

## Витамин D и антимикробные пептиды при врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных

Л.Н. Журавлева, В.И. Новикова

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

## Vitamin D and antimicrobial peptides in congenital pneumonia of premature newborns

L.N. Zhuravleva, V.I. Novikova

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

### Аннотация

**Введение.** Одной из ведущих причин заболеваемости у новорожденных детей является патология респираторного тракта. Среди данной группы пациентов, а в особенности недоношенных новорожденных, лидирующую роль среди заболеваний дыхательной системы занимает врожденная пневмония.

**Целью** работы явилось выявление взаимосвязи между уровнем витамина D и эндогенными антимикробными пептидами при врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных. В последние годы активно изучается роль витамина D в генезе эффективности провоспалительного ответа, обеспечивающей адекватность эффекта про- и противовоспалительных медиаторов.

**Материал и методы.** Под нашим наблюдением находились 2 группы недоношенных новорожденных: 32 новорожденных с врожденной пневмонией и группу сравнения составили 20 «условно здоровых» новорожденных без патологии респираторного тракта.

**Результаты.** У пациентов с пневмонией отмечалось значительное снижение уровня витамина D (9,57 [6,57-17,25]) по сравнению с условно здоровыми новорожденными (21,1 [9,2-32,02]),  $p < 0,01$ . Однако, в группе пациентов уровни кателицидин LL-37 и HBD-2 были значительно выше (2,87 [2,3-4,43] и 240,4 [132,4-406,7]) по сравнению с группой сравнения (1,6 [0,8-2,5] и 156,7 [82,4-208,7]),  $p < 0,01$ . Более того, у пациентов с тяжелым течением врожденной пневмонии было выявлено ещё более низкое значение витамина D (7,6 [5,7-13,2]) и более высокое содержание кателицидина LL-37 (3,75 [2,8-4,26]) по сравнению с пациентами со средней степенью тяжести пневмонии (13,7 [9,7-16,5] и 2,5 [2,1-3,7] соответственно). Но такой взаимосвязи мы не наблюдали с HBD-2 (при тяжелом течении врожденной пневмонии отмечалось снижение HBD-2 (220,4 [142,6-401,6] и 278,2 [154,6-378,6] соответственно).

**Заключение.** Более низкая концентрация витамина D в сыворотке может быть в значительной степени связана

### Summary

**Introduction.** One of the leading causes of morbidity in newborns is the pathology of the respiratory tract. Among this group of patients, and especially premature newborns, congenital pneumonia takes the leading role among diseases of the respiratory system.

**The aim** of the work was to identify the relationship between the level of vitamin D and endogenous antimicrobial peptides in congenital pneumonia of premature infants.

**Material and methods.** We observed 2 groups of premature newborns: 32 newborns with congenital pneumonia, and the comparison group consisted of 20 "almost healthy" newborns without respiratory tract pathology.

**Results.** In patients with pneumonia, the level of vitamin D was significantly lower (9,57 [6,57-17,25]) when compared with conventionally healthy newborns (21,1 [9,2-32,02]),  $p < 0,01$ . However, in the group with congenital pneumonia, the levels of cathelicidin LL-37 and HBD-2 were significantly higher (2,87 [2,3-4,43] and 240,4 [132,4-406,7]) compared with another group (1,6 [0,8-2,5] and 156,7 [82,4-208,7]),  $p < 0,01$ . Moreover, patients with severe congenital pneumonia had significantly lower concentration of vitamin D (7,6 [5,7-13,2]) and higher cathelicidin LL-37 (3,75 [2,8-4,26]) compared with patients with moderate pneumonia (13,7 [9,7-16,5] and 2,5 [2,1-3,7], respectively). But we did not observe such a relationship with HBD-2 (in severe congenital pneumonia, there was a decrease in HBD-2 (220,4 [142,6-401,6] and 278,2 [154,6-378,6], respectively).

**Conclusion.** Lower vitamin D concentrations in serum may be have significant association with congenital pneumonia. Also, vitamin D levels can predict the need for mechanical ventilation and the duration of hospitalization for congenital pneumonia in premature infants.

с врожденной пневмонией и наоборот. Также уровень витамина Д может прогнозировать необходимость искусственной вентиляции легких и продолжительность госпитализации при врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных.

