%)	$\chi^2=1,810$ $p=0,405^{**}$ df=2
≥30 нг/мл	2 (22,2%)	8 (44,4%)	11 (47,2%)	
Уровень 25(ОН)D	TaqI			p
	tt (n=8)	Tt (n=19)	TT (n=23)	
Норма (>30 нг/мл)	2 (25,0%)	7 (36,8%)	12 (52,2%)	$\chi^2=9,165$ $p>0,05^*$ df=6
Недостаточность (20,00-29,99 нг/мл)	1 (12,5%)	4 (21,1%)	6 (26,1%)	
Дефицит (10,00 –19,99 нг/мл)	2 (25,0%)	5 (26,3%)	5 (21,7%)	
Выраженный дефицит (<10 нг/мл)	3 (37,5%)	3 (15,8%)	0	
<30 нг/мл	6 (75,0%)	12 (63,2%)	11 (47,8%)	$\chi^2=2,134$ $p=0,345^{**}$ df=2
≥30 нг/мл	2 (25,0%)	7 (36,8%)	12 (52,2%)	

Примечание: * $p<0,001$ для критерия Крускала-Уоллеса при межгрупповом сравнении;

** $p<0,005$ для критерия Манна-Уитни при межгрупповом сравнении

Учитывая, что наличие b аллеля полиморфного варианта *VDR* BsmI, f аллеля полиморфного варианта *VDR* FokI, а также t аллеля полиморфного варианта *VDR* TaqI уже само по себе может считаться фактором риска гиповитаминоза D, а

гетерозиготный аллельный вариант свидетельствует об умеренном снижении экспрессии гена *VDR*, решено укрупнить исследуемые группы, объединив рецессивную гомозиготу и гетерозиготу исследуемых полиморфизмов *VDR* (Таблица 32).

Таблица 32 – Статус витамина D у исследуемых матерей в зависимости от аллельных вариантов полиморфизмов гена *VDR*, n =50

Уровень 25(ОН)D	BsmI: 283 A>G		p*	Отношение шансов (OR) и 95% ДИ
	Bb+ Bb (n=22)	BB (n=28)		
<30 нг/мл	11 (50,0%)	18 (64,3%)	$\chi^2=1,032$ p=0,310	0,556 0,178-1,734
≥30 нг/мл	11 (50,0%)	10 (35,7%)		
Уровень 25(ОН)D	FokI		p*	Отношение шансов (OR) и 95% ДИ
	Ff+ff (n=27)	FF (n=23)		
<30 нг/мл	17 (62,9%)	12 (52,2%)	$\chi^2=0,593$ p=0,442	1,558 0,503-4,830
≥30 нг/мл	10 (37,1%)	11 (47,2%)		
Уровень 25(ОН)D	TaqI		p*	Отношение шансов (OR) и 95% ДИ
	Tt+tt (n=27)	TT (n=23)		
<30 нг/мл	18 (75,0%)	11 (47,8%)	$\chi^2=1,810$ p=0,179	2,182 0,695-6,852
≥30 нг/мл	9 (25,0%)	12 (52,2%)		

Примечание: * p <0,005 для критерия Манна-Уитни при межгрупповом сравнении

Неадекватный статус витамина D (<30 нг/мл) в 1,7 раз чаще имели беременные женщины при наличии Ff и ff аллельных вариантах полиморфизма FokI (p>0,05). Наличие же Tt и tt аллельных вариантов полиморфизма TaqI в 3 раза увеличивало частоту гиповитаминоза D у исследуемых женщин (p>0,05) (Таблица 32).

Сравнительная оценка ассоциаций между плазменным уровнем 25(ОН)D пуповинной крови и генетическим статусом новорождённых по исследуемым полиморфизмам гена *VDR* (BsmI, TaqI, FokI) напротив показала, что все три генетических полиморфизма *VDR* и наличие их критических аллелей (b, t и f соответственно) чаще встречались у новорождённых с низкой обеспеченностью 25(ОН)D (Таблица 33, 34).

Таблица 33 – Статус витамина D у исследуемых новорождённых в зависимости от наличия аллелей гена *VDR*, n =50

Уровень 25(ОН)D	BsmI			p*
	bb (n=2)	Bb (n=19)	BB (n=29)	
Норма (>30 нг/мл)	2	8 (42,1%)	11 (37,9%)	$\chi^2=5,160$ p>0,05* df=6
Недостаточность (20,00-29,99 нг/мл)	-	2 (10,5%)	8 (27,9%)	
Дефицит (10,00 –19,99 нг/мл)	-	4 (21,1%)	5 (17,2%)	
Выраженный дефицит (<10 нг/мл)	-	5 (26,3%)	5 (17,2%)	
<30 нг/мл	-	11 (57,9%)	18 (62,1%)	$\chi^2=2,959$ p=0,228** df=2
≥30 нг/мл	2	8 (42,1%)	11 (37,9%)	
Уровень 25(ОН)D	FokI			p
	ff (n=2)	Ff (n=19)	FF (n=29)	
Норма (>30 нг/мл)	2	5 (26,3%)	14 (48,3%)	$\chi^2=6,104$ p>0,05* df=6
Недостаточность (20,00-29,99 нг/мл)	-	4 (21,1%)	6 (20,7%)	
Дефицит (10,00 –19,99 нг/мл)	-	4 (21,1%)	5 (17,2%)	
Выраженный дефицит (<10 нг/мл)	-	6 (31,6%)	4 (13,8%)	
<30 нг/мл	-	14 (73,7%)	15 (51,7%)	$\chi^2=5,149$ p=0,077** df=2
≥30 нг/мл	2	5 (26,3%)	14 (48,3%)	
Уровень 25(ОН)D	TaqI			p
	tt (n=3)	Tt (n=18)	TT (n=29)	
Норма (>30 нг/мл)	2 (66,7%)	5 (27,8%)	14 (48,3%)	$\chi^2=4,322$ p>0,05* df=6
Недостаточность (20,00-29,99 нг/мл)		4 (22,2%)	6 (20,7%)	
Дефицит (10,00 –19,99 нг/мл)		4 (22,2%)	5 (17,2%)	
Выраженный дефицит (<10 нг/мл)	1 (33,3%)	5 (27,8%)	4 (13,8%)	
<30 нг/мл	1 (33,3%)	13 (72,2%)	15 (51,7%)	$\chi^2=10,780$ p=0,005** df=2
≥30 нг/мл	2 (66,7%)	5 (27,8%)	14 (48,3%)	

Примечание: * p<0,001 для критерия Крускала-Уоллеса при межгрупповом сравнении;

** p <0,005 для критерия Манна-Уитни при межгрупповом сравнении

Данные демонстрируют, что у исследуемых новорождённых детей наличие гомозиготных аллельных вариантов исследуемых полиморфизмов *VDR* не приводит к развитию гиповитаминоза D, как у матерей. Лишь 1 ребенок с гомозиготным аллельным вариантом *tt* полиморфизма *TaqI* имел выраженный дефицит (<10 нг/мл) 25(OH)D ($p>0,05$).

Таблица 34 – Статус витамина D у исследуемых новорождённых в зависимости от аллельных вариантов полиморфизмов гена *VDR*, $n=50$

Уровень 25(OH)D	BsmI		p*	Отношение шансов (OR) и 95% ДИ
	Bb+ Vb (n=22)	BB (n=28)		
<30 нг/мл	11 (52,4%)	18 (62,1%)	$\chi^2=0,469$ $p=0,494$	0,672 0,215-2,099
≥30 нг/мл	10 (47,6%)	11 (37,9%)		
Уровень 25(OH)D	FokI		p*	Отношение шансов (OR) и 95% ДИ
	Ff+ff (n=27)	FF (n=23)		
<30 нг/мл	14 (66,7%)	15 (51,7%)	$\chi^2=1,116$ $p=0,291$	1,867 0,583-5,975
≥30 нг/мл	7 (33,3%)	14 (48,3%)		
Уровень 25(OH)D	TaqI		p*	Отношение шансов (OR) и 95% ДИ
	Tt+tt (n=27)	TT (n=23)		
<30 нг/мл	14 (66,7%)	15 (51,7%)	$\chi^2=1,116$ $p=0,291$	1,867 0,583-5,975
≥30 нг/мл	7 (33,3%)	14 (48,3%)		

Примечание: * $p < 0,005$ для критерия Манна-Уитни при межгрупповом сравнении

Сочетанный анализ наличия рецессивных гомозигот и гетерозигот исследуемых полиморфизмов *VDR* у новорождённых (Таблица 34) выявил, что неадекватный статус витамина D у новорождённых детей (<30 нг/мл) в 2 раза чаще встречался при наличии Ff и ff аллельных вариантах полиморфизма *FokI* и Tt и tt аллельных вариантов полиморфизма *TaqI* ($p>0,05$).

Учитывая влияние обеспеченности кальцидиолом матери на обеспеченность новорождённого ребенка, решено провести сравнительную оценку взаимосвязи между показателями концентрации 25(OH)D в сыворотке пуповинной крови новорождённых и материнских генотипов по исследуемым локусам *BsmI* (rs1544410), *TaqI* (rs731236) и *FokI* (rs2228570) *VDR* (Таблица 35, 36).

Таблица 35 – Статус витамина D у исследуемых новорождённых в зависимости от наличия аллелей гена *VDR* у матерей, n =50

Уровень 25(ОН)D	BsmI			p
	bb (n=5)	Bb (n=17)	BB (n=28)	
Норма (>30 нг/мл)	3 (60,0%)	9 (52,9%)	9 (32,1%)	$\chi^2=8,503$ $p>0,05^*$ df=6
Недостаточность (20,00-29,99 нг/мл)	0	3 (17,6%)	7 (25,0%)	
Дефицит (10,00 –19,99 нг/мл)	0	1 (5,9%)	8 (28,6%)	
Выраженный дефицит (<10 нг/мл)	2 (40,0%)	4 (23,5%)	4 (14,3%)	
<30 нг/мл	3 (60,0%)	8 (47,1%)	19 (67,9%)	$\chi^2=1,907$ $p=0,386^{**}$ df=2
≥30 нг/мл	2 (40,0%)	9 (52,9%)	9 (32,1%)	
Уровень 25(ОН)D	FokI			p
	ff (n=9)	Ff (n=18)	FF (n=23)	
Норма (>30 нг/мл)	3 (33,3%)	7 (38,9%)	11 (47,2%)	$\chi^2=8,872$ $p>0,05^*$ df=6
Недостаточность (20,00-29,99 нг/мл)	0	4 (22,2%)	6 (26,1%)	
Дефицит (10,00 –19,99 нг/мл)	4 (44,5%)	4 (22,2%)	1 (4,3%)	
Выраженный дефицит (<10 нг/мл)	2 (22,2%)	3 (16,7%)	5 (21,7)	
<30 нг/мл	6 (66,7%)	11 (47,2%)	12 (52,2%)	$\chi^2=0,670$ $p=0,716^{**}$ df=2
≥30 нг/мл	3 (33,3%)	7 (38,9%)	11 (47,2%)	
Уровень 25(ОН)D	TaqI			p
	tt (n=8)	Tt (n=19)	TT (n=23)	
Норма (>30 нг/мл)	3 (37,5%)	6 (31,6%)	12 (52,2%)	$\chi^2=8,124$ $p>0,05^*$ df=6
Недостаточность (20,00-29,99 нг/мл)	0	4 (21,1%)	6 (26,1%)	
Дефицит (10,00 –19,99 нг/мл)	3 (37,5%)	5 (26,3%)	1 (4,3%)	
Выраженный дефицит (<10 нг/мл)	2 (25,0%)	4 (21,1%)	4 (17,4)	
<30 нг/мл	5 (62,5%)	13 (68,4%)	11 (47,8%)	$\chi^2=1,891$ $p=0,389^{**}$ df=2
≥30 нг/мл	3 (37,5%)	6 (31,6%)	12 (52,2%)	

Примечание: * $p<0,001$ для критерия Крускала-Уоллеса при межгрупповом сравнении;

** $p<0,005$ для критерия Манна-Уитни при межгрупповом сравнении

Анализ показал, что у матерей новорождённых с низкой обеспеченностью 25(ОН)D выявляются все три генетических полиморфизма *VDR* и наличие их критических аллелей (b, t и f соответственно).

Наличие у матери рецессивных гомозиготных аллельных вариантов исследуемых полиморфизмов *VDR* в 22 - 44,5% случаев приводит к развитию выраженного дефицита кальцидиола у ее новорождённого ребенка ($p > 0,05$). Однако, стоит отметить, что и наличие у матери доминантных гомозиготных аллельных вариантов так же не исключает развитие дефицита, в т.ч. и выраженного дефицита, в 4,3 - 28,6% случаев у ее новорождённого ребенка ($p > 0,05$).

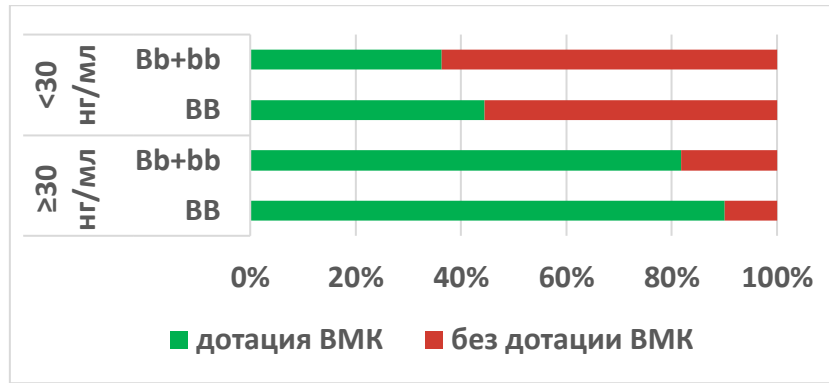
Таблица 36 – Статус витамина D у исследуемых новорождённых в зависимости от материнских аллельных вариантов полиморфизмов гена *VDR*, n =50

Уровень 25(ОН)D	BsmI		p*	Отношение шансов (OR) и 95% ДИ
	Bb+ Bb (n=22)	BB (n=28)		
<30 нг/мл	11 (50,0%)	19 (67,9%)	$\chi^2=1,637$ p=0,201	0,474 0,150-1,499
≥30 нг/мл	11 (50,0%)	9 (32,1%)		
Уровень 25(ОН)D	FokI		p*	Отношение шансов (OR) и 95% ДИ
	Ff+ff (n=27)	FF (n=23)		
<30 нг/мл	17 (62,9%)	12 (52,2%)	$\chi^2=0,593$ p=0,442	1,558 0,503-4,830
≥30 нг/мл	10 (37,1%)	11 (47,2%)		
Уровень 25(ОН)D	TaqI		p*	Отношение шансов (OR) и 95% ДИ
	Tt+tt (n=27)	TT (n=23)		
<30 нг/мл	18 (66,7%)	11 (47,8%)	$\chi^2=1,810$ p=0,179	1,636 0,695-6,852
≥30 нг/мл	9 (33,3%)	12 (52,2%)		

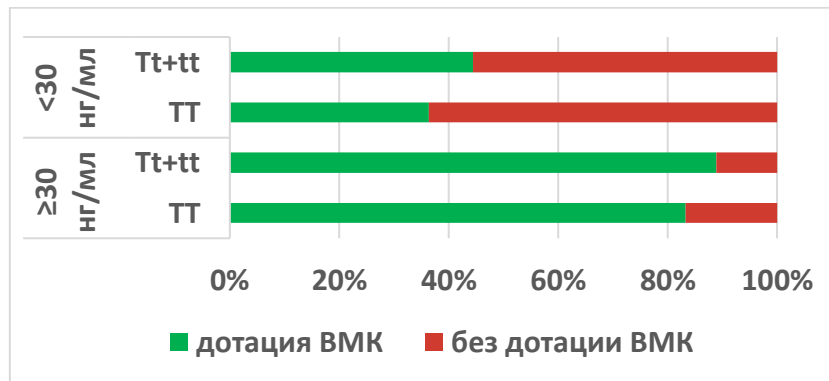
Примечание: * p < 0,005 для критерия Манна-Уитни при межгрупповом сравнении

Одновременное присутствие у матери генотипов Ff и ff полиморфизма FokI и генотипов Tt и tt полиморфизма TaqI в 1,5 раза увеличивает вероятность гиповитаминоза D у новорождённых детей ($p > 0,05$).

