

Прогнозирование нарушений костного метаболизма у недоношенных детей

Н.А. Дружинина¹, Д.Р. Мерзлякова^{1,2}✉, dinara-merzlykova@mail.ru, Г.А. Вахитова¹, Г.Г. Гилязова², Л.Г. Шакирова², Т.Б. Хайретдинова¹

¹ Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

² Республиканская детская клиническая больница; 450106, Россия, Уфа, ул. Степана Кувыкина, д. 98

Резюме

Введение. Недоношенные новорожденные страдают остеопенией, которую ученые связывают с недостаточностью витамина D. Его дефицит приводит к нарушению развития, успешность которого зависит от первых лет жизни. С учетом роста числа рожденных после экстракорпорального оплодотворения недоношенных детей возникает вопрос риска возникновения у них недостаточности витамина D.

Цель. Установить факторы риска и разработать прогностические таблицы по недостаточности витамина D у недоношенных новорожденных первых 3 лет жизни, родившихся методом экстракорпорального оплодотворения и естественным путем.

Материалы и методы. Нами изучены недоношенные новорожденные (n = 189), которых мы распределили на 2 группы, рожденные методом экстракорпорального оплодотворения и естественным путем (группа сравнения). В каждой группе выделяли 2 подгруппы младенцев. В основной группе экстракорпорального оплодотворения в 1-ю подгруппу включены новорожденные с весом 1000–1500 г (n = 52), а во 2-ю – весом менее 1000 г (n = 49). Группа сравнения включала младенцев, рожденных естественным путем с массой тела 1000–1500 г (n = 46) и с массой тела меньше 1000 г (n = 42).

Результаты. Недостаточность витамина D выявлена у 67,7 ± 4,8% недоношенных новорожденных на первом году жизни. Анализ в 2 года показал, что при постоянном приеме витамина D в дозе 1000 МЕ/сут уровень кальцидиола стабилизировался до нормальных показателей. Наиболее чувствительной группой в отношении недостаточности витамина D считаются недоношенные дети на искусственном и смешанном вскармливании. Факторы, связанные с экстракорпоральным оплодотворением, не показали статистически достоверного воздействия на возникновение дефицита витамина D у недоношенных детей.

Выводы. Для семейных врачей, участковых педиатров и неонатологов предложены практические прогностические таблицы для индивидуальной оценки риска возникновения нарушений костного метаболизма у недоношенных детей.

Ключевые слова: недоношенные дети, экстракорпоральное оплодотворение, витамин D, недостаточность, дефицит

Для цитирования: Дружинина Н.А., Мерзлякова Д.Р., Вахитова Г.А., Гилязова Г.Г., Шакирова Л.Г., Хайретдинова Т.Б. Прогнозирование нарушений костного метаболизма у недоношенных детей. *Медицинский совет.* 2023;17(1):8–14. <https://doi.org/10.21518/ms2022-018>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prediction of bone metabolism disorders in premature babies

Natalya A. Druzhinina¹, Dinara R. Merzlyakova^{1,2}✉, dinara-merzlykova@mail.ru, Gulnaz A. Vakhitova¹, Gulnara G. Gilyazova², Liliya G. Shakirova², Tatyana B. Khayretdinova¹

¹ Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

² Republican Children's Clinical Hospital; 98, Stepan Kuvykin St., Ufa, 450106, Russia

Abstract

Introduction. Premature newborns suffer from osteopenia, which scientists attribute to vitamin D deficiency. Its deficiency leads to impaired development, the success of which depends on the first years of life. Given the increase in the number of premature babies born after in vitro fertilization, the question arises regarding the risk of them developing vitamin D deficiency.

Aim to establish risk factors and develop prognostic tables for vitamin D deficiency in premature infants of the first three years of life born by in vitro fertilization and naturally.

Materials and methods. We studied premature newborns (n = 189), which we divided into two groups, born by in vitro fertilization and naturally (comparison group). In each group, two subgroups of infants were identified. In the main in vitro fertilization group, the 1st subgroup included newborns weighing 1,000–1,500 g (n = 52), and the 2nd – weighing less than 1,000 g (n = 49). The comparison group included infants born naturally with a body weight of 1,000–1,500 g (n = 46) and those with a body weight of less than 1,000 g (n = 42).

Results. Vitamin D deficiency was established in 67.7 ± 4.8% premature babies during the first year of life. In the second year of life, with intake of vitamin D 1000 IU/day, the level of calcidiol stabilized to normal value. The most sensitive group concerning vitamin D insufficiency is the group of babies with breast-milk substitutes. Factors associated with in vitro fertilization had not shown statistically significant influence on the vitamin D insufficiency in premature babies.

Conclusion. We have proposed beneficial predictive tables for an individual risk evaluation of possible bone metabolic conditions in premature babies.