### Ключевые слова

Новорождённые, пневмония, антимикробные пептиды, недоношенные дети, кателицидин LL-37,  $\beta$ -дефенсин-2, 25-гидроксивитамин Д3.

Одной из ведущих причин заболеваемости у новорожденных детей является инфекционная патология. Среди недоношенных новорожденных лидирующую роль среди заболеваний дыхательной системы занимают респираторные нарушения [1, 2]. В первый месяц жизни отмечается более высокая заболеваемость и смертность по причине инфекционных заболеваний [1, 3]. Данный факт можно трактовать с одной стороны незрелостью и становлением функций системы иммунитета [4, 5]. При рождении иммунная система ребенка характеризуется недостаточным функционированием клеточного звена, снижением синтеза собственных иммуноглобулинов и выработки отдельных цитокинов, как и незрелостью антимикробных факторов защиты врожденного иммунитета [4, 6]. В настоящее время многие авторы демонстрируют все больше и больше данных, что в инфекционной защите принимают участие антимикробные пептиды, такие как кателицидины и дефенсины [7, 8]. Среди антимикробных пептидов важное значение имеет кателицидин LL-37 и  $\beta$ -дефенсины (HBD) [9, 10].

Эндогенные антимикробные пептиды (АМП) – это группа полипептидных веществ, которые обладают широким и высокоэффективным антимикробным действием [9, 10]. На сегодняшний день исследования показали, что некоторые АМП обладают сильным бактерицидным свойством против некоторых видов грибов, простейших, вирусов и даже раковых клеток [7]. АМП напрямую запускают ответ от специфических иммунных клеток и высвобождают хемокины, побуждая иммунные клетки двигаться в сторону инфекционного очага. Кроме того, за счет своего иммуномодулирующего действия АМП могут нейтрализовать эндотоксины и подавлять выработку и высвобождение воспалительных факторов (таких как фактор некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , интерлейкин (IL)-1 и IL-6) [8, 9]. Поэтому многие ученые склонны относить эти активные пептиды

### Keywords

Newborns, pneumonia, antimicrobial peptides, premature babies, cathelicidin LL-37,  $\beta$ -defensin-2, 25-hydroxyvitamin D3.

к полипептидным антибиотикам. Природные АМП также обладают избирательной иммунной активацией и регулируемыми функциями, которые показали значительное профилактическое и защитное действие при сепсисе [7, 8, 10]. Более того, АМП широко экспрессируются во многих тканях организма и считаются важной частью врожденного иммунитета и первой линией защиты от бактериальной инфекции [7].

Витамин Д – стероидный гормон, который играет большую роль в гомеостазе кальция и фосфора, метаболизме и развитии костей [11, 12]. Также известно об участии данного витамина в углеводном обмене, развитии сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований [13, 14].

У взрослых пациентов дефицит витамина Д связан с более высоким риском развития многих видов злокачественных новообразований, сахарного диабета (СД), ревматоидного артрита и рассеянного склероза [14]. Сообщалось, что у детей и младенцев недостаточность витамина Д связана с СД 1 типа, аллергией и атопическими заболеваниями [14, 15]. Действительно, многочисленные сообщения предполагают жизненно важную роль витамина Д в функции и регуляции иммунной системы, поскольку 1,25 дигидроксивитамин Д может способствовать недостаточному врожденному ответу на внедрение патогена [11]. Витамин Д опосредует экспрессию эндогенных АМП в организме пациента через Toll-подобные рецепторы (TLR), участвуя в устранении патогенов и способствуя иммунному ответу [16]. АМП, опосредованные витамином Д, в основном включают кателицидин (LL-37) и бета-дефенсин (HBD) [7, 8]. Кроме того, выявлено связь респираторных инфекционных заболеваний и недостаточности витамина Д в сыворотке крови у детей, не страдающих рахитом [17, 18]. Биомаркеры, применяемые совместно с клиническими признаками и симптомами пневмонии, могут предоставить дополнительные

данные о тяжести заболевания и различии бактериальной и вирусной этиологии [18, 19].