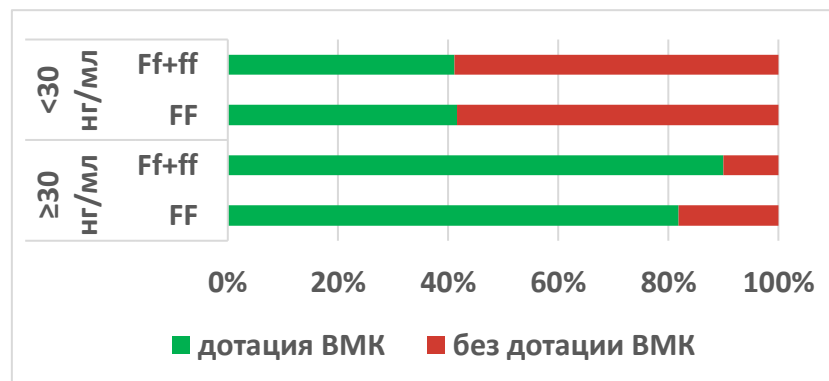
Нами было проанализировано влияние дотации холекальциферола в виде моноформных препаратов витамина D или в составе ВМК во время беременности на обеспеченность 25(ОН)D в диадах «мать-новорождённый» в зависимости от генотипов исследуемых полиморфизмов *VDR* (BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236) и FokI (rs2228570)) у женщин и детей (Рисунок 45,46).



А



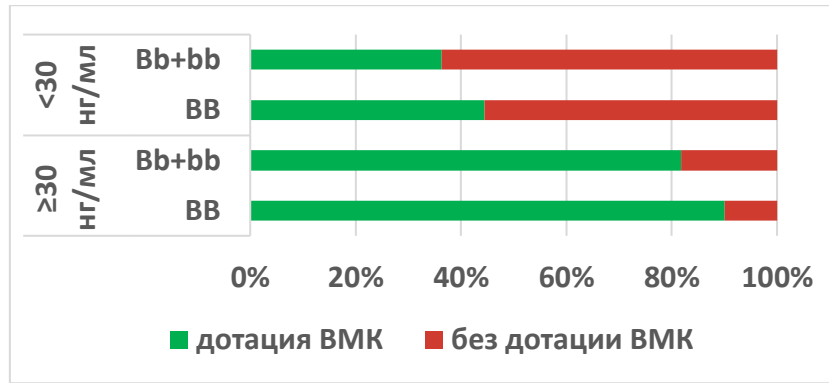
Б



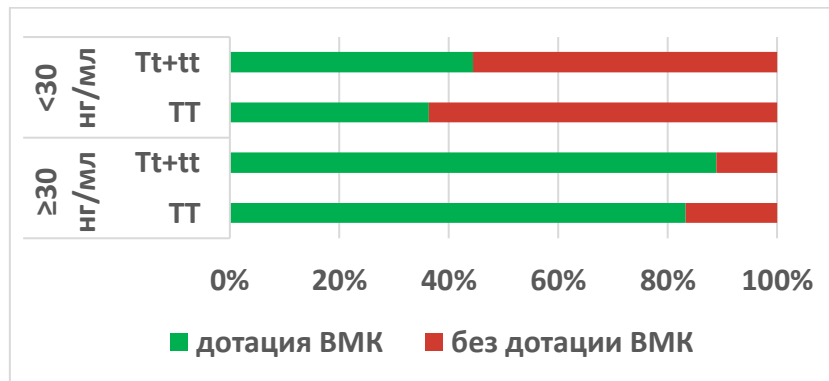
В

Рисунок 45 – Структура обеспеченности витамином D женщин в зависимости от их приема ВМК во время беременности и генотипов *VDR* по локусам *BsmI* (А), *TaqI* (Б), *FokI* (В)

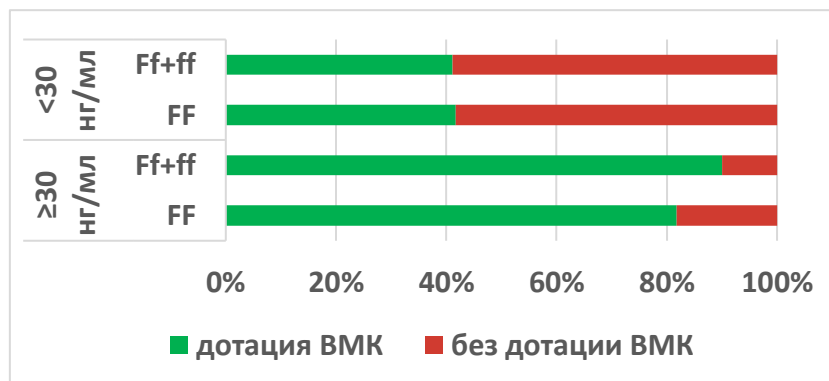
При наличии *b* аллеля и *bb* генотипа полиморфного варианта *VDR BsmI*, *f* аллеля и *ff* генотипа полиморфного варианта *VDR FokI*, а также *t* аллеля и *tt* генотипа полиморфного варианта *VDR TaqI* у беременной женщины, дополнительный прием витамина D не позволяет нивелировать гиповитаминоз D (25(OH)D < 30 нг/мл) (Рисунок 45).



А



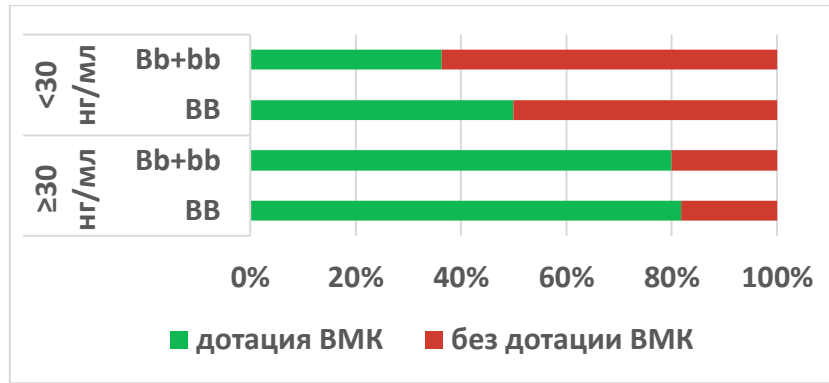
Б



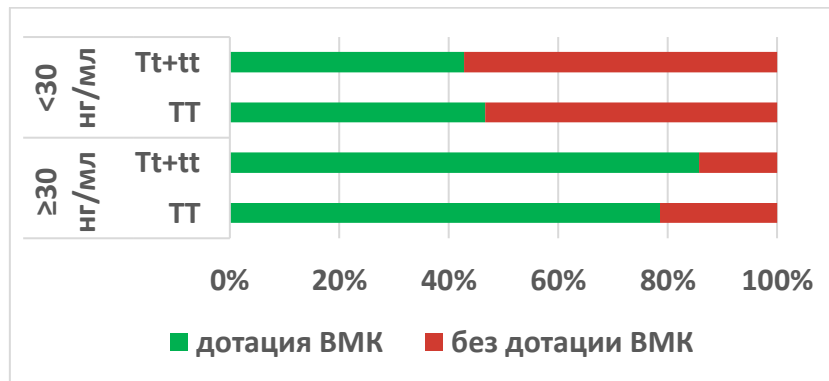
В

Рисунок 46 – Структура обеспеченности 25(OH)D новорождённых в зависимости от приема матерью ВМК во время беременности и материнских генотипов *VDR* по локусам BsmI (А), TaqI (Б), FokI (В)

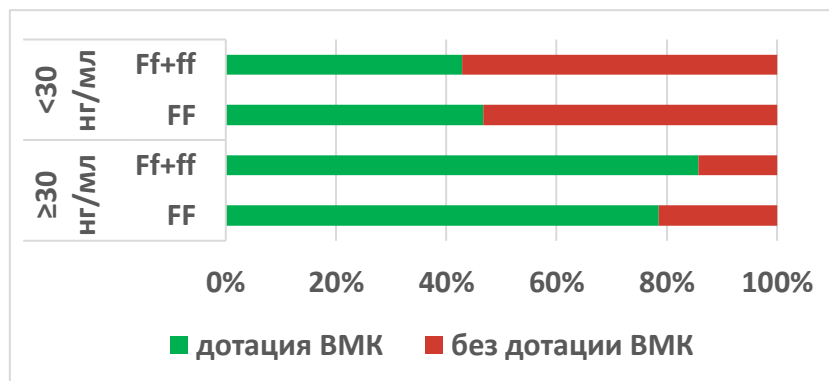
Отсутствие дотации ВМК во время беременности независимо от полиморфных генотипов *VDR* у матери, чаще способствует развитию гиповитаминоза D (25(OH)D <30 нг/мл) у новорождённого ребенка (Рисунок 46).



А



Б



В

Рисунок 47 – Структура обеспеченности витамином D у новорождённых в зависимости от их генотипов *VDR* по локусам *BsmI* (А), *TaqI* (Б), *FokI* (В) и приема матерью ВМК во время беременности

При наличии у новорождённого ребенка *b* аллеля и *bb* генотипа полиморфного варианта *VDR BsmI*, *f* аллеля и *ff* генотипа полиморфного варианта *VDR FokI*, *t* аллеля и *tt* генотипа полиморфного варианта *VDR TaqI*, дополнительный прием матерью витамина D во время беременности (Рисунок 47) не может 100% профилактировать его гиповитаминоз D (25(OH)D <30 нг/мл).

Таким образом, дефицит витамина D в диадах «мать-новорождённый» чаще встречался при гомозиготных аллельных вариантах генотипов *VDR* по локусам *BsmI* (rs1544410), *TaqI* (rs731236) и *FokI* (rs2228570). В большинстве случаев при выраженном дефиците D обнаружены гомозиготные варианты ff и tt полиморфизмов *FokI* и *TaqI* соответственно, как у матерей, так и их новорождённых детей. Кроме того, отсутствие дотации ВМК во время беременности, в независимости от полиморфных генотипов *VDR* у матери, чаще способствуют развитию гиповитаминоза D ($25(\text{OH})\text{D} < 30$ нг/мл) у новорождённого ребенка.

3.7 Факторный анализ и математическая модель прогнозирования гиповитаминоза D в диадах «мать-новорождённый»

В ходе нашего исследования проводился анализ зависимости уровня витамина D диад «мать-новорождённый» в зависимости от следующих факторов: возраст матери, порядковый номер беременности и родов, прием витаминно-минеральных комплексов, срок гестации, пол новорождённого, параметры физического развития новорождённого, акушерского и соматического анамнеза матери, наличие полиморфизмов гена *VDR* (всего 23 фактора).

Для выделения и обоснования ключевых факторов гиповитаминоза D в диадах «мать-новорождённый», которые можно было бы расценивать как возможные предикторы дефицита кальцидиола у новорождённых детей, проведен факторный анализ. Для сокращения размерности данных использован метод главных компонент с процедурой ортогонального вращения матрицы факторных нагрузок. Критерием выделения значимых факторов послужило значение факторной нагрузки $\geq 0,5$.

При включении в факторный анализ основных клинико-анамнестических данных диад «мать-новорождённый», удалось выделить четыре фактора низкой обеспеченности кальцидиолом у детей, накопленная дисперсия которых составила

67,3 %, подтверждая её репрезентативность относительно исходной матрицы данных (Таблица 37).

Таблица 37 – Факторная структура гиповитаминоза D (<30 нг/мл) у новорождённых детей с учетом клинико-anamнестических данных

Признак	Факторные нагрузки		
	Первый фактор	Второй фактор	Третий фактор
Вес при рождении	0,903	-0,282	0,023
Рост при рождении	0,842	-0,218	0,005
Окружность головы	0,750	-0,291	-0,036
Срок гестации	0,614	-0,137	0,262
Беременность	0,389	0,832	-0,185
Роды	0,252	0,855	-0,192
Возраст матери	0,320	0,667	0,249
Уровень 25(ОН)D матери	-0,074	0,106	0,811
Прием ВМК	0,027	-0,296	-0,525
Питание	-0,055	-0,074	0,773
Значение фактора	2,790	2,204	1,736
Объясненная дисперсия, %	27,896	22,043	17,358
Кумулятивная дисперсия, %	27,896	49,939	67,296

Примечание: факторы выделены по столбцам, использовано ортогональное вращение матрицы нагрузок, жирно маркированы факторные нагрузки $\geq 0,5$.

Антропометрические данные ребенка при рождении в сочетании со сроком гестации формировали «первый фактор», объясняя 27,9% дисперсии. В качестве «второго фактора» выступал порядковый номер беременности и родов, возраст матери (22,0% объяснения). Переменные уровень 25(ОН)D матери, отсутствие дотации ВМК и недостаточное потребление витамин D-содержащих продуктов в рационе питания фиксированы как «третий фактор» (17,4% дисперсии).

При дополнении в факторный анализ анамнестических данных матери, низкий уровень 25(ОН)D (<30 нг/мл) в пуповинной крови новорождённого характеризовался наибольшей «факторной нагрузкой» при сочетании

антропометрических данных при рождении со сроком гестации. На «первый фактор» приходилось 20,5% объяснения дисперсии (Таблица 38).