Keywords: premature babies, in vitro fertilization, vitamin D, insufficiency, deficiency

For citation: Druzhinina N.A., Merzlyakova D.R., Vakhitova G.A., Gilyazova G.G., Shakirova L.G., Khayretdinova T.B. Prediction of bone metabolism disorders in premature babies. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(1):8–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-018>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Характеристики метаболизма витамина D у младенцев в период новорожденности и, в частности, у недоношенных новорожденных в литературе представлены недостаточно [1–5]. Нет единого мнения касательно оптимального уровня метаболита витамина D кальцидиола (25(OH)D) у детей с достаточным весом при рождении и у недоношенных детей, однако представлено сравнение уровней витамина D у недоношенных детей и взрослых [6–9]. Ученые указывают, что именно недостаточный гестационный возраст, перенесенная асфиксия / гипоксия и продолжительное парентеральное питание являются факторами возникновения остеопении (рахита или метаболической болезни костей) у детей. Наличие у недоношенных детей недостаточности витамина D в неонатальном периоде коррелирует с развитием остеопении в последующем. Ряд исследователей указывают на неблагоприятное воздействие недостаточности витамина D на формирование центральной нервной и других систем [1, 8–11]. Назначение витамина D при остеопении в дозе больше чем 1000 ЕД/сут многие авторы считают нецелесообразным. В первую очередь специалисты рекомендуют определять уровни 25(OH)D в крови для установления остеопении недоношенных [11–14] и в связи с уровнями рекомендовать соответствующее лечение. Для установления уровней 25(OH)D служат следующие показания:

- присутствие у младенца признаков клинически значимой гипокальциемии, симптомов врожденного рахита и метаболического заболевания костей;
- случаи возможного риска развития дефицита витамина D;
- получение витамина D в дозе выше профилактической [9, 10, 15–17];
- вес новорожденных менее 1000 г [11, 16, 18–20].

Недостаточность витамина D является важным фактором для изучения костного метаболизма у недоношенных детей, в том числе рожденных методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). При сравнении состояния здоровья детей после одноплодной беременности и зачатия естественным путем и после ЭКО отмечено, что у последних на первом году жизни достоверно чаще выявлялись признаки неблагоприятного соматического здоровья, в частности болезни органов дыхания, эндокринной системы, нарушения метаболизма / пищеварения, состава крови, функции кроветворных органов,

кожи / подкожной клетчатки, пищеварения, мочеполовой системы. Необходимо дальнейшее выявление факторов риска формирования нарушений здоровья детей, рожденных после ЭКО [21]. Ранняя диагностика, в том числе посредством анализа уровня 25(OH)D, нарушений костного метаболизма у детей раннего возраста, особенно у рожденных методом ЭКО, изучена недостаточно [22].

Цель исследования – установить факторы риска и разработать прогностические таблицы по недостаточности и дефициту витамина D у недоношенных новорожденных первых трех лет жизни, родившихся методом экстракорпорального оплодотворения и естественным путем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами изучены недоношенные дети первых трех лет жизни, родившиеся преимущественно от одноплодной беременности (или многоплодной с количеством плодов не более трех) после ЭКО (n = 189). Новорожденные основной группы были подразделены на 2 подгруппы с учетом веса при рождении (табл. 1). В подгруппу 1 и 2 вошли дети (n = 52 и n = 49), рожденные посредством ЭКО с весом 1000–1500 г (очень низкая масса тела – ОНМТ) и менее 1000 г (экстремально низкая масса тела – ЭНМТ) соответственно. Группа сравнения включала детей, рожденных естественным путем с аналогичной массой тела – с ОНМТ / ЭНМТ (n = 46 и n = 42 соответственно).

Исследования были проведены с ноября 2017 г. по март 2020 г. В процессе проведения научной работы осуществлялось детальное исследование клинических и анамнестических данных матерей и их детей с применением метода анкетирования родителей, ретроспективного анализа

- **Таблица 1.** Распределение детей по группам наблюдения
- **Table 1.** Distribution of children by observation groups

Группы детей, n	Основная (после ЭКО)		Контрольная (зачатие естественным путем)	
	1-я подгруппа: ОНМТ	2-я подгруппа: ЭНМТ	3-я подгруппа: ОНМТ	4-я подгруппа: ЭНМТ
Общее количество	52	49	46	42
Девочки	36	27	31	23
Мальчики	16	22	15	19
Всего	101		88	

медицинской документации касательно развития недоношенных детей (амбулаторная карта – форма 112/у, история развития новорожденного – форма 097/у). На этапе опроса матерей применяли авторскую разработанную анкету, направленную на выявление биологических факторов риска.

Забор крови осуществлялся 3 раза (в 3, 12 и 24 мес.). Анализ 25(ОН) выполняли с учетом норм (нг/мл): 30–80 (норма), 20–30 (пограничное состояние), 10–20 (дефицитное состояние), менее 10 нг/мл (тяжелый дефицит).