Целью этого исследования было выявить взаимосвязь между уровнем витамина Д и эндогенными антимикробными пептидами при врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных. Для анализа их клинической значимости мы провели проспективную оценку сывороточных уровней 25-гидроксивитамина D3 (25 (ОН) D3) и АМП (включая LL-37 и HBD-2) у детей с врожденной пневмонией.

### Материалы и методы исследования

Данная работа проводилась в 2020-2021 годах на базах роддомов города Витебска и Витебского областного детского клинического центра. Под нашим наблюдением находилось 32 недоношенных пациента с врожденной пневмонией, группы сравнения составили 20 «условно здоровых» новорожденных без респираторных расстройств. Все дети с врожденной пневмонией были недоношенными с гестационным возрастом 28-36 недель, массой тела при рождении 910-2440 грамм и длиной от 36 до 45 см.

В группу сравнения (контрольную) группу были включены недоношенные новорожденные дети (n=20) без признаков заболеваний дыхательной системы. В контрольной группе гестационный возраст (ГВ) составлял 34-36 недель гестации, масса тела при рождении 1890-2490 г, длина от 42 до 47 см. Дети данной группы имели нарушения в неврологическом статусе, по поводу которых они были переведены на второй этап выхаживания в отделение для недоношенных в ВОДКЦ.

Объектом исследования была сыворотка крови. Забор венозной крови в объеме 1 мл для последующего определения уровня кателицидина LL 37, 25 (ОН) D, HBD-2 мы осуществляли в пробирки с этилендиамин тетраацетатом на 1-3 сутки. После центрифугирования (2000 оборотов) в течение 10 мин мы производили забор сыворотки (0,5 мл). Данный биологический материал мы хранили в пробирках без использования консерванта при температуре -20°C.

В сыворотке крови определяли кателицидин LL 37 методом ИФА при помощи поликлональных антител с использованием реактивов «Fine Test» фирмы «Wuhan Fine Biotech Co» (Китай), содержание β-Дефенсин-2 (HBD-2) – методом ИФА при помощи поликлональных антител с использованием реактивов фирмы «Bioassay Technology laboratory» (Китай). Концентрацию

25(ОН)D в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с применением наборов фирмы «Immunodiagnostic Systems Ltd». Учет реакций проводили на фотометре универсальном Ф 300 ТП (ОАО Витязь Беларусь). Результаты исследований выражали в нг/мл и пг/мл.

На нормальное содержание витамина D указывали концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови от 30 нг/мл, на недостаточное содержание – 20-29 нг/мл, на дефицит витамина D – 10-19 нг/мл, на выраженный дефицит – концентрации 25(ОН)D менее 10 нг/мл.

Для выявления факторов риска формирования респираторных нарушений у новорожденных мы изучили соматический и акушерско-гинекологический анамнез матерей, наличие соматической патологии, особенности течения данной беременности и родов. Также мы анализировали состояние ребенка при рождении, выделяли группы риска по развитию осложнений в неонатальном периоде. Все исследуемые группы проходили стандартное и углубленное клинико-лабораторное исследование (при наличии показаний) согласно протоколам МЗ РБ.

Статистическую обработку материала проводили с использованием стандартного пакета «Statistica 6.0». Использовали методику расчета основных характеристик выборочных распределений: параметрические методы статистического анализа, полученные результаты отображались в виде медианы ±25-75 перцентилей (25-75 IQR), проводили корреляционный анализ с определением коэффициента Спирмена.

### Результаты исследования

При углубленном изучении соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей новорожденных с врожденной пневмонией мы определили следующие факторы риска: искусственное прерывание предыдущих беременностей, истмико-цервикальная недостаточность, наличие экстрагенитальной патологии, что привело к осложненному протеканию данной беременности и родов. Все вышеперечисленные факторы в той или иной степени способствовали внутриутробному инфицированию и/или антенатальной хронической гипоксии.

При более тщательном изучении анамнеза группы матерей детей с врожденной пневмонией достоверно чаще наблюдались сведения о предшествующих искусственных прерываниях беременности и наличии преждевременных родов в анамнезе.