Таблица 38 – Факторная структура гиповитаминоза D (<30 нг/мл) у новорождённых детей с учетом анамнестических данных матери

Признак	Факторные нагрузки						
	Первый фактор	Второй фактор	Третий фактор	Четвёртый фактор	Пятый фактор	Шестой фактор	Седьмой фактор
Срок гестации	0,526	-0,103	-0,019	0,382	-0,015	0,357	0,167
Вес при рождении	0,947	-0,012	0,047	-0,002	-0,057	-0,059	-0,091
Рост при рождении	0,866	0,070	-0,073	-0,130	-0,105	-0,075	-0,034
Окружность головы	0,836	-0,024	0,009	0,004	-0,039	-0,133	0,011
Окружность грудной клетки	0,870	-0,149	0,178	0,151	0,018	-0,050	-0,027
Беременность	0,035	0,808	0,414	0,067	-0,089	0,142	0,144
Роды	-0,062	0,800	0,401	0,065	-0,044	-0,012	0,156
Возраст матери	0,044	0,670	-0,070	0,314	0,012	-0,148	0,265
ОАА	-0,108	-0,542	-0,037	0,433	0,254	-0,054	0,146
Прием ВМК	-0,057	-0,171	0,631	0,005	0,299	-0,318	0,080
ОРВИ у матери	0,168	0,304	-0,554	-0,030	0,536	-0,155	0,023
НКВИ у матери	-0,120	-0,392	0,404	0,694	-0,093	0,127	0,019
Гестоз у матери	0,059	0,235	-0,063	0,287	0,566	0,509	-0,168
Анемия у матери	-0,052	0,293	-0,158	0,410	0,238	-0,555	-0,329
Курение матери	0,115	-0,144	-0,197	-0,212	0,240	0,079	0,791
Значение фактора	3,485	2,584	1,759	1,506	1,161	1,116	1,100
Объясненная дисперсия, %	20,499	15,198	10,347	8,861	6,827	6,562	6,471
Кумулятивная дисперсия, %	20,499	35,697	46,044	54,905	61,732	68,294	74,765

Примечание: факторы выделены по столбцам, использовано ортогональное вращение матрицы нагрузок, жирно маркированы факторные нагрузки $\geq 0,5$.

В качестве «второго фактора», составившего 15,2%, выступило сочетание порядкового номера беременности и родов, возраста и отягощенный акушерский анамнез (ОАА) матери. Наличие у матери на момент родов острой респираторно-вирусной инфекции (ОРВИ) или новой коронавирусной инфекции (НКВИ) составили «третий» и «четвёртый фактор» с меньшими величинами дисперсии, равных 10,4% и 8,9% соответственно. Статистическую сопряженность, связанную с ОРВИ и гестозом у матери, отражал «пятый фактор» равный 6,8%. Сочетание гестоза и анемии во время беременности выступило «шестым фактором», составившим 6,6% дисперсии. Курение матерью во время беременности явилось «седьмым фактором» (6,5% дисперсии) гиповитаминоза D у новорождённого. Общий объём объяснённой дисперсии составил 74,8 %, свидетельствуя о высокой степени детализации полученной факторной структуры.

Также нами был проведен факторный анализ с использованием традиционных клинико-anamнестических данных и дополненных наличием полиморфизмов гена *VDR* в диадах «мать-новорождённый» (Таблица 39). В данном случае самым весомым фактором, связанным с низким уровнем 25(OH)D в пуповинной крови, стало сочетание материнских и детских генотипов *VDR* по локусам *BsmI*, *FokI* и *TaqI*, составив 29,5% объяснённой дисперсии. В качестве «второго фактора» (16,9% дисперсии) выступает сочетание антропометрических данных новорождённого при рождении со сроком гестации. Порядковый номер беременности и родов являются «третьим фактором», объясняя 12,3% гиповитаминоза D у новорождённых детей. Переменные уровень 25(OH)D матери и недостаточное потребление витамин D-содержащих продуктов в рационе питания фиксированы как «четвёртый фактор» (7,9% дисперсии). «Пятый фактор» составили отсутствие дотации ВМК во время беременности, отягощенный акушерский анамнез матери и наличие острой респираторной инфекции (ОРВИ или НКВИ) на момент родов (6,1% объяснения). Сочетание ожирения и курения матери во время беременности выступило «шестым фактором» с дисперсией 5,7%. Суммарный вклад выделенных факторов в объяснение общей дисперсии данных достиг 78,4%, что указывает на высокую репрезентативность полученной модели.

Таблица 39 – Факторная структура гиповитаминоза D (<30 нг/мл) у новорождённых детей с учетом полиморфизмов гена *VDR*

Признак	Факторные нагрузки					
	Первый фактор	Второй фактор	Третий фактор	Четвёртый фактор	Пятый фактор	Шестой фактор
Материнский генотип <i>VDR</i> по локусу <i>BsmI</i>	0,924	0,026	-0,105	0,108	0,024	0,124
Материнский генотип <i>VDR</i> по локусу <i>FokI</i>	0,967	-0,004	0,006	0,057	0,065	0,069
Материнский генотип <i>VDR</i> по локусу <i>TaqI</i>	0,967	-0,004	0,006	0,057	0,065	0,069
Генотип <i>FokI VDR</i> новорожденного	0,931	-0,001	-0,038	0,164	0,045	-0,189
Генотип <i>TaqI VDR</i> новорожденного	0,931	-0,001	-0,038	0,164	0,045	-0,189
Генотип <i>BsmI VDR</i> новорожденного	0,973	-0,013	-0,048	0,133	0,047	-0,002
Срок гестации	0,157	0,593	0,132	0,210	0,138	-0,073
Вес при рождении	-0,052	0,946	0,028	-0,019	-0,051	-0,149
Рост при рождении	-0,002	0,854	0,041	-0,072	-0,218	0,000
Окружность головы	-0,055	0,810	0,007	-0,039	0,059	0,138
Окружность грудной клетки	-0,022	0,867	-0,071	-0,104	0,157	-0,083
Беременность	-0,075	0,070	0,894	-0,166	-0,113	-0,098
Роды	-0,190	-0,048	0,880	-0,081	0,008	-0,034
Питание	0,107	0,040	-0,123	0,802	0,005	-0,089
Уровень 25(OH)D матери	0,258	-0,066	0,091	0,745	-0,123	0,042
Прием ВМК	-0,130	0,088	-0,121	-0,309	0,692	-0,050
ОАА	0,115	-0,145	-0,418	0,071	0,624	0,368
ОРИ	-0,317	-0,066	-0,062	-0,091	-0,794	0,089
Курение матери	-0,198	0,005	-0,005	-0,346	-0,012	0,774
Ожирение	-0,136	0,138	0,038	-0,429	0,012	-0,653
Значение фактора	6,197	3,548	2,584	1,652	1,282	1,196
Объясненная дисперсия, %	29,510	16,894	12,307	7,866	6,105	5,695
Кумулятивная дисперсия, %	29,510	46,404	58,711	66,577	72,682	78,378

Примечание: факторы выделены по столбцам, использовано ортогональное вращение матрицы нагрузок Varimax normalized, маркированы факторные нагрузки $\geq 0,5$.

Таким образом, определение дополнительных факторов гиповитаминоза D у новорождённых детей, таких как материнские и собственно детские генотипы *VDR* по локусам *BsmI*, *FokI* и *TaqI* в сочетании с антропометрическими данными новорождённого, особенностями акушерско-гинекологического анамнеза и курением матери тесно взаимосвязаны с традиционными факторами риска низкой

обеспеченности кальцидила, такими как уровень обеспеченности 25(OH)D матери, приемом ВМК и сбалансированным питанием женщины во время беременности. Несомненным является вклад указанных факторов в статус витамина D в диадах «мать-новорождённый», а их сочетание может значительно снизить количество 25(OH)D как у матери, так и у ребенка.

Для построения прогностических моделей, оценивающих статус витамина D у матери и новорождённого, использован метод множественного линейного регрессионного анализа с отбором значимых предикторов путём пошагового исключения (Таблица 40).

Таблица 40 – Логистическое регрессионное моделирование однофакторных связей клиничко-анамнестических параметров с концентрацией кальцидила у беременной женщины/роженицы

Независимая переменная	B	σ	Вальд	p	Exp (B)	Нижний ДИ	Верхний ДИ
Возраст матери	-0,085	0,035	5,948	0,015	0,919	0,859	0,6984
Беременности	0,258	0,131	3,879	0,049	1,294	1,001	1,673
Питание	-3,327	1,059	9,869	0,002	0,036	0,005	0,286
Прием ВМК	1,654	0,558	8,793	0,003	5,229	1,752	15,603
Генотип BsmI VDR	-0,718	0,209	11,748	0,001	0,488	0,324	0,735
Генотип FokI VDR	-0,471	0,184	6,535	0,011	0,624	0,435	0,896
Генотип TaqI VDR	-0,459	0,187	5,997	0,14	0,632	0,438	0,912
ГСД	1,211	0,394	9,433	0,002	3,358	1,550	7,275
Гипотиреоз	0,911	0,435	4,390	0,036	2,487	1,061	5,833

Для модели прогнозирования статуса витамина D у беременной женщины/роженицы отобраны следующие предикторы: возраст, порядковый номер беременности, прием ВМК, отягощенный анамнез по гестационному сахарному диабету. Выявленные предикторы обеспечили построение устойчивой модели, демонстрирующей уровень конкордации (согласованности предсказаний с наблюдаемыми значениями) 77,0%, подтверждающий её прогностическую валидность. Метод обратной селекции с учетом значений критерия Вальда

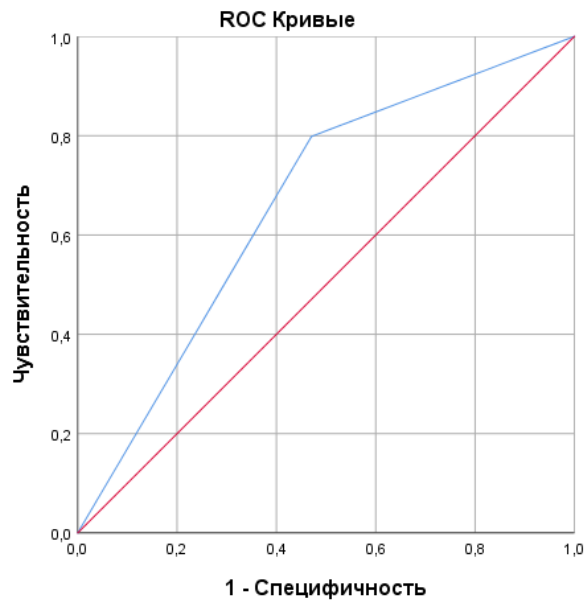
позволил выявить константы, показавшие свой потенциальный вклад в процесс и предикторы модели прогноза статуса витамина D у беременной женщины/роженицы (Таблица 41).

Таблица 41 – Клинико-анамнестические показатели при многофакторной логистической регрессии для прогнозирования статуса кальцидиола у беременной женщины/роженицы

Независимая переменная	B	σ	Вальд	p	Exp (B)	Нижний ДИ	Верхний ДИ
Возраст матери	-0,146	0,047	9,664	0,002	0,864	0,788	0,947
Беременности	0,632	0,195	10,500	0,001	1,882	1,284	2,758
Прием ВМК	1,830	0,631	8,402	0,004	6,236	1,809	21,498
ГСД	1,192	0,501	5,660	0,017	3,294	1,234	8,794
Гипотиреоз	0,839	0,505	2,761	0,097	2,314	0,860	6,225
Константа	-1,708	1,997	0,731	0,393	0,181		

Верификация гипотезы соответствия фактических и прогнозируемых значений осуществлялась с помощью критерия Хосмера-Лемешова ($p=0,229$, $\chi^2=10,545$, $df=8$) и R-квадрата Нэйджелкерка (составил 0,318).

Полученная ROC-кривая (Рисунок 48) «модели №1» демонстрирует среднее качество прогноза. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза гиповитаминоза D у беременной женщины/роженицы составила $0,664 \pm 0,075$ с 95% ДИ 0,516-0,817. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,05$). В целом полученная диагностическая ценность модели составила 52,9% чувствительности и 79,9% специфичности, прогностичность положительного результата – 23,7%, прогностичность отрицательного результата – 93,5%.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 48 – ROC-кривая «модели №1» для прогноза гиповитаминоза D у беременной женщины/роженицы

Таким образом, предикторами низкой обеспеченности витамином D у беременной женщины/роженицы являются возраст, количество беременностей, прием ВМК, наличие гестационного сахарного диабета и гипотиреоза. Однако, низкая прогностическая ценность полученной математической модели еще раз подчеркивает невозможность достоверного прогнозирования уровня обеспеченности кальцидиолом у женщины во время беременности, и актуальность внедрения рутинного обследования всех беременных.

С целью прогнозирования статуса витамина D у новорождённого ребенка проведен однофакторный логистический регрессионный анализ материнских клинико-anamнестических показателей (Таблице 42).

Таблица 42 – Логистическое регрессионное моделирование однофакторных связей материнских клинико-анамнестических параметров с концентрацией кальцидиола у новорождённого ребенка

Независимая переменная	B	Σ	Вальд	p	Exp (B)	Нижний ДИ	Верхний ДИ
Уровень 25(OH)D матери	-0,181	0,027	44,544	0,000	0,835	0,791	0,880
Беременности	0,325	0,135	5,779	0,016	1,385	1,062	1,805
Роды	0,404	0,202	3,995	0,046	1,497	1,008	2,224
Возраст матери	-0,098	0,035	7,958	0,005	0,907	0,847	0,971
Прием ВМК	1,774	0,556	10,168	0,001	5,892	1,981	17,529
Материнский генотип BsmI VDR	-0,755	0,210	12,954	0,000	0,470	0,312	0,709
Материнский генотип FokI VDR	-0,464	0,183	6,417	0,011	0,629	0,439	0,900
Материнский генотип TaqI VDR	-0,452	0,186	5,902	0,015	0,636	0,442	0,916
Генотип BsmI VDR новорождённого	-0,775	0,224	11,955	0,001	0,460	0,297	0,715
Генотип FokI VDR новорождённого	-0,627	0,222	8,000	0,005	0,534	0,346	0,825
Генотип TaqI VDR новорождённого	-0,587	0,216	7,368	0,007	0,556	0,364	0,849
ГСД	1,321	0,393	11,308	0,001	3,746	1,735	8,090

Для модели прогноза статуса витамина D у новорождённого ребенка отобраны следующие предикторы: уровень 25(OH)D матери, ее возраст, количество беременностей и родов, прием ВМК, отягощенный анамнез по гестационному сахарному диабету, материнские и детские генотипы VDR по локусам BsmI, FokI и TaqI. Применение алгоритма обратной селекции с учётом значений критерия Вальда позволило выделить значимые константы и предикторы, оказывающие влияние на прогнозирование статуса витамина D у новорождённого ребенка (Таблица 43). Использование отобранных предикторов привело к созданию статистически надёжной модели с показателем конкордации 90,7 %, свидетельствующим о высокой валидности и прогностической точности модели. Адекватность соответствия между эмпирическими данными и результатами моделирования проведена с помощью критерия Хосмера-Лемешова ($p=0,794$, $\chi^2=4,650$, $df=8$) и R-квadrата Нэйджелкерка (составил 0,668).