Согласно собранному анамнезу, мамы недоношенных детей принимали поливитамины, в которых содержание витамина D составляло 400–500 МЕ. Доза назначаемых нами препаратов холекальциферола недоношенным детям в проведенном исследовании составила 1500 МЕ до года и 1000 МЕ в последующем.

Критерии включения в исследование: возраст 3–36 мес., недоношенность детей (срок гестации 24–34 нед.), в целом удовлетворительность состояния здоровья, согласие родителей на забор крови, рождение с помощью ЭКО и естественным путем (группа сравнения), масса тела при рождении менее 1500 г. Исследуемые дети наблюдались в кабинете катамнеза ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» г. Уфа. Из исследования исключались: доношенные дети, с тяжелыми пороками развития, дети старше 3 лет, рожденные при многоплодной беременности (более трех плодов), с активным рахитом и при отказе родителей.

Определение уровня 25(ОН)D сыворотки крови выполнялось методом хемилуминесцентного иммуноанализа (Chemiluminescent Immunoassay – CLIA) при помощи аппарата Liason Dia Sorin Pleutschland GmbH (Германия). Лабораторные методы биохимического анализа крови (паратиреоидного гормона – ПТГ, кальцитонина, щелочной фосфатазы – ЩФ) проводились с помощью реактивов «Human» посредством аппарата «BS-300». Исследование кальция осуществлялось на газоанализаторе фирмы «RADIOMETER» с помощью реактивов «RADIOMETER».

Для определения костной резорбции исследовали содержание С-концевых телопептидов (С-КТП) в крови иммуноферментным методом (тест «Serum CrossLaps One Step ELIS» фирмы «Osteometr Bio Tech», Дания). Интерпретация показателей проводилась в соответствии с рекомендациями авторов (Ивашикина Т.М., Котова Т.Н., Омарова П.Ш. и др.) [23–25].

Статистическую обработку осуществляли при помощи программы Statistica 6.0. При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми. При помощи коэффициента корреляции Спирмена (R) устанавливали корреляционные связи. Расчет относительного риска (ОР) и относительных шансов (ОШ) факторов риска осуществляли в программе OpenEpi с определением 95% доверительного интервала (ДИ). Применяли математический анализ Вальда [3] с расчетом прогностических коэффициентов (ПК) для каждой градации фактора. ПК определяли по формуле 1 при наличии фактора и по формуле 2 при отсутствии фактора:

$$\text{ПК} = 10 \lg (P1 / P2) \quad (1),$$

$$\text{ПК} = 10 \lg (1 - P1 / 1 - P2) \quad (2),$$

где P1 и P2 – частота встречаемости фактора в группах.

Положительный знак полученного показателя свидетельствовал о наличии неблагоприятного влияния фактора.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обеспеченность витамином D недоношенных детей и детей, рожденных методом ЭКО, является важным элементом для роста [26–29]. Мы сравнили группы детей по лабораторным показателям костного метаболизма (табл. 2).

В результате сравнения данных, представленных в табл. 2, не выявлено достоверных различий между результатами показателей костного метаболизма у недоношенных детей, рожденных посредством ЭКО (подгруппы 1 и 2) и естественным путем (подгруппы 3 и 4) с ОНМТ и ЭНМТ соответственно. При этом видно, что анализ 25(ОН)D в 3 мес. у всех исследованных групп

● **Таблица 2.** Лабораторные показатели костного метаболизма недоношенных детей, зачатых естественным путем и посредством ЭКО, абс. (%)

● **Table 2.** Laboratory parameters of bone metabolism in premature infants conceived naturally and through IVF, absolute values (%)

Показатели	Основная группа		Контрольная группа	
	1-я подгруппа: ОНМТ, n = 52	2-я подгруппа: ЭНМТ, n = 49	3-я подгруппа: ОНМТ, n = 46	4-я подгруппа: ЭНМТ, n = 42
25(ОН)D в 3 мес., нг/мл	20,6 ± 8,22	19,5 ± 5,91	18,1 ± 5,78	19,6 ± 9,46
25(ОН)D в год, нг/мл	29,7 ± 5,03	26,10 ± 5,52	29,2 ± 5,92	27,07 ± 5,91
25(ОН)D в 2 года, нг/мл	42,57 ± 6,81	40,51 ± 7,53	42,82 ± 6,89	40,81 ± 7,66
ПТГ в год, пг/мл	18,03 ± 3,39	21,56 ± 4,01	18,34 ± 3,47	21,16 ± 3,99
ЩФ в год, ЕД/мл	346,61 ± 109,21	376,04 ± 141,45	353,76 ± 113,08	362,92 ± 119,77
Кальцитонин в год, пг/мл	3,83 ± 0,83	3,35 ± 0,94	3,74 ± 0,84	3,37 ± 0,97
С-концевые телопептиды коллагена I типа в год, нг/мл	0,79 ± 0,07	0,73 ± 0,07	0,77 ± 0,05	0,79 ± 0,09
Кальций в год, ммоль/л	2,36 ± 0,18	2,26 ± 0,20	2,35 ± 0,18	2,29 ± 0,20

Примечание. ЩФ – щелочная фосфатаза, ПТГ – паратиреоидный гормон, $p > 0,05$.