Исходя из данных таблицы 1, можно сделать вывод, что в группе детей с врожденной пневмонией достоверно чаще у их матерей наблюдалась артериальная гипертензия и обострения инфекционных заболеваний во время беременности, а также преждевременное излитие околоплодных вод. Все вышеперечисленные факторы могли приводить к внутриутробному инфицированию, внутриматочной гипоксии и как следствие – рождению детей в более тяжелом состоянии (низкая оценка по шкале Апгар и снижение рН венозной крови).

Все дети с врожденной пневмонией получали этиотропную, патогенетическую и посиндромную медикаментозную терапию с учетом кислотно-щелочного состояния, уровня гемоглобина, электролитного состава и биохимических показателей сыворотки крови.

При анализе полученных данных следует отметить, что мы не получили достоверной разницы между сравниваемыми группами детьми (табл. 2), в группе детей с врожденной пневмонией в показателях крови не было обнаружено

ни статистически значимого лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево. Показатель СРБ был незначительно повышен в группах детей с пневмонией по отношению с группой сравнения.

Иммунная система новорожденных находится в состоянии транзиторной физиологической супрессии, которая усиливается в патологических ситуациях, особенно у недоношенных новорожденных. Кроме этого, нарушениям в иммунной системе новорожденного способствуют развитие тяжелых инфекций и использование инвазивных манипуляций, таких как ИВЛ, постановка центральных и периферических катетеров, а также применение антибактериальной терапии, особенно в качестве превентивного лечения.

Учитывая, что традиционные методы диагностики воспалительных изменений в сыворотке крови не отражали динамику воспалительного процесса, нами было исследовано содержание кателицидина LL 37, HBD-2 и 25(OH)D в сыворотке крови.

Также все дети в зависимости от клинических проявлений врожденной пневмонии были

**Таблица 1. Клинико-anamнестические факторы риска развития респираторных нарушений у новорожденных детей исследуемых групп**

Признаки	Дети с врожденной пневмонией (n=32)	Группа сравнения (n=20)
Масса при рождении, г	1467,8±408,9	2215,4±275,6
Гестационный возраст, нед.	31,8±1,6*	35,1±0,95
Оценка по шкале Апгар на 1 мин	5 [4–6]	6 [5–7]
Артериальная гипертензия во время беременности (%)	14 (43,75)*	2 (10)
Инфекционные заболевания у матери во время беременности (%)	17 (53,1)*	4 (20)
ПИОВ (%)	17 (56,3)*	4 (20)
рН венозной крови при рождении	7,24±0,03*	7,34±0,03
Длительность пребывания в стационаре	44,7±17,6*	15,8±2,7

Примечание: \*  $P_{1,2} < 0,01$ .

**Таблица 2. Сравнение воспалительных показателей сыворотки крови у новорожденных с врожденной пневмонией и группы сравнения в возрасте 1-2 дней жизни**

Показатели	Дети с врожденной пневмонией (n=32)	Группа сравнения (n=20)
Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	19,7 [12,2-23,7]	18,6 [14,2-21,4]
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	5,4 [3,8-6,5]	4,7 [3,2-6,1]
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	54,3 [31,7-62,3]	47,1 [39,2-57,6]
Лимфоциты (%)	25,7 [23,8-33,9]	24,4 [21,3-32,5]
СРБ (мг/л)	6,3 [4,3-7,2]*	4,7 [3,2-6,1]

Примечание: \*  $P_{1,2} < 0,05$ .

подразделены на 2 группы: 1 группа (n=20) с тяжелым течением: все дети длительно были на искусственной вентиляции легких, выраженные признаки дыхательной недостаточности, изменения в кислотно-основном состоянии, исход в бронхолегочную дисплазию, наблюдалась длительная кислородозависимость. Дети во второй группе со умеренной/средней степенью проявлением признаков получали вспомогательную вентиляцию методом СРАР или кислород свободным потоком в небольшой концентрации, не имели особо выраженных признаков дыхательной недостаточности и имели благоприятный исход заболевания.

Уровни LL-37 в сыворотке крови в группе детей с врожденной пневмонией были выше, чем у детей с без респираторной патологии (p<0,01), а в группе у детей с тяжелым течением пневмонии – выше, чем в группе с проявлением признаков дыхательной недостаточности средней степени тяжести (p<0,01) (табл. 3, 4). С другой стороны, сывороточные уровни HBD-2 в обеих группах детей с врожденной пневмонией были значительно выше, чем в группе сравнения (p<0,01). Тем не менее, уровень HBD-2 в сыворотке крови в группе тяжелого течения патологии был очевидно ниже, чем в группе средней степени (p<0,05).