Таблица 43 – Многофакторный логистический регрессионный анализ клиничкоанамнестических данных матери в прогнозировании дефицита витамина D у новорождённого ребенка

Независимая переменная	B	Σ	Вальд	p	Exp (B)	Нижний ДИ	Верхний ДИ
Уровень 25(ОН)D матери	-0,163	0,027	37,077	0,000	0,849	0,806	0,895
Возраст матери	-0,129	0,062	4,317	0,038	0,879	0,778	0,993
Беременности	0,606	0,248	5,940	0,015	1,832	1,126	2,982
Константа	7,582	1,832	17,135	0,000	1962,044		

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$Y_{ВИТDн} = 7,582 - 0,163 * X_{ВИТDм} - 0,129 * X_{ВОЗPм} + 0,606 * X_{БЕРм} \quad (1)$$

где $Y_{ВИТDн}$ – вероятность дефицита витамина D у новорождённого,

$X_{ВИТDм}$ – уровень кальцидиола у матери во время беременности, нг/мл,

$X_{ВОЗPм}$ – материнский возраст (полных лет),

$X_{БЕРм}$ – порядковый номер беременности.

При увеличении уровня 25(ОН)D матери на 1 нг/мл, шанс гиповитаминоза D у новорождённого ребенка уменьшится примерно на 15,1%, $(1 - 0,849) \times 100\%$, если остальные переменные не меняются. Следовательно, более высокий уровень кальцидиола у матери – фактор защиты от дефицита у новорождённого.

С увеличением возраста матери на 1 год шанс гиповитаминоза D у новорождённого ребенка уменьшается на 12,1%, $(1 - 0,879) \times 100\%$, при прочих равных переменных. Исходя из этого, женщины более старшего возраста имеют меньший риск родить ребенка с дефицитом кальцидиола.

С увеличением числа беременностей матери на 1 единицу, шанс гиповитаминоза D у новорождённого ребенка увеличится в 1,832 раза, на 83,2%, $(1,832 - 1) \times 100\%$. То есть количество беременностей матери – рисковый фактор дефицита кальцидиола у новорождённого ребенка.

Итоговое прогностическое уравнение вероятности гиповитаминоза D у новорождённого ребенка определяется по формуле:

$$\text{гипоВИТDн} = \frac{e^{7,582-0,163 \times \text{ВИТDм}-0,129 \times \text{ВОЗРм}+0,606 \times \text{БЕРм}}}{1+e^{7,582-0,163 \times \text{ВИТDм}-0,129 \times \text{ВОЗРм}+0,606 \times \text{БЕРм}}} \quad (2)$$

где гипоВИТDн – вероятность дефицита витамина D у новорождённого,

e – Экспонента, равная 2,718,

ВИТDм– уровень кальцидиола у матери во время беременности, нг/мл,

ВОЗРм – материнский возраст (полных лет),

БЕРм – порядковый номер беременности.

Полученная ROC-кривая (Рисунок 49) демонстрирует высокое качество прогноза. Площадь под ROC-кривой, соответствующая взаимосвязи прогноза гиповитаминоза D у новорождённого ребенка, составила $0,885 \pm 0,036$ с 95% ДИ 0,815-0,956. Полученная «модель № 2» была статистически значимой ($p=0,000$), пороговое значение логистической функции P составило 0,5. Диагностическая ценность модели составила 84,6% чувствительности и 86,0% специфичности, прогностичность положительного результата – 76,7%, прогностичность отрицательного результата – 95,3%.

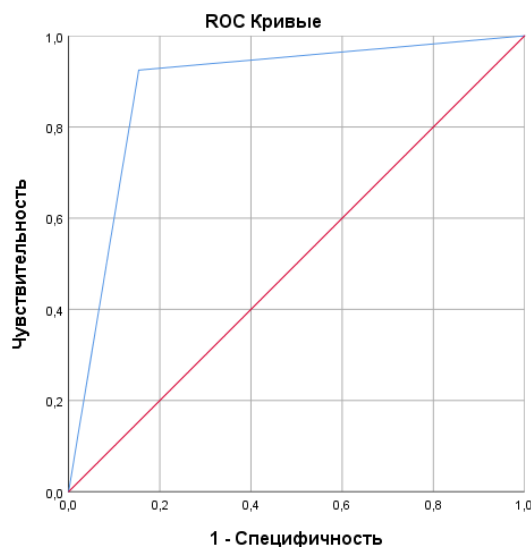


Рисунок 49 – ROC-кривая «модели №2» для прогноза гиповитаминоза D у новорождённого ребенка

Таким образом, исходя из проведенного логистического регрессионного анализа установлены значимые предикторы низкого статуса витамина D у новорождённого ребенка. Проведенный ROC-анализ показал высокую чувствительность и специфичность предложенной модели, позволяющей неинвазивно прогнозировать уровень кальцидиола у ребенка на основании материнских данных, таких как уровень 25(OH)D матери, ее возраст и количество беременностей.

Клинический пример 1. Пациент новорождённый ребенок мужского пола от второй беременности вторых срочных родов в 38 недель. Возраст матери 27 лет. У матери непосредственно перед родами произведен забор венозной крови в пробирки с антикоагулянтом в одноразовые системы Vacutainer (Bodywin, Китай), затем центрифугирована при 2000 оборотах в течение 10 минут. Отобрана сыворотка. Количественное определение 25(OH)D в сыворотке крови проведено методом иммуноферментного анализа (ELISA, DRG Instruments GmbH, Германия). Получен результат: 25(OH)D матери 8,0 нг/мл.

На основании значений уровня 25(OH)D матери, ее возраста и порядкового номера беременности вычисляется функция случайного аргумента, берется ее экспонента и рассчитывается вероятность наступления гиповитаминоза D ($25(OH)D \leq 29,99$ нг/мл) у новорождённого ребенка.

Рассчитана вероятность наличия гиповитаминоза D у новорождённого ребенка:

$$P = \frac{2,718^{7,582-0,163 \times 8,0-0,129 \times 27+0,606 \times 2}}{1 + 2,718^{7,582-0,163 \times 8,0-0,129 \times 27+0,606 \times 2}} = 0,98$$

Полученное значение $p > 0,5$ – соответствует высокой вероятности наличия гиповитаминоза D у новорождённого ребенка.

Результат количественного определения 25(OH)D в пуповинной крови новорождённого 8,8 нг/мл, что подтверждает гиповитаминоза D у данного пациента.

Представленный клинический пример демонстрирует, что при рассчитанной вероятности выше 0,5 прогнозируется высокий риск гиповитаминоза D у

новорождённого ребенка, требующего инвазивного определения уровня кальцидиола сыворотки крови и назначения мономорфных препаратов витамина D в лечебных дозах, а не профилактических.

Клинический пример 2. Пациент новорождённый ребенок женского пола от четвёртой беременности вторых срочных родов в 40 недель. Возраст матери 31 год. У матери непосредственно перед родами произведен забор венозной крови в пробирки с антикоагулянтом в одноразовые системы Vacutainer (Bodywin, Китай), затем центрифугирована при 2000 оборотах в течение 10 минут. Отобрана сыворотка. Количественное определение 25(OH)D в сыворотке крови проведено методом иммуноферментного анализа (ELISA, DRG Instruments GmbH, Германия). Получен результат: 25(OH)D матери 51,2 нг/мл.

На основании значений уровня 25(OH)D матери, ее возраста и порядкового номера беременности вычисляется функция случайного аргумента, берется ее экспонента и рассчитывается вероятность наступления гиповитаминоза D ($25(OH)D \leq 29,99$ нг/мл) у новорождённого ребенка.

Рассчитана вероятность наличия гиповитаминоза D у новорождённого ребенка:

$$P = \frac{2,718^{7,582 - 0,163 \times 51,2 - 0,129 \times 31 + 0,606 \times 4}}{1 + 2,718^{7,582 - 0,163 \times 51,2 - 0,129 \times 31 + 0,606 \times 4}} = 0,27$$

Полученное значение $p < 0,5$ – соответствует низкой вероятности наличия гиповитаминоза D у новорождённого ребенка.

Результат количественного определения 25(OH)D в пуповинной крови новорождённого 45,5 нг/мл, что подтверждает отсутствие гиповитаминоза D у данного пациента.

Представленный клинический пример демонстрирует, что при рассчитанной вероятности ниже 0,5 прогнозируется низкий риск гиповитаминоза D у новорождённого ребенка, не требующий инвазивного определения уровня кальцидиола сыворотки крови. Данному пациенту назначаются мономорфные препараты витамина D в общепринятых профилактических дозах.

С целью практического применения модели прогноза уровня обеспеченности витамином D новорождённого ребенка разработана система поддержки принятия врачебного решения (далее СППВР) – онлайн-калькулятор, который содержит в себе все показатели, вошедшие в «модель прогноза №2».

Интерфейс программы с вариантами результатов на примере индивидуального прогноза у двух новорождённых детей представлен на Рисунке 50.

The image shows two screenshots of a web-based calculator interface. Both screens have a light blue background and a white central box with rounded corners. The title of the calculator is 'Прогноз вероятности дефицита витамина D у ребёнка' (Forecast of the probability of vitamin D deficiency in a child). Each screen has three input fields: 'Показатель витамина D матери' (Maternal vitamin D level), 'Возраст матери' (Maternal age), and 'Беременность матери' (Maternal pregnancy week). Below the inputs is a blue button labeled 'Показать результат' (Show result). Below the button, the predicted probability is displayed.

Вариант	Показатель витамина D матери	Возраст матери	Беременность матери	Вероятность
А	51,2	31	4	8.8 %
Б	7.0	23	1	98.3 %

Рисунок 50 – Интерфейс СППВР для неинвазивной оценки уровня витамина D у новорождённого ребёнка:

А – прогнозируемый уровень $25(\text{OH})\text{D} \geq 30$ нг/мл;

Б – прогнозируемый уровень $25(\text{OH})\text{D} < 30$ нг/мл

Резюме: использование онлайн-калькулятора в рутинной клинической практике позволит врачу, не прибегая к инвазивным методам исследования, выявить группу риска новорождённых детей с гиповитаминозом D, своевременно провести диагностические мероприятия и начать персонализированное лечение. Имплементация цифрового инструмента в виде онлайн-калькулятора может способствовать существенной оптимизации финансовых затрат, как семей, так и государства, при проведении количественной оценки уровня кальцидиола у новорождённых детей.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Актуальность исследования патофизиологических и клинических аспектов метаболизма витамина D в системе «мать-плод-новорождённый» обусловлена фундаментальной ролью данного нутриента в функционировании эндокринной системы и его значимым влиянием на общее состояние здоровья человека. Особую значимость приобретает изучение данной проблематики в связи с масштабной распространённостью дефицита витамина D как среди беременных женщин, так и в последующем среди их новорождённых детей. Мировые показатели дефицита витамина D среди беременных женщин варьируются от 7% в Южной Африке до 100% в северных странах Евразии [77]. В Российской Федерации до 80% беременных женщин и 85% новорождённых имеют низкий уровень витамина D [2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 28, 101]. Эти данные еще раз подчеркивают необходимость углубленного анализа механизмов воздействия гиповитаминоза D на организм человека в различные этапы перинатального периода.

Массовая экспрессия рецепторов витамина D в различных клетках и тканях организма человека определяет его фундаментальную роль не только в регуляции кальций-фосфорного гомеостаза, но и в обеспечении адекватного функционирования большинства физиологических систем. Витамин D контролирует порядка 3 - 5% генома человека [12, 17, 103], а его дефицит служит основой многообразной патологии, включая заболевания сердечно-сосудистой системы, онкологические процессы, метаболические нарушения и расстройства иммунной регуляции [28, 47, 64, 80, 86, 89, 104, 110, 116, 119]. Доказана ассоциация дефицита витамина D с вероятностью тяжёлого течения COVID-19, а также более высоким риском тяжелых инфекций, госпитализации и смерти [78, 108]. Таким образом, дефицит витамина D связан с высоким риском медико-социальных последствий для здоровья человека.

Исследования последних лет, изучающих взаимосвязь между дефицитом витамина D у матери и здоровьем потомства, сместили фокус на долгосрочную перспективу роли витамина D как регулятора «внутриутробного

программирования» заболеваний в более позднем возрасте. Именно этот механизм, который также именуют «истоками здоровья и болезней в развитии», определяет, как дефицит витамина D у беременной женщины может повлиять на риск развития заболеваний у потомства в отдалённой перспективе [77]. Внутриутробный период характеризуется активной эпигенетической регуляцией генома посредством изменений в ДНК, модификаций гистонов и некодирующей РНК, и на эти процессы витамина D может оказывать как негеномные, так и геномные эффекты [77]. Существующие на сегодняшний день фрагментарные исследования влияния генетических полиморфизмов рецептора VDR на течение отдельных нозологий в периоде гестации позволяет выявить патогенетические основы ряда заболеваний и создать базу для формирования персонализированного подхода к профилактике и лечению гиповитаминоза D у беременных женщин и новорождённых детей.

Широкий спектр факторов риска дефицита витамина D, часто определяющих его статус у конкретного индивидуума, диктует необходимость их дальнейшего изучения для уточнения категории лиц, которым показан прицельный биохимический скрининг с последующим применением современных схем медикаментозной коррекции [12].

Учитывая актуальность проблемы, цель нашего исследования – выявить предикторы гиповитаминоза D у доношенных новорождённых детей, влияющих на течение их раннего неонатального периода, на основании изучения уровня кальцидиола и профилактического приема холекальциферола женщин во время беременности. Достижение поставленной цели потребовало решения следующих научно-практических задач:

1. Провести количественную оценку концентрации 25(OH)D в диадах «мать-новорождённый», проживающих на территории города Тюмень и Тюменской области, для оценки распространенности низкой обеспеченности витамином D с учетом коморбидности, в том числе новой коронавирусной инфекции, потребления витамина D с продуктами питания и дотации витаминно-минеральных комплексов матери.

2. Выявить связь уровня кальцидиола и показателей общего кальция, фосфора, активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови диад «мать-новорожденный».

3. Определить полиморфизмы BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236), FokI (rs2228570) гена *VDR* в диадах «мать-новорожденный» и установить их взаимосвязь и влияние на дефицит витамина D.

4. Выявить предикторы низкой обеспеченности витамином D в диадах «мать-новорожденный» с учетом комплексного влияния материнских, средовых и генетических факторов.

5. Обосновать необходимость внедрения скрининга витамина D у беременных женщин и новорождённых детей с целью оптимизации подходов к ранней профилактике или лечению дефицитного состояния гиповитаминоза D.

В исследовании приняли участие 185 диад «мать-новорождённый», получивших медицинскую помощь в родовспомогательных учреждениях г. Тюмени: ГБУЗ ТО «Родильный дом №2» и ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (г.Тюмень) в период с февраля 2020 г. по февраль 2024 г.

На 1 этапе исследования проводился сравнительный анализ 67 диад «мать-новорожденный», в которых матери имели подтвержденный диагноз «COVID-19», и относительно здоровых 68 диад (группа контроля).

Анализ показал, что женщины из группы «COVID-19 +», достоверно чаще имели более старший возраст ($p=0,034$), осложненный акушерский анамнез ($p<0,001$). Также отмечались статистически значимые различия по виду родоразрешения ($p<0,001$): в группе «COVID-19 +» преобладали оперативные роды путем кесарева сечения (53,7%), а в группе «COVID-19 –» – вагинальные роды (77,9%).