в среднем показал дефицитное состояние, кроме 1-й (дети с ОНМТ после ЭКО), где отмечено пограничное состояние. Исследование годовалых детей показало, что уровень 25(OH)D у всех повысился до пограничного состояния, а в 2 года выявлена нормализация уровня исследованного биомаркера. Анализ содержания витамина D у всех исследованных детей в целом представлен на рис.

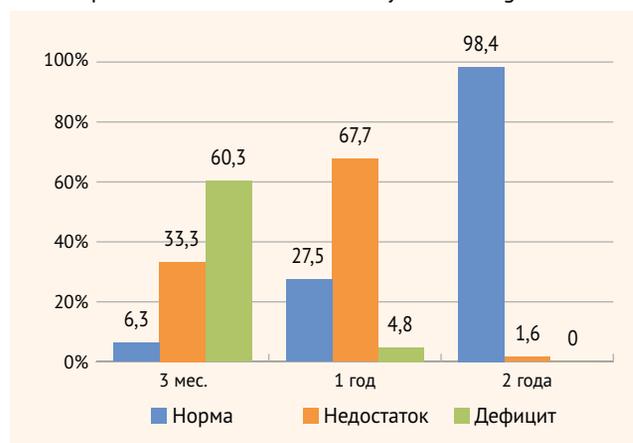
Анализ уровня 25(OH)D в сыворотке крови недоношенных детей, рожденных методом ЭКО и естественным путем, проведен с учетом сопоставимости исследованных групп по весу и росту между собой. В связи с полученными данными, что в 3 мес. у исследованных детей в целом выявлено преобладание дефицита (60,3%) витамина D, в возрасте до одного года им был назначен витамин D в дозе 1500 МЕ в сут. В соответствии с лечением можно наблюдать изменение уровня витамина D с возрастом ребенка. В возрасте 1 год количество детей с выраженным дефицитом 25(OH)D значительно (в 12,6 раза) уменьшилось, при этом отмечен рост доли детей с нормальным и недостаточным содержанием метаболита витамина D. Небольшой недостаток 25(OH)D у некоторых исследованных детей показал незначительное снижение уровня маркера, что свидетельствует об улучшении показателей по сравнению с результатами в 3 мес. Дефицит витамина D на первом году жизни у исследованных недоношенных детей, по-видимому, связан с интенсивным набором веса и недостаточностью витамина в период интенсивного роста и развития детей.

В связи с полученными данными по наличию дефицита витамина D посредством анализа его метаболита (25(OH)D) были дополнительно исследованы лабораторные показатели костного метаболизма, которые характеризовались сниженными значениями, а именно С-концевые телопептиды коллагена I типа, уровень кальцитонина и кальция у всех исследованных групп в год (см. табл. 2). Показатели достоверно отличались друг от друга, однако у недоношенных детей с ЭНМТ, рожденных методом ЭКО (подгруппа 2), результаты находились на уровне $0,73 \pm 0,07$; $3,35 \pm 0,94$; $2,26 \pm 0,20$ соответственно, т. е. были наиболее низкими по сравнению с группами детей, зачатых естественным путем и детей с ОНМТ после ЭКО. При этом уровни паратиреоидного гормона и щелочной фосфатазы в этой же группе недоношенных детей были повышены – $21,56 \pm 4,01$; $376,04 \pm 141,45$ соответственно (см. табл. 2). Несмотря на недостоверность различий, следует учитывать тот факт, что у глубоко недоношенных детей могут формироваться костные метаболические нарушения (остеопения недоношенных), что было подтверждено ранее другими авторами [30–33].

Из 58 изучаемых нами параметров статистическая программа выбрала 7 значимых факторов, влияющих на уровень витамина D, к которым относились: уровень кальцитонина и паратиреоидного гормона, характер питания детей, гестационный возраст на момент рождения, размер окружности грудной клетки (ОГК), головы (ОГ), вес и рост при рождении. Итак, именно эти

● **Рисунок.** Уровень содержания 25(OH)D в крови в целом у исследованных недоношенных детей, рожденных естественным путем и посредством ЭКО

● **Figure.** The level of 25(OH)D in the blood in general in the studied preterm infants born naturally and through IVF



Примечание. По оси абсцисс – этапы наблюдения, по оси ординат – доля в % от общего числа детей.

параметры отражают различные аспекты состояния детского организма до года и являются пригодными для анализа факторов риска и построения прогностических таблиц. Для этих показателей осуществлялся расчет ОР и определялся 95% ДИ этого параметра, а также расчет ПК при наличии фактора (ПК₊) и его отсутствии (ПК₋).