Что касается длительности пребывания в стационаре то отмечалась значительная отрицательная корреляция с сывороточным уровнем витамином D (r=-0,45, p=0,035) и выраженная положительная корреляция с концентрацией

кателицидина LL 37 (r=0,56, p<0,01). Более того была обнаружена значимая отрицательная корреляция между витамином D в сыворотке и кателицидином LL 37 (r=-0,45, p=0,01).

Данное исследование было направлено на изучение содержания витамина D у новорожденных с врожденной пневмонией, и результаты показали, что уровень витамина D в сыворотке был значительно ниже у пациентов с пневмонией по сравнению с контрольной группой и у пациентов на искусственной вентиляции легких с тяжелым течением пневмонии.

Кроме того, уровень витамина D в сыворотке отрицательно коррелировал с длительностью госпитализации. Dinlen et al., (2016) также оценивали уровни 25 (ОН) D в сыворотке крови новорожденных с пневмонией и их матерей и наблюдали более низкую концентрацию по сравнению со здоровыми новорожденными и их матерями [20]. Mohamed and Al-Shehri (2013) определяли содержание 25 (ОН) D в пуповинной крови у 206 новорожденных и изучили катамнез данных пациентов в течение первых 2 лет жизни и отметили, что более низкий уровень 25 (ОН) D в пуповинной крови был связан с более высоким риском развития бронхитов и пневмоний в раннем детском возрасте [21]. В ряде других исследований сообщалось, что дефицит витамина D у беременных женщин, увеличивает риск инфекций дыхательных путей у их будущих детей, поскольку витамин D может модулировать экспрессию определенных генов во время беременности [22, 23].

**Таблица 3. Концентрация кателицидина LL 37, HBD-2 и 25(ОН)D в сыворотке крови у пациентов с врожденной пневмонией и группы сравнения на 1-3 сутки**

	Дети с врожденной пневмонией (n=32)	Группа сравнения (n=20)
Кателицидин LL 37 (нг/мл)	2,87 [2,3 – 4,43]*	1,6 [0,8-2,5]
HBD-2 (пг/мл)	240,4 [132,4 – 406,7]*	156,7 [82,4 – 208,7]
25(ОН)D (нг/мл)	9,57 [6,57-17,25]**	21,1 [9,2-32,02]

Примечание: \* P<0,01; \*\* P<0,001.

**Таблица 4. Уровни кателицидина LL 37 и 25(ОН)D в сыворотке крови у пациентов с врожденной пневмонией и группы сравнения на 1-2 сутки**

	Тяжелое течение пневмонии (n=20)	Средней степени тяжести (n=12)
Кателицидин LL 37 (нг/мл)	3,75 [2,8 – 4,26]**	2,5 [2,1 – 3,7]
HBD-2 (пг/мл)	220,4 [142,6 – 401,6]*	278,2 [154,6 – 378,6]
25(ОН)D (нг/мл)	7,6 [5,7-13,2]**	13,7 [9,7-16,5]

Примечание: \* P<0,05; \*\* P<0,01.

Наша гипотеза о низком содержании витамина D, который является фактором риска пневмонии новорожденных, также может быть подтвержден метаанализом (Charan et al., 2012), который показал, что пероральный прием витамина D может уменьшить частоту и тяжесть инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей у детей грудного и младшего детского возраста [24]. Более поздний системный обзор и метаанализ (Jat, 2017) показали значительную корреляцию между концентрацией витамина D и частотой и тяжестью пневмоний и бронхитов у детей до 3-летнего возраста [25].

Наши результаты показали, что сывороточные уровни LL-37 у пациентов с тяжелым течением пневмонии были значительно выше, чем в контрольной группе. Повышение уровня LL-37 у новорожденных с пневмонией может отражать механизмы врожденного иммунного ответа на внедрение патогена.