У детей, рожденных от матерей «COVID-19 +» чаще отмечалась макросомия (крупный вес к сроку гестации, $p=0,015$), а также они демонстрировали повышенные показатели длины тела ($p=0,003$). Статистически значимо чаще отмечалась неонатальная желтуха в группе от «COVID-19+» матерей ($p<0,001$).

У новорождённых группы «COVID-19 →» статистически значимо отмечались более низкие показатели роста при рождении ($p=0,003$). Разница в росте новорождённых может быть связана с рядом факторов, отражающих влияние различных условий и характеристик на развитие ребенка, одним из которых является дефицит витамина D. Как показал последующий анализ диады «мать-новорождённый» из группы «COVID-19 →» имели более низкие показатели обеспеченности витамином D.

По результатам проведенного исследования обеспеченности витамином D диад «мать-новорожденный» Тюменского региона выявлено, что медиана содержания 25(OH)D в сыворотке крови у матерей составило 17,00 (8,90; 28,96) нг/мл, тогда как у новорожденных — 16,30 (8,90; 28,92) нг/мл ($p>0,05$). Данные показатели практически в 2 раза ниже принятой нормы адекватной обеспеченности кальцидиолом в детском и взрослом возрасте. Полученные данные свидетельствует о низкой обеспеченности матерей и новорожденных витамином D: низкий статус 25(OH)D имели 76,8% женщин ($n=142$) и 75,7% новорожденных ($n=140$), из которых выраженный дефицит ($<10,0$ нг/мл) отмечался в 34,1% ($n=63$) и 32,9% ($n=61$) случаях соответственно. Уровни обеспеченности витамином D у матерей и новорожденных статистически не различались ($p>0,05$). Установлена выраженная прямая корреляционная связь между уровнем витамина D у матерей и новорожденных ($\rho=0,851$, $p=0,000$).

Возраст женщины статистически значимо не влиял на ее обеспеченность кальцидиолом, но прослеживалась положительная динамика обеспеченности витамином D при более старшем возрасте (36-40 лет), что подтверждалось наличием слабой, но статистически значимой прямой корреляционной связи ($\rho=0,237$; $p=0,001$). Также возраст матери не имел статистически значимого влияния на статус 25(OH)D новорождённого. Однако, к факторам риска выраженного дефицита витамина D у новорождённых детей можно отнести как ранний (18-20 лет), так и поздний (36-40 лет) репродуктивный возраст матери, т.к. медианные значения витамина D в организме ребенка от женщин этих возрастных

групп имели самые низкие концентрации: 8,9 (8,4; 9,2) нг/мл и 6,7 (4,1; 8,9) нг/мл соответственно.

Анализ влияния акушерско-гинекологического анамнеза на обеспеченность витамином D у женщин не выявил статистически значимых связей ни с количеством беременностей ($\chi^2=12,030$, $p>0,05$), ни с паритетом родов ($\chi^2=11,153$, $p>0,05$). Однако, адекватный статус витамина D чаще встречался у первобеременных и первородящих женщин. Также не было выявлено статистически значимых связей между уровнем 25(OH)D новорождённого и количеством беременностей и родов у матери. Однако, рождение ребенка от третьей беременности или четвёртых родов можно расценивать как фактор риска гиповитаминоза D, т. к. при данных условиях отмечались наименьшие медианы концентрации кальцидиола в пуповинной крови: 12,95 (8,40–20,83) нг/мл и 16,00 (9,50–22,20 нг/мл) нг/мл соответственно.

Сезонность и климатогеографические особенности, в частности отсутствие адекватного уровня солнечной инсоляции, являются доказанным фактором риска низкой обеспеченности витамином D. Анализ обеспеченности кальцидиолом матери и ребенка в зависимости от месяца родоразрешения позволил выявить период с наиболее низким содержанием витамина D в диадах ($N=31,258$, $p=0,000$). Минимальные показатели плазменного кальцидиола у исследуемых диад отмечались в марте: у женщин медиана составила 9,5 нг/мл, у новорождённых – 8,7 нг/мл. Таким образом родоразрешение в марте (сезонность) можно расценивать как один из предикторов гиповитаминоза D.

Статистически значимых различий в обеспеченности витамином D у новорожденных детей в зависимости от половой принадлежности выявлено не было. Высокий риск гиповитаминоза D характерен как для мальчиков, так и для девочек.

Не выявлены корреляционные связи между уровнем 25(OH)D у новорожденных детей и их антропометрическими показателями при рождении (весом, ростом, окружностью головы). Срок гестации в нашем исследовании так же не влиял на обеспеченность кальцидиолом, исследуемых детей. Что может быть

связано с тем, что все исследуемые дети были доношенными (медиана срока гестации – 39,6 (39,0; 40,4) недель.

Одномоментно с определением плазменного 25(OH)D в диадах «мать-новорожденный» проводился анализ нескольких биохимических маркеров кальций-фосфорного метаболизма. В большинстве случаев показатели кальций-фосфорного обмена (общий кальций, неорганический фосфор, ЩФ), как у женщин, так и новорожденных были в референсных значениях. Гипокальциемия отмечалась у 26,5% женщин, из которых у 12,2% она установлена на фоне адекватного уровня 25(OH)D (≥ 30 нг/мл). Лишь у 1,1% новорожденных детей гипокальциемия отмечалась на фоне сочетанного дефицита витамина D в диаде «мать-новорожденный». Выявлены положительные корреляционные связи умеренной силы между материнскими показателями 25(OH)D и общим кальцием ($\rho=0,357$, $p<0,001$), а также между уровнем витамина D у матерей и общего кальция у новорожденных ($\rho=0,425$, $p<0,001$).

Гипофосфатемия диагностирована в 7% случаев женщин и новорожденных, в большинстве случаев, имеющих низкий статус витамина D: 69,2% и 76,9% соответственно. Диад, имеющих сочетанный дефицит витамина D и фосфора у матери и ребенка, выявлено не было. Гипофосфатемия у женщин встречалась в 2 раза чаще при низких значениях кальцидиола ($\leq 29,99$ нг/мл) сыворотки крови ($\rho=0,861$). У новорожденных гиповитаминоз D в 54% случаев сопровождался нормальными показателями неорганического фосфора в крови ($\rho=0,637$). Прямая корреляционная связь умеренной силы отмечена между уровнем неорганического фосфора у матерей и их детей ($\rho=0,485$, $p < 0,001$).

Повышение активности ЩФ отмечено у 26,5% женщин, при этом достаточно обеспечены кальцидиолом из них всего 12,2%. Среди новорожденных повышение активности ЩФ выявлено в 22,7% случаях, из которых только 4,8% имели адекватный уровень кальцидиола. Только 16,2% обследованных диад «мать-новорожденный» имели сочетанный дефицит витамина D и повышение активности ЩФ как у матери, так и ребенка. В 50% случаев гиповитаминоза D как у женщин

($n=90$, $p=0,033$), так и новорожденных ($n=92$, $p=0,02$) активность щелочной фосфатазы определялась в референсных значениях.

В ходе исследования не диагностировано ни одной диады «мать-новорожденный», в которой бы сочетались гиповитаминоз D, гипокальциемия, гипофосфатемия и повышение активности ЩФ одновременно у матери и ребенка. Таким образом, данные показатели, как у матери, так и новорожденного, не могут использоваться для объективизации статуса витамина D. Учитывая распространённость низкой обеспеченности витамином D среди беременных и новорождённых, не персонализированные подходы к его коррекции, видится целесообразным внедрение скрининга на кальцидиол в клиническую практику, что позволит предотвратить развитие патологических состояний, опосредованных гиповитаминозом D.

Несбалансированный рацион питания женщин во время беременности и нерегулярное поступление с пищей продуктов-источников витамина D способствует прогрессированию проблемы обеспеченности кальцидиолом и другими метаболитами витамина D. Согласно нашим данным, большинство беременных женщин Тюменского региона недостаточно употребляют продукты питания, содержащие витамином D (95,7%) и кальций (54,5%). Однако, при ежедневном употреблении женщиной в период гестации продуктов богатых витамином D отмечены более высокие уровни 25(OH)D как у беременных, так и у новорожденных

При оценке индивидуальных среднесуточных нутриентных диаграмм беременных с помощью программы «Нутритест 5,0 Prof» («Индивидуальная диета 5,0») было выявлено, что рацион питания женщин не покрывал их потребностей по витамину D в 55,6% случаев, а по кальцию (Ca) – в 100% случаев. Медиана витамина D в фактическом суточном рационе исследуемых женщин составила 1,13 (0,76; 5,51) мкг/сут при необходимых беременной женщине в третьем триместре 17 мкг/сут. Медиана Ca в фактическом суточном рационе исследуемых – 380,0 (214,0; 415,0) мг/сут при необходимых 1300 мг/сут.

Согласно программному обеспечению «Нутритест 5,0 Prof» («Индивидуальная диета 5,0») из-за недостаточного поступления витамина D и Ca с продуктами питания, исследуемые беременные женщины попадали в группу высокого и среднего риска по развитию аллергии, белково-энергетическая недостаточности, полигиповитаминозу, остеопорозу, снижению иммунитета, а также заболеваний суставов, пищеварительной и сердечно-сосудистой систем. Этот риск возрастает в 1,5 – 2 раза при уровне плазменного кальцидиола $\leq 29,99$ нг/мл.

Таким образом, приём беременной женщиной на всём протяжении гестации холекальциферола в виде моноформных препаратов витамина D или в составе витаминно-минеральных комплексов, остается основным методом профилактики гиповитаминоза D в перинатальном периоде. Опрос показал, что только 63,2% (n=117) женщин принимали витамин D-содержащие поливитаминные комплексы в течение всей беременности; 9,7% (n=18) – дополнительно принимали моноформные препараты витамина D, из которых только в 7,0% (n=13) дотация витамина D была в дозировке 1000 МЕ и более.

Достоверно чаще на фоне дотации ВМК во время беременности в диадах регистрировалась адекватная обеспеченность кальцидиолом, в то время как выраженный дефицит чаще выявлен при отсутствии дотации (женщины - $\chi^2=26,139$, $p<0,001$; новорожденные - $\chi^2=25,552$, $p<0,001$).

Таким образом, в проведенном исследовании установлено, что отсутствие сбалансированной диеты (включающей потребление яиц, рыбы, печени) в пищевом рационе беременной женщины, а также недостаточный приём витамина D в профилактической дозе могут значительно усугубить статус витамина в диаде «мать-новорождённый».

В нашем исследовании диады «мать-новорождённый» «COVID-19 →» имели более низкую концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови в сравнении с диадами, женщины в которых имели подтвержденный диагноз НКВИ: медиана у матерей 9,39 нг/мл против 16,25 нг/мл; у новорождённых – 9,35 нг/мл против 19,09 нг/мл). При этом более низкая обеспеченность диад «COVID-19 →» была связана в первую

очередь с приемом витаминно-минеральных комплексов с целью дотации витамина D исследуемыми женщинами во время беременности. Частота дотации ВМК во время беременности у женщин «COVID-19 +» была в 1,5 раза чаще, что можно связать с высокой распространенностью информации о профилактическом действии витамина D в период пандемии COVID-19. Отсутствие приема ВМК во время беременности повышает риск гиповитаминоза D в 1,5-2 раза как у женщин, так и их новорождённых детей.

Статистически значимой связи тяжести COVID-19 и уровня витамина 25(OH)D как у матерей, так и новорождённых выявлено не было ($p>0,05$). Однако уровень витамина 25(OH)D у женщин из группы с бессимптомной и лёгкой формой COVID-19 был значительно выше, чем у пациенток в группе со средней или тяжёлой формой COVID-19: матери 15,2 нг/мл против 10,0 нг/мл ($p>0,05$), новорожденные 16,7 против 13,5 нг/мл ($p>0,05$).

Учитывая взаимосвязь частоты различных заболеваний со степенью недостаточности витамина D и возможностью вертикальной передачи SARS-CoV-2 от больных матерей, нами было проведено сравнение течения раннего неонатального периода у новорожденных детей в исследуемых группах. Асфиксия при рождении чаще возникала у новорожденных обеих групп при уровне 25(OH)D $\leq 19,99$ нг/мл ($\chi^2=9,375$, $p=0,025$). По частоте возникновения дыхательных нарушений в раннем неонатальном периоде различия были статистически незначимы ($\chi^2=1,893$, $p=0,595$). Стоит отметить, что дыхательные нарушения у новорожденных из группы «COVID-19 +» возникали с примерно одинаковой частотой не зависимо от уровня 25(OH)D, в то время как у новорожденных из группы «COVID-19 –» дыхательные нарушения чаще возникали на фоне уровня 25(OH)D $\leq 19,99$ нг/мл.

Показано, что аллельные варианты (полиморфизмы) BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236), FokI (rs2228570) гена *VDR* (рецептора витамина D), оказывают существенное влияние на обеспеченность витамином D и ассоциированы с риском развития ряда заболеваний в различные возрастные периоды человека. Поэтому на 2 этапе исследования проводился анализ частоты встречаемости генотипов

BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236) и FokI (rs2228570) у 50 диад «мать-новорожденный» (n=100), из которых была сформирована группа контроля (n=21) – диады, имеющие адекватный статус витамина D (≥ 30 нг/мл). Анализ частоты встречаемости генотипов исследуемых полиморфизмов гена *VDR* в диадах не выявил достоверных различий между материнскими и детскими генотипами ($p > 0,005$).

Частота встречаемости рискованных аллелей в гомозиготном генотипе, ассоциированных с существенным подавлением экспрессии гена *VDR*, сопровождается клинически значимым снижением концентраций витамина D и ионизированного кальция в плазме крови, резистентным к коррекции посредством назначения даже высоких доз препаратов витамина D, составила среди исследуемых диад «мать-новорожденный»: генотипа ff FokI *VDR* - 11,0% (n=11), генотипа bb BsmI *VDR* 7,0% (n=7), генотипа tt TaqI *VDR* - 11,0% (n=11).

Была выявлена 1 диада «мать-новорожденный», имеющая все три аллели риска в гомозиготном состоянии, при этом дефицит витамина D (25(OH)D 14,11 нг/мл) имела только женщина, а показатели кальций-фосфорного обмена были в референсных значениях как у матери, так и новорожденного. Несмотря на компенсаторно адекватный уровень кальцидиола у новорожденного в раннем неонатальном периоде (наличие у него трёх рискованных аллелей *VDR* в гомозиготном состоянии) говорит о генетической предрасположенности к гиповитаминозу D и требует персонифицированного подхода к его профилактике.

Статистически значимой связи между показателями концентрации 25(OH)D в сыворотке крови матерей и их генотипами по локусам BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236) и FokI (rs2228570) выявлено не было ($p > 0,05$). Однако неадекватный статус витамина D чаще отмечался у женщин, имеющих f аллель и ff генотип полиморфного варианта *VDR* FokI (ОШ 1,867, 95% ДИ 0,583-5,975), а также t аллель и tt генотип полиморфного варианта *VDR* TaqI (ОШ 1,867, 95% ДИ 0,583-5,975), в то время как b аллель и bb генотип полиморфного варианта *VDR* BsmI не оказывал такого влияния на обеспеченность 25(OH)D.