В целом не было выявлено достоверных отличий влияния метода зачатия на лабораторные показатели костного метаболизма недоношенных детей и поэтому далее указаны факторы риска и результаты устранения недостаточности / дефицита витамина D для недоношенных детей во всех исследованных группах.

Питание смешанное или искусственное. $\chi^2 = 38,2$, $p < 0,0001$. ОР = 8,8, ДИ 5,3 ÷ 11. ПК₊ = 3. ПК₋ = -6,7. У исследованных недоношенных детей, находившихся на искусственном вскармливании, частота возникновения недостаточности и дефицита витамина D примерно в 9 раз выше, чем у недоношенных детей с грудным вскармливанием. Указанное соответствует литературе, поскольку F.R. Greer в 2012 г. также определил неблагоприятное влияние несбалансированного и нерационального питания на недоношенных детей [19].

Уровень содержания кальцитонина менее 3 пг/мл. $\chi^2 = 22,9$, $p < 0,0001$. ОР = 7,3, ДИ 3 ÷ 17. ПК₊ = 10. ПК₋ = -3.

Уровень содержания паратиреоидного гормона более 22 пг/мл. $\chi^2 = 9,3$, $p < 0,003$. ОР = 4,5, ДИ 1,6 ÷ 11,7. ПК₊ = 5,18. ПК₋ = -1,28.

Гестационный возраст менее 27 нед. $\chi^2 = 13,8$, $p < 0,0002$. ОР = 4,3, ДИ 2 ÷ 9. ПК₊ = 4,2. ПК₋ = -2,1.

Физическая активность (гиподинамия). $\chi^2 = 10,1$, $p < 0,001$. ОР = 5,5, ДИ 1,8 ÷ 16. ПК₊ = 5,9. ПК₋ = -1,6.

Рост при рождении менее 34 см. $\chi^2 = 8,5$, $p < 0,004$. ОР = 5,8, ДИ 4,5 ÷ 7,0. ПК₊ = 6,37. ПК₋ = -0,94.

Вес при рождении меньше чем 850 г. $\chi^2 = 4,2$, $p < 0,04$. ОР = 4,3, ДИ 2,75 ÷ 5,7. ПК₊ = 5,6. ПК₋ = -0,52.

На основании этих данных была составлена прогностическая табл. 3 для выявления склонности к недостаточности витамина D у недоношенных новорожденных детей.

Установлено также, что уровень 25(OH)D прямо пропорционально коррелировал с увеличением назначаемой дозы витамина D. Назначение препаратов холекальциферола недоношенным новорожденным, родившимся с ОНМТ (менее 1500 г), на первом году жизни в профилактической дозе 1500–2000 МЕ/сут, а с года до 3 лет – 1000 МЕ/сут статистически значимо улучшает обеспеченность витамином D без возникновения передозировки. Величина прогностического порога по методу Вальда [34] для 95% ДИ составляла +13 до -13 баллов по отрицательной и положительной шкале (см. табл. 3). Следовательно, если при суммации положительных баллов ребенок получал значение суммы от +13 и более, то с высокой вероятностью можно было прогнозировать у него развитие недостаточности витамина D к первому году жизни. Если сумма отрицательных баллов достигала значения -13 и менее, можно достаточно уверенно прогнозировать отсутствие недостаточности витамина D к этому периоду.

В дополнительных исследованиях выявлены признаки, коррелирующие с недостаточным уровнем витамина D, которые расположены ниже в порядке убывания по степени корреляции (коэффициент «С»):

- Функциональные нарушения нервной системы, проявляющиеся в начальных симптомах заболевания (в виде беспокойства, плаксивости, нарушений со стороны сна, вздрагиваний во сне, выраженной потливости). С = 0,49.
- Рост в 3 мес. менее 40 см. С = 0,42.
- Искусственная вентиляция легких после рождения более 4 сут. С = 0,42.
- Костные изменения (в виде деформации головы, килевидной деформации грудной клетки). С = 0,35.
- Вес в 6 мес. жизни ребенка от 4800 до 5000 г. С = 0,30.
- Объем груди в 6 мес. от 36 до 40 см. С = 0,10.

В отношении дополнительных характеристик недоношенных детей рассмотрен только коэффициент корреляции, не предпринимались попытки исследования их прогностического значения, однако в перспективе можно исследовать ряд признаков как факторов следствия недостатка витамина D более детально.