Дефицит витамина D (10,00 –19,99 нг/мл) у исследуемых женщин в 1,5-2 раза чаще встречался при гомозиготном аллельном варианте bb полиморфизма BsmI и при гомозиготном аллельном варианте ff полиморфизма FokI ($p>0,05$). Выраженный дефицит (<10 нг/мл) 25(OH)D в 4 раза чаще встречался при гомозиготном аллельном варианте bb полиморфизма BsmI, и в 2 раза чаще при гомозиготном аллельном варианте ff полиморфизма FokI и при гомозиготном аллельном варианте tt полиморфизма TaqI ($p>0,05$).

Наличие у матери рецессивных гомозиготных аллельных вариантов исследуемых полиморфизмов VDR в 22-44,5% случаев приводит к развитию тяжелого дефицита витамина D у ее новорожденного ребенка ($p>0,05$). Однако, стоит отметить, что и наличие у матери доминантных гомозиготных аллельных вариантов так же не исключает развитие дефицита, в т.ч. и тяжелого дефицита, в 4,3-28,6% случаев у ее новорожденного ребенка ($p>0,05$).

Сочетанный анализ наличия у матерей Ff и ff аллельных вариантах полиморфизма FokI и Tt и tt аллельных вариантов полиморфизма TaqI в 1,5 раза увеличивает вероятность у их новорожденных детей гиповитаминоза D ($p>0,05$).

Нами было проанализировано влияние дотации витамина D во время беременности на обеспеченность 25(OH)D в диадах «мать-новорожденный» в зависимости от генотипов VDR по локусам BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236) и FokI (rs2228570) у матерей и новорожденных. Дополнительный прием витамина D при наличии f аллеля и ff генотипа полиморфного варианта VDR FokI, b аллеля и bb генотипа полиморфного варианта VDR BsmI, а также t аллеля и tt генотип полиморфного варианта VDR TaqI, не позволяет нивелировать гиповитаминоз D (25(OH)D <30 нг/мл) у женщины в период гестации

Отсутствие дотации ВМК во время беременности, в независимости от полиморфных генотипов VDR у матери, чаще способствуют развитию гиповитаминоза D (25(OH)D <30 нг/мл) у новорожденного ребенка.

Дополнительный прием матерью витамина D во время беременности не может 100% профилактировать гиповитаминоз D (25(OH)D <30 нг/мл) у новорожденного ребенка, при наличии у него b аллеля и bb генотипа полиморфного

варианта *VDR* BsmI, f аллеля и ff генотипа полиморфного варианта *VDR* FokI, а также t аллеля и tt полиморфного варианта *VDR* TaqI.

Таким образом, дефицит витамина D в диадах «мать-новорожденный» чаще встречался при гомозиготных аллельных вариантах генотипов *VDR* по локусам BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236) и FokI (rs2228570). В большинстве случаев при тяжелом дефиците D обнаружены гомозиготные варианты ff и tt полиморфизмов FokI и TaqI соответственно, как у женщин, так и их новорожденных детей.

Для выделения и обоснования ключевых факторов гиповитаминоза D в диадах «мать-новорожденный», которые можно было бы расценивать как возможные предикторы дефицита кальцидиола у новорожденных детей, проведен факторный анализ. Для сокращения размерности данных использован метод главных компонент с процедурой ортогонального вращения матрицы факторных нагрузок. Критерием выделения значимых факторов послужило значение факторной нагрузки $\geq 0,5$.

При включении в факторный анализ традиционных клинико-анамнестических данных и данных по генетическим полиморфизмам гена *VDR* в диадах «мать-новорожденный» удалось объяснить 78,4 % вариации исходных данных по обеспеченности витамином D. Самым весомым фактором («первый фактор»), связанным с низким уровнем 25(OH)D в пуповинной крови, стало сочетание материнских и детских генотипов *VDR* по локусу BsmI, локусу FokI и TaqI, составив 29,5% объясненной дисперсии. В качестве «второго фактора» (16,9% дисперсии) выступило сочетание антропометрических данных новорожденного при рождении (вес, рост, окружность головы, окружность грудной клетки) со сроком гестации. Порядковые номера беременности и родов являются «третьим фактором», объясняя 12,3% гиповитаминоза D у новорожденных детей. Переменные уровни 25(OH)D матери и недостаточное потребление витамин D-содержащих продуктов в рационе питания фиксированы как «четвертый фактор» (7,9% дисперсии). «Пятый фактор» составили отсутствие дотации ВМК во время беременности, отягощенный акушерский анамнез матери и наличие острой респираторной инфекции (ОРВИ или НКВИ) на момент родов (6,1% объяснения).

Сочетание ожирения и курения матерью во время беременности выступило «шестым фактором» с дисперсией 5,7%.

Для построения прогностических моделей, оценивающих статус витамина D у матери и новорождённого, использован метод множественного линейного регрессионного анализа с отбором значимых предикторов путём пошагового исключения.

Для модели прогнозирования статуса витамина D у беременной женщины/роженицы были отобраны следующие предикторы: возраст, порядковый номер беременности, прием ВМК, отягощенный анамнез по гестационному сахарному диабету. Выявленные предикторы обеспечили построение устойчивой модели, демонстрирующей уровень конкордации (согласованности предсказаний с наблюдаемыми значениями) 77,0%, подтверждающий её прогностическую валидность. Полученная «модель №1» демонстрировала среднее качество прогноза ($AUC = 0,664 \pm 0,075$ с 95% ДИ: 0,516-0,27, $p < 0,05$). В целом полученная диагностическая ценность модели составила 52,9% чувствительности и 79,9% специфичности, прогностичность положительного результата – 23,7%, прогностичность отрицательного результата – 93,5%. Однако, низкая прогностическая ценность полученной математической модели еще раз подчеркивает невозможность достоверного прогнозирования уровня обеспеченности витамином D у женщины во время беременности, и актуальность внедрения рутинного обследования всех беременных.

Для модели прогноза гиповитаминоза D у новорожденного ребенка («модель прогноза №2») выбраны следующие предикторы: уровень 25(OH)D матери, ее возраст, количество беременностей и родов, прием ВМК, отягощенный анамнез по гестационному сахарному диабету, материнские и детские генотипы *VDR* по локусам *BsmI*, *FokI* и *TaqI*. Метод обратной селекции с учетом значений критерия Вальда позволил выявить константы, показавшие свой потенциальный вклад в процесс, и выявил следующие предикторы модели прогноза статуса кальцидиола у новорожденного ребенка: уровень 25(OH)D матери, ее возраст, количество беременностей. Использование отобранных предикторов привело к созданию

статистически надёжной модели с показателем конкордации 90,7 %, свидетельствующим о высокой валидности и прогностической точности модели. Адекватность соответствия между эмпирическими данными и результатами моделирования проведена с помощью критерия Хосмера-Лемешова ($p=0,794$, $\chi^2=4,650$, $df=8$) и R-квадрата Нэйджелкерка (составил 0,668).

Итоговое уравнение вероятности гиповитаминоза D у новорождённого ребенка:

$$\text{гипоВИТDн} = \frac{e^{7,582-0,163 \times \text{ВИТDм}-0,129 \times \text{ВОЗРм}+0,606 \times \text{БЕРм}}}{1+e^{7,582-0,163 \times \text{ВИТDм}-0,129 \times \text{ВОЗРм}+0,606 \times \text{БЕРм}}} \quad (2)$$

где гипоВИТDн – вероятность дефицита витамина D у новорожденного,

e – Экспонента, равная 2,718,

ВИТDм – уровень кальцидиола у матери во время беременности, нг/мл,

ВОЗРм – материнский возраст (полных лет),

БЕРм – порядковый номер беременности.

Полученная модель демонстрирует высокое качество прогноза ($AUC=0,885 \pm 0,036$ с 95% ДИ: 0,815-0,956, $p=0,000$), пороговое значение логистической функции P составило 0,5. Диагностическая ценность модели составила 84,6% чувствительности и 86,0% специфичности, прогностичность положительного результата – 76,7%, прогностичность отрицательного результата – 95,3%.

Таким образом, исходя из проведенного логистического регрессионного анализа установлены значимые предикторы низкого статуса витамина D у новорожденного ребенка. Полученные данные раскрывают потенциал применения неинвазивных технологий прогнозирования гиповитаминоза D у новорожденных детей.

С целью внедрения в клиническую практику полученной «модели прогноза №2» обеспеченности витамином D новорожденного ребенка разработана система поддержки принятия врачебного решения (СППВР) – онлайн-калькулятор.

Использование данного цифрового помощника в рутинной клинической практике позволит врачу, не прибегая к инвазивным методам исследования у новорожденного, выявить группу риска, своевременно провести диагностические мероприятия и начать персонализированное лечение. Имплементация цифрового инструмента в виде онлайн-калькулятора может способствовать существенной оптимизации финансовых затрат, как семей, так и государства, при проведении своевременной количественной оценки уровня кальцидиола у новорожденных детей.

ВЫВОДЫ

1. Уровень витамина D 25(OH)D в сыворотке крови диад «мать-новорождённый» опосредован коморбидным состоянием женщины и дотацией (приемом) витаминно-минеральных комплексов во время беременности.

2. Маркеры кальций-фосфорного обмена (кальций, фосфор и активность щелочной фосфатазы) в диадах «мать – новорождённый» не демонстрируют линейной зависимости от обеспеченности витамином D. При гиповитаминозе D (<30 нг/мл) у 35,1% диад изучаемые показатели были в пределах референсных значений.

3. При гомозиготных аллельных вариантах генотипов *VDR* по локусам *BsmI* (rs1544410), *TaqI* (rs731236) и *FokI* (rs2228570) в диадах «мать-новорождённый» чаще регистрировался дефицит витамина D. В большинстве случаев при выраженном дефиците D (<10 нг/мл) обнаружены гомозиготные варианты ff и tt полиморфизмов *FokI* и *TaqI* соответственно, как у матерей, так и их новорождённых детей.

4. Математическое моделирование результатов исследования в диадах «мать-новорождённый» позволило выделить значимые предикторы прогноза статуса витамина D у новорождённого ребенка: уровень 25(OH)D матери, ее возраст, количество беременностей, что подтверждено устойчивой моделью с 90,7% конкордации (согласованности). Диагностическая ценность модели составила 84,6% чувствительности и 86,0% специфичности, прогностичность положительного результата – 76,7%, прогностичность отрицательного результата – 95,3%. Высокая чувствительность и специфичность предложенной модели подтверждена ROC-анализом, что позволяет неинвазивно прогнозировать уровень 25(OH)D у новорождённого ребенка.

5. Прогнозирование статуса витамина D у беременной женщины/роженицы с учетом коморбидных состояний женщины, ее возраста, порядкового номера беременности, приема витаминно-минеральных комплексов позволили создать устойчивую математическую модель с 77,0% конкордации (согласованности).

Однако модель демонстрировала среднее качество прогноза. Диагностическая ценность модели составила 52,9% чувствительности и 79,9% специфичности, прогностичность положительного результата – 23,7%, прогностичность отрицательного результата – 93,5%, что ограничивает возможность достоверного прогнозирования уровня обеспеченности витамином D у женщины во время беременности и подтверждает необходимость внедрения скрининга витамина D у беременных женщин с целью оптимизации подходов к ранней профилактике и лечению дефицитных состояний.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно мониторирование уровня кальцидиола у беременных с целью своевременной диагностики и коррекции низкой обеспеченности витамином D для профилактики витамин D-опосредованных заболеваний и улучшения качества жизни как женщин, так и их новорожденных детей.

2. Учитывая влияние полиморфных вариантов *VDR* по локусам *BsmI*, *FokI* и *TaqI* на статус витамина D в диадах «мать-новорожденный», является обоснованным назначение генотипирования на наличие неблагоприятных SNPs *BsmI*, *FokI* и *TaqI* *VDR* для объективизации прогноза и персонафицированного подхода к коррекции гиповитаминоза D у беременных женщин и новорожденных детей.

3. Имплементация цифрового инструмента в виде онлайн-калькулятора (система поддержки принятия врачебных решений, система поддержки принятия пациентских решений) может способствовать существенной оптимизации финансовых затрат, как семей, так и государства, при проведении количественной оценки уровня кальцидиола у новорожденных.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Существующие схемы профилактики и лечения гиповитаминоза D оказываются недостаточными для обеспечения физиологической потребности в витамине D беременной женщины и плода, что подчеркивает перспективность последующего изучения данной проблемы. Перспективным направлением можно рассматривать разработку персонафицированного подхода к профилактике и лечению гиповитаминоза D, основанного на молекулярно-генетическом исследовании для выявления неблагоприятных SNPs гена *VDR*, начиная с периода прегравидарной подготовки или на ранних сроках гестации. Разработка и внедрение алгоритма ранней диагностики гиповитаминоза D с учетом персонафицированного подхода позволит профилактировать витамин D-опосредованную патологию у женщин репродуктивного возраста и у детей, начиная с периода новорожденности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

1,25(OH)₂D – кальцитриол

25(OH)D – кальцидиол

БВ – бактериальный вагиноз

ВМК – витаминно-минеральные комплексы

ВОЗ – Всемирной организации здравоохранения

ВПр – врожденные пороки развития

ВПС – врожденные пороки сердца

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ГСД – гестационный сахарный диабет

ДИ – доверительный интервал

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МЕ – международных единиц

НКВИ – новая коронавирусная инфекция

НМТ – низкая масса тела

ОНМТ – очень низкая масса тела

ОРИ/ОРВИ – острые респираторные/респираторно-вирусные инфекции

ОШ (OR) – отношение шансов, odds ratio)

п.н. – полинуклеотидные нуклеотиды

ПО – программное обеспечение

ПЭ – преэклампсия

РАС – расстройства аутистического спектра

РКИ - рандомизированные контролируемые испытания

СГ – срок гестации

СД 1 – сахарный диабет первого типа

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

СППВР – система поддержки принятия врачебных решений

СПППР – система поддержки принятия пациентских решений

ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

AOR– скорректированное отношение шансов

AUC – Area Under the ROC Curve, площадь под ROC-кривой

Ca – кальций

GWAS – полногеномные ассоциативные исследования

НОХА10 - белок Номебох-А10

P – фосфор

ROC-анализ – receiver operating characteristic, рабочая характеристика приёмника

RXR – ретиноидный X-рецептор

SNPs – полиморфизмы отдельных нуклеотидов

VDR – рецепторы витамина D

VDR – ген рецептора витамина D

VDBP – белок, связывающий витамин D

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ обеспеченности витамином D детей раннего возраста на юге России и в Саудовской Аравии / Л.Я. Климов, С.В. Долбня, А.А. Альхимиди [и др.] // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2020 – № 3 – С. 35–42.
2. Анализ обеспеченности витамином D недоношенных новорождённых на юге России / Н.Е. Верисокина, В.А. Курьянинова, М.А. Петросян [и др.] // Медицинский совет. - 2022. - № 16(12). С.10–19.
3. Анализ обеспеченности витамином D физиологического течения перинатального периода в парах «мать–новорождённый», проживающих в Хабаровском крае / О. А. Сенькевич, М. А. Чебаргина, З. А. Плотоненко [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. - 2023. - Т. 11, № 3. - С. 22–30.
4. Астахова, Т.Ю. Обеспеченность витамином D беременных женщин, проживающих в условиях Ханты-Мансийского автономного округа – Югры / Т. Ю. Астахова // Журнал медицинско-биологических исследований. 2023. -Т. 11, № 1. - С. 14–22.
5. Взаимосвязь уровня 25-гидроксикальциферола сыворотки крови с тяжестью новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных / Ю. В. Хайдукова, Е. Е. Воропаева, Э. А. Казачкова [и др.] // Уральский медицинский журнал. - 2023. - №1.- С. 14-22
6. 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 [и др.] //Терапевтический архив. - 2018. №10. - С.115–127.
7. Витамин D, маловесные, рожденные раньше срока и доношенные новорожденные дети: время изменить парадигму/ И.Н. Захарова, С.В. Мальцев, В.В. Зубков [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. - 2020. - № 3(2). - С. 142–148.
8. Витамин D у новорождённых и недоношенных детей / М. В. Нароган, И.И. Рюмина, К. Н. Крохина [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. - 2018. - Т. 6. № 3. - С. 134-138.
9. Влияние витамина D на течение беременности и здоровье новорождённых и детей раннего возраста: современный взгляд на проблему / И. Н. Захарова, С. В. Мальцев, В. В. Зубков [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. - 2020. - №3. - С. 174-181.
10. Влияние витамина D на течение и исходы беременности у женщин / Л.И. Мальцева, Э. Н. Васильева, Т. Г. Денисова [и др.] // Практическая медицина. - 2020. - №2. - С. 12-20.
11. Возможности витамина D для снижения риска преэклампсии / Э.Н. Васильева, Л.И. Мальцева, Т.Г. Денисова [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2019. - № 13(2). - С. 103–110.

12. Громова, О. А. Витамин D – смена парадигмы / О. А. Громова, И. Ю. Торшин; под ред. акад. РАН Е. И. Гусева, проф. И. Н. Захаровой – М. : ТОРУС ПРЕСС, 2015. – 464 с.
13. Громова О.А. О перспективах использования витамина D и других микронутриентов в профилактике и терапии COVID-19 / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, С. И. Малявская // Российский медицинский журнал. - 2020. - № 9. -С. 32-38.
14. Гусейнова, Н. Б. Иммунологические аспекты бактериального вагиноза и неспецифического вагинита при дефиците витамина / Н. Б. Гусейнова, Н. А. Агаева, Г. Ф. Багирова // Медицинские новости. - 2022. - №4.(331) - С. 55-58.
15. Дефицит витамина D в триаде «мать–плацента–новорождённый» при избыточной массе тела матери / М.В.Гороховский, О. А. Сенькевич, М. А. Чебаргина [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. - 2024. - Т. 12, № 4. С. 61–68.
16. Зеленская, Е. М. Генетические маркеры метаболизма витамина D и подходы к коррекции гиповитаминоза у взрослых / Е. М. Зеленская, Г. И. Лифшиц //Сибирское медицинское обозрение. - 2018. - №6. - С.5-11.
17. Зеленская, Е.М. Генетические предпосылки гиповитаминоза D и современные методы его коррекции у детей/ Е. М. Зеленская, Г. И. Лифшиц // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2018 – № 1 – С. 21–26.
18. Использование международных стандартов роста для оценки физического развития новорождённых и недоношенных детей / Рюмина И.И., Е.Н. Байбарина, М.В. Нароган [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. - 2023. - Т. 11, № 2. - С. 48–52.
19. Касимова, Н.А. Влияние и исходы COVID-19 у новорождённых, зараженных внутриутробно / Н. А. Касимова, Д. Н. Очилова // Сегодняшние научные исследования в глазах молодежи. – 2023. – Т. 1. – №. 1. – С. 10-10.
20. Кишкун, А. А. Лабораторные исследования в неонатологии / А. А. Кишкун. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 592 с.
21. Коденцова, В.М. Оптимизация обеспеченности микронутриентами кормящих женщин и новорождённых на исключительно грудном вскармливании посредством обогащения рациона женщины. / Д.В. Рисник, С.В. Павлович, О.Б. Ладодо //Гинекология. - 2021. - № 23 (3). - С. 222–230.
22. Козловский, А.А. Обеспеченность витамином D новорождённых из разных регионов Беларуси / А.А. Козловский, Д.А. Козловский, Т.Д. Новик // Forcipe. – 2023. – № 6 (S1). – С. 297-298.
23. Косинова, С. Р. Влияние пандемии SARS CoV 2 на содержание витамина D₃ в диадах «мать – новорождённый» / С. Р. Косинова, А. Д. Петрушина // Медицинская наука и образование Урала. — 2023. — Т. 24, № 3 (115). — С. 60–65.

24. Майлян, Э. А. Влияние генетических полиморфизмов генов системы витамина d на сывороточный уровень 25(он)d (обзор) // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. - 2017. - №1. - С. 19-25.

25. Малявская, С.И. О значении реализации программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации» для улучшения противоинфекционного иммунитета и долгосрочного прогноза состояния здоровья детей. / С.И. Малявская // Педиатрия. Consilium Medicum. - 2021. - №4. - С. 362–368.

26. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации»: утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 22 июля 2021 г. / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — Москва, 2021. — 72 с.

27. Мишарина, Е.В. Потенциальная роль витамина D в профилактике и лечении сахарного диабета первого типа / Е. В. Мишарина, М. И. Ярмолинская, Е. И. Абашова // Журнал акушерства и женских болезней. - 2021. - Т. 70. № 2. С. 91–105.

28. Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции: национальная программа / Союз педиатров России [и др.]. – М.: ПедиатрЪ, 2021. – 116 с.

29. Обеспеченность витамином D и уровень провоспалительных цитокинов у новорождённых от матерей с эндокринными заболеваниями / Н. Е. Верисокина, Л. Я. Климов, И. Н. Захарова [и др.] // Медицинский совет. - 2022. - Т 16 № 19. - С 9–20.

30. Омарова, Н.Х. Генетические факторы дефицита витамина D3 и их клиническое значение. / Н. Х. Омарова, Э.М. Солтаханов, П.А. Омарова П.А // Экологическая медицина. - 2019. - №2 (1). - С. 72-78.

31. Отдельнова, К.А. Определение необходимого числа наблюдений в социально-гигиенических исследованиях // Сб. трудов 2-го ММИ. – 1980. – Т. 150, вып. 6. – С.18–22.

32. Петрова, Н.В. Употребление витамина D кормящими женщинами и противорахитическая активность грудного молока. / Н.В. Петрова, Е. Ю. Гуркина, И. А. Леонова // Вопросы детской диетологии. - 2018. - № 16 (1). - С. 42–48.

33. Прегравидарная подготовка: клинический протокол / Междисциплинарная ассоциация специалистов репродуктивной медицины (МАРС). — Версия 3.1 / [Коллектив авторов]. — Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2024. — 124 с.

34. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации / ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. — М.: б. и., 2019. – 112 с.

35. Рацион питания в период гестации и его влияние на обеспеченность витамином D₃ и кальцием в диадах «мать – новорождённый» в Тюменской области / С. Р. Косинова, А. Д. Петрушина, И. И. Кукарская [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. — 2025. — Т. 26, № 1 (121). — С. 38–44.
36. Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации «Дефицит витамина D» / Российская ассоциация эндокринологов. — Москва, 2021. — 61 с.
37. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации «Нормальная беременность» [Электронный ресурс] / Российское общество акушеров-гинекологов. — Москва, 2023. — Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/288>
38. Связь состояния здоровья новорождённых с уровнем витамина D во время гестации / Э. Н. Васильева, С. С. Жамлиханова, Т. Н. Охотина [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. - 2021. - № 2. - С. 110-117.
39. Состояние гепатобилиарной системы у новорождённых детей с неонатальным сепсисом, родившихся от матерей, перенесших COVID-19 во время беременности / М. А. Гулямова, Ш. Х. Ходжиметова, Ф. Ф. Турсунбаева, [и др.] // Re-health journal. - 2024. - №1 (21). - С. 20-29.
40. Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков, Национальная ассоциация детских реабилитологов. Клинические рекомендации «Нарушение обмена фосфора (Гипофосфатазия)» / Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков, Национальная ассоциация детских реабилитологов. — Москва, 2023. — 66 с.
41. Торшин, И.Ю. Современный взгляд на гомеостаз кальция и беременность / И. Ю. Торшин, А. Н. Громов, О. А. Громова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2024. - № 23(3). - С. 56–65.
42. Участие витамина D в основных биологических процессах и обоснование выбора его изучения в периодонтоогии / С.А. Костюк, О.С. Полуян, Н.А. Юдина [и др.] // Современная стоматология. - 2021. - №4 (85). - С. 2- 8.
43. Уровни витамина d у представителей различных групп населения города Архангельска / С. И. Малявская, Г. Н. Кострова, А. В. Лебедев [и др.] // Экология человека. - 2018. - №1.- С. 60-64.
44. Характеристика полиморфизмов гена рецептора витамина D / В. В. Протас, Г. П. Погосян, К. Г. Ли [и др.] // Вестник Карагандинского университета. Серия: Биология. Медицина. География. – 2021. – Т. 104, № 4. – С. 60-70.
45. Association Between Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. / W.G. Bi, A.M. Nuyt, H. Weiler [et al.] // JAMA Pediatrics. – 2018. - Vol. 172(7). — P. 635-645.
46. Association of preconception serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with livebirth and pregnancy loss: a prospective cohort study / S.L. Mumford, R.A.

Garbose, K. Kim, [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinology*. – 2018. – Vol. 6(9). – P.725-732.

47. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms With Melanoma Risk: A Meta-analysis and Systematic Review / M. Birke, J. Schöpe, S. Wagenpfeil [et al.] // *Anticancer Res.* – 2020. – Vol. 40(2). – P. 583-595.

48. Association of vitamin D intake and serum levels with fertility: results from the Lifestyle and Fertility Study / J.L. Fung, T.J. Hartman, R. L. Schleicher, [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2017. – Vol. 108(2). – P. 302-311.

49. Atopic heredity modifies the association between maternal vitamin D status in pregnancy and the risk of atopic disease in childhood: an observational study/ A. Amberntsson, E. Carlson Kjellberg, J. van Odijk [et al.] // *Nutrients*. — 2022. — Vol. 21, № 1. — P. 32.

50. Carlberg, C. Nutrigenomics of Vitamin D / C. Carlberg // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11. – P. 676.

51. Comparison of Published Estimates of the National Prevalence of Iron, Vitamin A, and Zinc Deficiency and Sources of Inconsistencies / S.Y. Hess, K.R. Wessells, D. Haile [et al.] // *Advances in nutrition*. – 2023. - Vol. 14(6). – P. 1466-1478.

52. Consensus Statement on Vitamin D Status Assessment and Supplementation: Whys, Whens, and Hows / A. Giustina, J.P. Bilezikian, R. A. Adler [et al.] // *Endocrine Reviews*. – 2024. – Vol. 45(5). – P. 625-654.

53. Das, J.K. Alleviating hidden hunger: an infallible bridge to improved health and nutrition / J.K. Das, Z.A.Padhani // *Lancet Glob Health*. – 2022. Vol. - 10 (11). – P. 1539-1540.

54. Dietary assessment methods for micronutrient intake in pregnant women: a systematic review / A. Ortiz-Andrellucchi, J. Doreste-Alonso, P. Henríquez-Sánchez [et al.] // *British Journal of Nutrition*. – 2009. – Vol. 102. – P. 64-86.

55. Dutra, L.V. Effects of vitamin D supplementation during pregnancy on newborns and infants: an integrative review / L.V. Dutra, F.S. Souza, T. Konstantyner // *Revista Paulista de Pediatria*. – 2021. – Vol. 39. – P. 2020087.

56. Effects of vitamin D in pregnancy on maternal and offspring health-related outcomes: An umbrella review of systematic review and meta-analyses / M.C. Chien, C.Y. Huang, J.H. Wang [et al.] // *Nutrition Diabetes*. – 2024. – Vol. 14(1). – P. 35.

57. Effects of Vitamin D Supplementation During Pregnancy on Birth Size: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / A. Maugeri, M. Barchitta, I. Blanco [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11(2). – P. 442.

58. Effects of vitamin D supplementation during pregnancy on offspring health at birth: A meta-analysis of randomized controlled trails / Y. Liu, C. Ding, R. Xu [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2022. – Vol. 41(7). – P. 1532-1540.

59. Effect of vitamin D supplementation on hormones and menstrual cycle regularization in polycystic ovary syndrome women: A systemic review and meta-

analysis / Y. Han, Q. Cao, X. Qiao [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2023. – Vol. 49(9). – P. 2232-2244.

60. Farhangnia, P. Vitamin D and reproductive disorders: a comprehensive review with a focus on endometriosis. / P. Farhangnia, M. Noormohammadi, A.A. Delbandi // *Reproductive Health*. – 2024. – Vol. 21. – P. 61.

61. Fiamenghi, V.I. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis / V. I., Fiamenghi, E. D. Mello // *Jornal de Pediatria (Rio J)*. – 2021. – Vol. 97(3). – P. 273-279.

62. Fiscaletti, M. The importance of vitamin D in maternal and child health: a global perspective / M. Fiscaletti, P. Stewart, C. Munns // *Public Health Review*. – 2017. – Vol. 38. – P. 19

63. Genetic and epigenetic factors influencing vitamin D status / A. Bahrami, H. R. Sadeghnia, S. A. Tabatabaeizadeh [et al.] // *Journal Cell Physiology*. – 2018. - Vol. 233 (5). — P. 4033-4043.

64. Genetic variant of RXR involved in the vitamin D metabolic pathway was linked to HCV infection outcomes among a high-risk Chinese population / R. Zhang, Z. Fu, H. Fan [et al.] // *Infection, Genetics and Evolution*. – 2021. – Vol. 87. – P. 104641.

65. Giacoia, E.G. Variación estacional de los niveles de vitamina D y su relación con la obesidad en una población de embarazadas de alto riesgo en Buenos Aires / E. G. Giacoia, P. R. Costanzo, J. L. Mansur // *Revista argentina de endocrinología y metabolismo*. – 2019. – Vol. 56. – P.31–40.

66. High-dose oral vitamin D supplementation for prevention of infections in children aged 0 to 59 months: a systematic review and meta-analysis / J. A. Carboo, R. C. Dolman-Macleod, L. Malan [et al.] // *Nutrition Reviews*. -2024. – Vol. 82(5). – P. 579-599.