- **Таблица 3.** Прогностическая таблица для выявления склонности к недостаточности витамина D недоношенных детей
- **Table 3.** Predictive table for identifying the tendency to deficiency of vitamin D in premature babies

Показатели	Факторы риска	Баллы ответов	
		«ДА»	«НЕТ»
Гестационный возраст	Родился до 27-й нед.	+4,2	-2,1
Лабораторные показатели	Кальцитонин <3 пг/мл	+10,0	-3,0
	Паратиреоидный гормон >22 пг/мл	+5,18	-1,28
Антропометрия	Рост <34 см	+6,37	-0,94
	Масса тела <850 г	+5,6	-0,52
	Объем грудной клетки <21 см	+5,9	-1,6
Вскармливание	Искусственное вскармливание	+3	-6,7

ВЫВОДЫ

Недостаточность витамина D определена у $67,7 \pm 4,8\%$ недоношенных младенцев на первом году жизни. На втором году жизни при постоянном приеме витамина D в дозе 1000 МЕ/сут уровень 25(OH)D стабилизировался до нормальных показателей (1-я подгруппа – $42,57 \pm 6,81$; 2-я подгруппа – $40,51 \pm 7,53$; 3-я подгруппа – $42,82 \pm 6,89$ и 4-я подгруппа – $40,81 \pm 7,66$). Наиболее чувствительной группой в отношении формирования недостаточности витамина D считаются недоношенные дети на искусственном и смешанном вскармливании. Факторы, связанные с ЭКО, не показали статистически достоверного воздействия на возникновение дефицита витамина D у недоношенных детей. Для семейных врачей, участковых педиатров и неонатологов предложена практическая в применении прогностическая таблица (табл. 3), направленная на индивидуальную оценку риска возникновения нарушений костного метаболизма у недоношенных младенцев, рожденных с ОНМТ (до 1500 г).

Поступила / Received 14.06.2022
Поступила после рецензирования / Revised 27.09.2022
Принята в печать / Accepted 18.12.2022

Список литературы / References

- Hartl C., Obermeier V., Gerdes L.A., Brugel M., von Kries R., Kumpfel T. Seasonal variations of 25-OH vitamin D serum levels are associated with clinical disease activity in multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci.* 2017;(375):160–164. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.01.059>.
- Di Spigna G., Del Puente A., Covelli B., Abete E., Varriale E., Salzano S., Postiglione L. Vitamin D receptor polymorphisms as tool for early screening of severe bone loss in women patients with rheumatoid arthritis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(22):4664–4669. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27906437/>.
- Sahin O.A., Goksen D., Ozpinar A., Serdar M., Onay H. Association of vitamin D receptor polymorphisms and type 1 diabetes susceptibility in children: A meta-analysis. *Endocr Connect.* 2017;6(3):159–171. <https://doi.org/10.1530/EC-16-0110>.
- Zhao D.D., Yu D.D., Ren Q.Q., Dong B., Zhao F., Sun Y.H. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to childhood asthma: A meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(4):423–429. <https://doi.org/10.1002/ppul.23548>.
- Gubatan J., Mitsuhashi S., Zenlea T., Rosenberg L., Robson S., Moss A.C. Low serum vitamin D during remission increases risk of clinical relapse in patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(2):240–246. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.05.035>.
- Elidriyy A.T. The return of congenital rickets: are we missing occult cases? *Calcif Tissue Int.* 2016;99(3):227–236. <https://doi.org/10.1007/s00223-016-0146-2>.
- Karpen H.E. Mineral homeostasis and effects on bone mineralization in the preterm neonate. *Clin Perinatol.* 2018;45(1):129–141. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2017.11.005>.
- Proceedings of the Global Neonatal Consensus Symposium: *Feeding The Preterm Infant*, 2010, Chicago, Illinois. Guest Ed. R. Uauy. *J Pediatr.* 2013;162(3):S1–116. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23620879/>.
- Eichenwald E.C., Hansen A.R., Stark A.R., Martin C.R. *Cloherty and Stark's manual of neonatal care.* 8th ed. Wolters Kluwer; 2016. 1124 p. Available at: <http://infinity.wecabrio.com/1496343611-cloherty-and-stark-s-manual-of-neonatal-care-8%2C2%AA-e.pdf>.
- Onwuneme C., Martin F., McCarthy R., Carroll A., Segurado R. et al. The association of vitamin D status with acute respiratory morbidity in preterm infants. *J Pediatr.* 2015;166(5):1175–1180. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.01.055>.
- Lai S.H., Liao S.L., Tsai M.H., Hua M.C., Chiu C.Y., Yeh K.W. et al. Low cord serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with poor lung function performance and increased respiratory infection in infancy. *PLoS ONE.* 2017;12(3):e0173268. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173268>.
- Abrams S.A. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics.* 2013;131(5):e1676–1683. <https://doi.org/10.1542/peds>.