67. High-dose vitamin D supplementation in pregnancy and 25(OH)D sufficiency in childhood reduce the risk of fractures and improve bone mineralization in childhood: Follow-up of a randomized clinical trial / N. Brustad, B. L. Chawes, J. Thorsen [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2021. – Vol. 24 (43). – P. 101254.

68. 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

69. Holzer, M. Relationship between serum vitamin D concentration and parameters of gonadal function in infertile male patients / M. Holzer, E. Massa, S. Ghersevich // *Urology & Nephrology*. – 2024. – Vol. 18(3). – P. 237-243.

70. Impact of vitamin D on the course of COVID-19 during pregnancy: A case control study / S. Sinaci, D. F. Ocal, D. F. Yucel Yetiskin [et al.] // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2021. – Vol. 213. – P. 105964.

71. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project / J. Villar, L. Cheikh Ismail, C.G. Victora [et al.] // *Lancet*. – 2014. Vol. 384(9946). – P. 857-868.

72. Kanasaki, K. The impact of micronutrient deficiency on pregnancy complications and development origin of health and disease / K. Kanasaki, A. Kumagai // *J Obstetrics and Gynecology Research*. – 2021. – Vol. 47(6). – P. 1965-1972.
73. Lowe, NM. The global challenge of hidden hunger: perspectives from the field / N. M. Lowe // *Proceedings of the Nutrition Society*. – 2021. Vol. 80(3). - P. 283-289.
74. Mailhot, G. Vitamin D and Immunity in Infants and Children. / G. Mailhot, J. H. White // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12(5). – P. 1233.
75. Maternal and neonatal characteristics and outcomes among COVID-19 infected women: an updated systematic review and meta-analysis / P. Dubey, S. Reddy, S. Manuel [et al.]. // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2020. – Vol. 252. - P. 490–501.
76. Maternal Nutrition: A Better Start in Life : Healthy maternal nutrition / WHO Regional Office for Europe. — Copenhagen : World Health Organization, 2016. — 90 p.
77. Maternal vitamin D deficiency and developmental origins of health and disease (DOHaD) / F. Y. Ideraabdullah, A.M. Belenchia, C.S. Rosenfeld [et al.] // *J Endocrinology*. – 2019. – Vol. 241(2). – P. 65-80.
78. Merzon, E. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study / E. Merzon, D. Tworowski, A. Gorohovski // *FEBS Journal*. – 2020. – № 287(17). – P. 3693–3702
79. Micronutrient deficiencies among preschool-aged children and women of reproductive age worldwide: a pooled analysis of individual-level data from population-representative surveys / G.A. Stevens, T. Beal, M.N. Mbuya [et al.] // *Lancet Glob Health*. – 2022/ - Vol. 10. – P. 1590-1599.
80. 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.
81. Possible influence of vitamin D on male reproduction / I.M. Boisen, L. Bøllehuus Hansen, L.J. Mortensen [et al.] // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2017. - Vol. 173. – P. 215-222.
82. Pregnancy vitamin D supplementation and offspring bone mineral density in childhood follow-up of a randomized controlled trial / R.J. Moon, S. D' Angelo, E.M. Curtis, [et al.] // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2024. – Vol. 120(5). – P. 1134-1142.
83. Prenatal vitamin D supplementation to prevent childhood asthma: 15-year results from the Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART) / S.T. Weiss, H. Mirzakhani, V.J. Carey [et al.] // *J Allergy Clinical Immunology*. – 2024. – Vol. 153(2). – P. 378-388.

84. Relationship between Maternal Vitamin D Levels and Adverse Outcomes / H. Zhang, S. Wang, L. Tuo, [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14(20). – P. 4230.
85. Saponaro, F. An Update on Vitamin D Metabolism / F. Saponaro, A. Saba, R. Zucchi // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – Vol. 21(18). – P. 6573.
86. Shang, M. Early pregnancy vitamin D insufficiency and gestational diabetes mellitus / M. Shang, N. Zhao // *J Obstetrics and Gynecology Research*. – 2022. – Vol. 48(9). – P. 2353-2362.
87. Song, G. G. Vitamin D receptor FokI, BsmI, and TaqI polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis: A meta-analysis / G. G. Song, S. C. Bae, Y. H. Lee // *Z. Rheumatol*. – 2016. – № 75 (3). – P. 322–329
88. The association between vitamin D levels in the second trimester of pregnancy and gestational diabetes mellitus / L. Wang, T. Yu, R. Jiao, [et al.]// *J Obstetrics and Gynecology Research*. – 2022. – Vol. 48(11). – P. 2748-2755.
89. The Degree of Prepregnancy Vitamin D Deficiency Is Not Associated With Gestational Diabetes in Women Undergoing ART / Y. Liu, J.G. Hocher, H. Chen [et al.] // *Journal of the Endocrine Society*. – 2023. – Vol. 7(12). – P. 140.
90. The Effects of Vitamin D Supplementation During Pregnancy on Maternal, Neonatal, and Infant Health: A Systematic Review and Meta-analysis / W.C. Yang, R. Chitale, K.M. O'Callaghan [et al.] // *Nutrition Reviews*. – 2025. – Vol. 83(3). – P. 892-903.
91. 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.
92. The Effects of Vitamin D Supplementation on Respiratory Infections in Children under 6 Years Old: A Systematic Review / L.M. Marusca, G. Reddy, M. Blaj, [et al.] // *Diseases*. – 2023. Vol. 11(3). – P. 104.
93. The Impact of Prenatal Vitamin D on Enamel Defects and Tooth Erosion: A Systematic Review / G. Tapalaga, B.A. Bumbu, S.R. Reddy [et al.] // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15(18). – P. 3863.
94. The Influence of Maternal Vitamin D Supplementation in Pregnancies Associated with Preeclampsia: A Case-Control Study / G. Dahma, R. Neamtu, R. Nitu [et al.] // *Nutrients*. – 2022. Vol. 14(15). – P. 3008.
95. The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis / A. Bassatne, M. Basbous, M. Chakhtoura [et al.] // *Metabolism*. – 2021. — Vol. 119. — P. 154753.
96. The VDR gene FokI polymorphism is associated with gestational diabetes mellitus in Turkish women / M. Apaydin, S. Beysel, N.Eyerci [et al.] // *BMC Medical Genetics*. – 2019. - № 82. – P. 20.
97. The Vitamin D Serum Levels in Pregnant Women Affected by COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis / L. Szarpak, S. Feduniw, M. Pruc [et al.] // *Nutrients*. – 2023. - 15(11). – P. 2588.

98. Tsuprykov, O. Why should we measure free 25(OH) vitamin D? / O.Tsuprykov, X. Chen, C. F. Hoher [et al.] // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2018. – № 180. – P. 87–104.
99. Vitamin D and aspects of female fertility / N. Voulgaris, L. Papanastasiou, G. Piaditis, [et al.] // *Hormones*. – 2017. – Vol. 16. – P. 5–21.
100. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and meta-analysis / J. Chu, I. Gallos, A. Tobias, [et al.] // *Human Reproduction*. – 2018. – Vol. 33(1). P. 65-80.
101. Vitamin D and miscarriage: a systematic review and meta-analysis / J.A. Tamblyn, N.S. Pilarski, A.D. Markland [et al.] // *Fertility and Sterility*. - 2022. – Vol. 118(1). – P. 111-122.
102. Vitamin D and Ocular Diseases: A Systematic Review / H. N. Chan, X.J. Zhang, X.T. Ling [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2022. – Vol. 23(8). – P. 4226.
103. Vitamin D and pregnancy outcomes: Overall results of the FEPED study / A.J. Vivanti, I. Monier, E. Salakos, [et al.] // *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. – 2020. – Vol. 49(8). – P. 101883.
104. Vitamin D and VDR in Gynecological Cancers—A Systematic Review / E. Deuster, U. Jeschke, Y. Ye [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2017. – Vol. 18. – P. 2328.
105. Vitamin D: An Overview of Gene Regulation, Ranging from Metabolism to Genomic Effects / G. Voltan, M. Cannito, M. Ferrarese [et al.] // *Genes (Basel)*. – 2023. – Vol. 14(9). – P. 1691.
106. Vitamin D: Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children / J.L. Mansur, B. Oliveri, E. Giacoia [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14(9). – P. 1900.
107. Vitamin D-Binding Protein in Pregnancy and Reproductive Health / M. Fernando, S.J. Ellery, C. Marquina [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12(5). – P. 1489.
108. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis / M. Pereira, A. Dantas Damascena, L.M. Galvão Azevedo [et al.] // *Critical reviews in food science and nutrition*. – 2022. – № 62 (5). – P. 1308-1316.
109. Vitamin D Deficiency and Autism Spectrum Disorder / M. Siracusano, A. Riccioni, R. Abate [et al.] // *Current Pharmaceutical Design*. - 2020. – Vol. 26(21). – P. 2460-2474.
110. Vitamin D for the management of asthma / A.R. Martineau, C.J. Cates, M. Urashima [et al.] // *Cochrane Database System Review*. – 2016. – Vol. 9(9). – CD011511.
111. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / M.B. Demay, A.G. Pittas, D.D. Bikle [et al.] // *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*. – 2024. – Vol. 109 (8). – P. 1907-1947.

112. Vitamin D metabolism in the premature newborn: a randomized trial / C. Hanson, G. Jones, E. Lyden [et al.] // *Clinical Nutrition*. - 2016. - Vol. 35, N 4. - P. 835-841.
113. Vitamin D status is not associated with clinical severity of COVID-19 in pregnant women / A. B. Tekin, M. Yassa, P. Birol [et al.] // *European Journal of Nutrition*. - 2022. - Vol. 61(2). - P. 1035-1041.
114. Vitamin D supplementation in pregnant women or infants for preventing allergic diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / C. Luo, Y. Sun, Z. Zeng, [et al.] // *Chinese Medical Journal (Engl)*. - 2022. - Vol. 135(3). - P. 276-284.
115. Vitamin D supplementation for women during pregnancy / C. Palacios, L.L. Kostiuk, A. Cuthbert [et al.] // *Cochrane Database System Review*. - 2024. - Vol. 7(7). - CD008873.
116. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and Vitamin D Status in Population of Patients with Cardiovascular Disease — A Preliminary Study / M. Abouzid, M. Kruszyna, P. Burchardt [et al.] // *Nutrients*. — 2021. — Vol. 13, № 9. — P. 3117.
117. 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.
118. Weffort, V.R. Hidden hunger - a narrative review / V.R. Weffort, J.A. Lamounier // *J Pediatr (Rio J)*. - 2024. - Vol. 100. - P. 10-17.
119. Wimalawansa, S.J. Non-musculoskeletal benefits of vitamin D / S.J. Wimalawansa // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. - 2018. - Vol. 175. - P. 60–81.

ПРИЛОЖЕНИЕ А
АНКЕТА ДЛЯ ОПРОСА БЕРЕМЕННОЙ

ФИО _____ Дата заполнения _____ 20__ г.

Пожалуйста, прочтите вопросы и подчеркните) или впишите ответы, которые наиболее соответствуют:

№ п/п	Вопрос	Размер стандартной порции	Содержание микронутриентов в стандартной порции	Ответ
1	Как часто Вы употребляете Молоко?	200 мл	220 мг Са	Каждый день Несколько раз в неделю 1 раз в неделю 1 раз в месяц Редко или никогда
2	Как часто Вы употребляете Творог?	100 гр	120 мг Са	Каждый день Несколько раз в неделю 1 раз в неделю 1 раз в месяц Редко или никогда
3	Как часто Вы употребляете Йогурт?	125 гр	150 мг Са	Каждый день Несколько раз в неделю 1 раз в неделю 1 раз в месяц Редко или никогда
4	Как часто Вы употребляете Кефир?	200 мл	220 мг Са	Каждый день Несколько раз в неделю 1 раз в неделю 1 раз в месяц Редко или никогда
5	Как часто Вы употребляете Сыр?	30 гр	210 мг Са	Каждый день Несколько раз в неделю 1 раз в неделю 1 раз в месяц Редко или никогда
6	Как часто Вы употребляете Морскую рыбу?	100 гр	600МЕ витамина D	Каждый день Несколько раз в неделю 1 раз в неделю 1 раз в месяц

				Редко или никогда
7	Как часто Вы употребляете Говяжью печень?	100гр	30 МЕ витамина D	Каждый день Несколько раз в неделю 1 раз в неделю 1 раз в месяц Редко или никогда
8	Как часто Вы употребляете Яйца?	1 шт	20 МЕ витамина D	Каждый день Несколько раз в неделю 1 раз в неделю 1 раз в месяц Редко или никогда
9	Как часто Вы употребляете Сметану?	1 ст.л. (15гр)	7,5 МЕ витамина D	Каждый день Несколько раз в неделю 1 раз в неделю 1 раз в месяц Редко или никогда
10	Как часто Вы употребляете Сливочное масло?	5 гр	2,6 МЕ витамина D	Каждый день Несколько раз в неделю 1 раз в неделю 1 раз в месяц Редко или никогда
11	Как часто Вы употребляете Рыбные консервы?	100гр	250 МЕ витамина D	Каждый день Несколько раз в неделю 1 раз в неделю 1 раз в месяц Редко или никогда
12	Как часто Вы употребляете Рыбий Жир?	1 ст.л.	500 МЕ витамина D	Каждый день Несколько раз в неделю 1 раз в неделю 1 раз в месяц Редко или никогда
13	Принимали ли Вы витаминные минеральные комплексы, содержащие кальций и/или витамин D		Дозировка витамина D _____	Да (указать название) _____ Нет
	Итого в сутки:			

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА

ДИАДЫ «МАТЬ-НОВОРОЖДЁННЫЙ» № _____

Дата заполнения карты _____ Номер истории родов _____

ФИО матери _____

Возраст матери (лет) _____ Роды по счету _____

Дата родов _____ Способ родоразрешения: вагинальные роды /КС

Патология беременности и родов: _____

Хронические заболевания на момент беременности и родов _____

Триместр	ОАК	БАК	УЗИ плода	Прием поли-витаминов	Прием анти-бактериальных препаратов	Прием противовирусных препаратов	Прием других лекарственных средств
1							
2							
3							

Пол ребенка М Ж

Срок гестации (недели) _____

Вес при рождении (гр) _____ Рост при рождении (см) _____

Окружность головы (см) _____ Округность грудной клетки (см) _____

Оценка по шкале Апгар (баллы) _____

Вакцинация ВГВ: да/нет Вакцинация БЦЖ/БЦЖ-М: да/нет Профилактика ГрБН: да/нет

Вскармливание: грудное/смешанное/искусственное Вес на момент выписки (гр) _____

Течение раннего неонатального периода: _____

Аномалии развития _____

ОАК	БАК	Лечебные мероприятия

Диагноз основной _____

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

ПРИЛОЖЕНИЕ В

ПИЩЕВОЙ ДНЕВНИК

Инструкция к заполнению! При заполнении дневника укажите вес блюд в граммах, напитков (в том числе воды) в мл

	Понедельник	Вторник	Среда	Четверг	Пятница	Суббота	Воскресенье
Завтрак							
2 завтрак							
Обед							
Ужин							
2 ужин							