13. Faienza M.F., D'Amato E., Natale M.P., Grano M., Chiarito M., Brunetti G., D'Amato G. Metabolic bone disease of prematurity: diagnosis and treatment. *Front Pediatr.* 2019;(7):143. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00143>.
14. Климов Л.Я., Захарова И.Н., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Арутюнян Т.М., Касьянова А.Н. и др. Статус витамина D у детей Юга России в осенне-зимнем периоде года. *Медицинский совет.* 2015;(14):14–19. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-14-14-19>.
15. Klimov L.Y., Zakharova I.N., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V., Arutyunyan T.M., Kasyanova A.N. et al. Vitamin D status in children in the south of Russia in the autumn-winter period. *Meditsinskiy Sovet.* 2015;(14):14–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-14-14-19>.
16. Uauy R., Koletzko B. Defining the nutritional needs of preterm infants. *World Rev Nutr Diet.* 2014;(110):4–10. <https://doi.org/10.1159/000358453>.
17. Munns C.F., Shaw N., Kiely M., Specker B.L., Thacher T.D., Ozono K. et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *Horm Res Paediatr.* 2016;85(2):83–106. <https://doi.org/10.1159/000443136>.
18. Pfothenauer K.M., Shubbrook J.H. Vitamin D deficiency, its role in health and disease, and current supplementation recommendations. *J Am Osteopath Assoc.* 2017;117(5):301–305. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2017.055>.
19. Greer F.R. Controversies in neonatal nutrition: macronutrients and micronutrients. *Gastroenterology and Nutrition: Neonatology Question and Controversies.* 2nd ed. Ed. J. Neu. Philadelphia: Elsevier, Saunders, 2012, pp. 129–155. Available at: <https://cpncampus.com/biblioteca/files/original/ed135abeee5b0420d489cdf72fbf7a7.pdf>.
20. Adamkin D.H., Radmacher P.G. Current trends and future challenges in neonatal parenteral nutrition. *J Neonatal Perinatal Med.* 2014;7(3):157–164. <https://doi.org/10.3233/NPM-14814008>.
21. Mimouni F.B. Vitamin D in the newborn, part I: Assessment of status and deficiency risk factors. *NeoReviews.* 2014;15(5):e187–e192. <https://doi.org/10.1542/neo.15-5-e187>.
22. Гаджимурадова Н.Д., Пыхтина Л.А., Филькина О.М., Шанина Т.Г., Назаров С.Б., Писарева С.Е. Особенности состояния здоровья детей первого года жизни, родившихся после экстракорпорального оплодотворения от одноплодной беременности. *Современные проблемы науки и образования.* 2016;(2). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24320>.
23. Gadzhimuradova N.D., Pykhtina L.A., Filkina O.M., Shanina T.G., Nazarov S.B., Pisareva S.E. Features of the state of health of children of the first year of life born after in vitro fertilization from a singleton pregnancy. *Modern Problems of Science and Education.* 2016;(2). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24320>.
24. Дружинина Н.А., Мерзлякова Д.Р. Особенности здоровья и костного метаболизма детей, рожденных методом ЭКО. *Медицинский совет.* 2019;(2):231–238. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-231-239>.
25. Druzhinina N.A., Merzlyakova D.R. Peculiarities of health and bone metabolism of children born through IVF. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(2):231–239. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-231-239>.
26. Ивашкина Т.М., Котова Т.Н., Омарова П.Ш., Хлеплина Ю.В., Берестовская В.С., Понкратова Т.С. Возрастная динамика уровня сывороточных костных маркеров у здоровых детей. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2010;(11):7–10. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15514857>.
27. Ivashikina T.M., Kotova T.N., Omarova P.Sh., Khleplina Yu. V., Berestovskaya V.S., Ponkratova T.S. Age-related changes in the level of serum bone markers in healthy children. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2010;(11):7–10. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15514857>.
28. Кишкун А.А. *Руководство по лабораторным методам диагностики.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 760 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970431023.html>.
29. Kishkun A.A. *Rukovodstvo po laboratornyim metodam diagnostiki.* Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 760 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970431023.html>.
30. Forst T., Kunt T., Pohlmann K., Engelbach M., Beyer J., Pftzner A. Biological activity of C-peptide on the skin microcirculation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1998;101(10):2036–2041. <https://doi.org/10.1172/JCI2147>.
31. Lee J., Park H.K., Kim J.H., Choi Y.Y., Lee H.J. Bone mineral density according to dual energy X-ray absorptiometry is associated with serial serum alkaline phosphatase level in extremely low birth weight infants at discharge. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(3):251–257. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2016.05.005>.
32. Chang S.W., Lee H.C. Vitamin D and health-The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol.* 2019;60(3):237–244. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.04.007>.
33. Yılmaz B., Aygün Ç., Çetinoğlu E. Vitamin D levels in newborns and association with neonatal hypocalcemia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(14):1889–1893. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1331430>.
34. Elson D.H., Hammoud M.S. Vitamin D deficiency in mothers, neonates and children. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;(175):195–199. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.023>.
35. Avila-Alvarez A., Urizarri A., Fuentes-Carballeda J., Mandiá N., Sucasas-Alonso A., Couce M.L. Metabolic Bone Disease of Prematurity: Risk Factors and Associated Short-Term Outcomes. *Nutrients.* 2020;12(12):3786. <https://doi.org/10.3390/nu12123786>.
36. Liu X., Zhang W., Xu Y., Chu Y., Wang X., Li Q. et al. Effect of vitamin D status on normal fertilization rate following in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019;17(1):59. <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0500-0>.
37. Chinoy A., Mughal M.Z., Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity: causes, recognition, prevention, treatment and long-term consequences. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(5):F560–6. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-316330>.
38. Khadilkar A., Khadilkar V., Chinnappa J., Rathin N., Khadgawat R., Balasubramanian S. et al. Prevention and treatment of vitamin D and calcium deficiency in children and adolescents: Indian Academy of Pediatrics (IAP) Guidelines. *Indian Pediatr.* 2017;54(7):567–573. <https://doi.org/10.1007/s13312-017-1070-x>.
39. Гублер Е.В. *Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов.* Ленинград: Медицина. Ленингр. отделение; 1978. 294 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01007621409>.
40. Gubler E.V. *Computational methods for the analysis and recognition of pathological processes.* Leningrad: Meditsina. Leningr. otdelenie; 1978. 294 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01007621409>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.Р. Мерзлякова

Концепция и дизайн исследования – Д.Р. Мерзлякова, Н.А. Дружинина

Написание текста – Д.Р. Мерзлякова, Т.Б. Хайретдинова

Сбор и обработка материала – Д.Р. Мерзлякова

Обзор литературы – Л.Г. Шакирова

Перевод на английский язык – Г.Г. Гилязова

Анализ материала – Д.Р. Мерзлякова, Г.Г. Гилязова

Статистическая обработка – Г.А. Вахитова

Редактирование – Н.А. Дружинина

Утверждение окончательного варианта статьи – Д.Р. Мерзлякова, Н.А. Дружинина

Contribution of authors:

Concept of the article – Dinara R. Merzlyakova

Study concept and design – Dinara R. Merzlyakova, Natalya A. Druzhinina

Text development – Dinara R. Merzlyakova, Tatyana B. Khayretdinova

Collection and processing of material – Dinara R. Merzlyakova

Literature review – Liliya G. Shakirova

Translation into English – Gulnara G. Gilyazova

Material analysis – Dinara R. Merzlyakova, Gulnara G. Gilyazova

Statistical processing – Gulnaz A. Vakhitova

Editing – Natalya A. Druzhinina

Approval of the final version of the article – Dinara R. Merzlyakova, Natalya A. Druzhinina

Информация об авторах:

Дружинина Наталья Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии с курсом института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-1890-2470>; druzh51@mail.ru

Мерзлякова Динара Рафкатовна, аспирант кафедры педиатрии с курсом института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; врач-педиатр кабинета катамнеза, Республиканская детская клиническая больница; 450106, Россия, Уфа, ул. Степана Кувькина, д. 98; <https://orcid.org/0000-0001-9037-7124>; Dinara-merzlykova@mail.ru

Вахитова Гульназ Абрековна, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии с курсом института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-9452-0901>; vgafn@bk.ru

Гилязова Гульнара Газимовна, заведующая отделением лабораторной диагностики, Республиканская детская клиническая больница; 450106, Россия, Уфа, ул. Степана Кувькина, д. 98; <https://orcid.org/0000-0002-1210-6588>; grandufa347@bk.ru

Шакирова Лилия Гаязовна, врач иммунолог-аллерголог, Республиканская детская клиническая больница; 450106, Россия, Уфа, ул. Степана Кувькина, д. 98; <https://orcid.org/0000-0002-8094-9608>; lilechka08@mail.ru

Хайретдинова Татьяна Борисовна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии с курсом института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-0460-2602>; doctor-76@mail.ru

Information about authors:

Natalya A. Druzhinina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Paediatrics with an Institute of Continuing Professional Education Course, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1890-2470>; druzh51@mail.ru

Dinara R. Merzlyakova, Postgraduate Student of the Department of Paediatrics with an Institute of Continuing Professional Education Course, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; Paediatrician of the Catamnesis Office, Republican Children's Clinical Hospital; 98, Stepan Kuvykin St., Ufa, 450106, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9037-7124>; Dinara-merzlyakova@mail.ru

Gulnaz A. Vakhitova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Pediatrics with an Institute of Continuing Professional Education Course, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9452-0901>; vgafn@bk.ru

Gulnara G. Gilyazova, Head of the Department of Laboratory Diagnostics, Republican Children's Clinical Hospital; 98, Stepan Kuvykin St., Ufa, 450106, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1210-6588>; doctor-76@mail.ru

Liliya G. Shakirova, Doctor of the Department of Immunology and Allergology, Republican Children's Clinical Hospital; 98, Stepan Kuvykin St., Ufa, 450106, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8094-9608>; lilechka08@mail.ru

Tatyana B. Khayretdinova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Paediatrics with an Institute of Continuing Professional Education Course, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0460-2602>; doctor-76@mail.ru