HBD-2 – еще один важный фактор врожденной системы иммунитета. Исследования *in vitro* подтвердили, что HBD-2 может играть роль антибиотика в непосредственном уничтожить болезнетворные микроорганизмы, в том числе бактерии, грибки, вирусы, и др., выступая в качестве первой линии защиты от респираторных заболеваний инфекции. Экспрессия HBD-2 была подтверждена в легочной ткани и обнаружено, что она значительно повышена при бактериальной пневмонии и уменьшаться после рациональной и адекватной антибактериальной терапии у взрослых пациентов [26]. Наши данные указывают что уровни HBD-2 в сыворотке при врожденной пневмонии были значительно

выше по сравнению с группой детей без респираторной патологии. Но интересен, тот факт, что что уровень HBD-2 в группе тяжелого течения пневмонии был ниже, чем в группе с умеренной симптоматикой. Причина данного факта может заключаться в том, что некоторые микроорганизмы могут выделять некоторые эндотоксины, которые обладают иммуносупрессивным действием, длительный и тяжелый инфекционный процесс ухудшает и вторично супрессирует систему иммунитета, что приводит к снижению секреции HBD-2.

Наконец, настоящее исследование позволило выявить значительную отрицательную корреляцию между витамином D в сыворотке и уровнем кателицидина и дефензина. Данные АМП могут быть использованы для оценки тяжести воспалительного процесса, а значительная корреляция может подтвердить роль витамина D в генезе врожденной пневмонии новорожденных.

В заключение, из приведенных выше результатов теперь ясно, что недостаточная концентрация витамина D у новорожденных может быть связана с более высоким риском пневмонии. Кроме того, более низкие уровни могут быть предрасполагающим фактором для необходимости искусственной вентиляции легких и более длительного пребывания в стационаре. Таким образом, мы можем сделать вывод, что прием витамина D матерями в дородовой / послеродовой период может быть существенной и осуществимой первичной профилактической мерой, приводящей к снижению инфекционной заболеваемости в неонатальном периоде.

## Литература

1. Hooven T.A., Polin R.A. Pneumonia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2017; 22(4): 206-213.
2. Edwards M.O., Kotecha S.J., Kotecha S. Respiratory Distress of the Term Newborn Infant. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2013; 14(1): 29-37.
3. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ*. 2008; 86: 408–16.
4. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. М., 2009, 440 с.
5. Ygberg S., Nilsson A. The developing immune system – from foetus to toddler. *Pediatrics*. 2012; 101(2): 120–127.
6. Firth M.A., Sheven P.E., Hodgins D.S. Passive and active components of neonatal innate immune defenses *Anim. Health. Res. Rev.* 2005; 6 (2): 143-58.
7. Sierra JM, Fuste E, Rabanal F. An overview of antimicrobial peptides and the latest advances in their development. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2017; 17: 663-676.
8. Lei J, Sun L, Huang S. The antimicrobial peptides and their potential clinical applications. *Am J. Transl. Res.* 2019; 11: 3919-3931.
9. Laube DM, Yim S, Ryan LK. Antimicrobial peptides in the airway. *Curr. Top Microbiol. Immunol.* 2006; 306: 153-182.
10. Hancock RE, Haney EF, Gill EE. The immunology of host defence peptides: beyond antimicrobial activity. *Nat. Rev. Immunol.* 2016; 16: 321-334.
11. De Luca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004;80: 1689S–96S.
12. El-Shaheed AA, Sallam SF, El-Zayat SR. Vitamin D level in children and its relation to immunity and general health condition. *Bioscience Research.* 2017; 14(2): 143-148.
13. El Wakeel MA, Shehata MA, El-Kassas GM. Bone Health in Relation to Vitamin-D Status and Serum Adipokines in Obese Egyptian Children. *Biomedical & Pharmacology Journal.* 2019; 12(3): 1379-1388.

14. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357: 266–281.
15. Bener A., Alsaied A., Al-Ali M. et al. High prevalence of vitamin D deficiency in type 1 diabetes mellitus and healthy children. *ActaDiabetol.* 2008; 46: 183–189.
16. El-Shaheed A.A., Sallam S.F., El-Zayat S.R. et al. Vitamin D level in children and its relation to immunity and general health condition. *Bioscience Research.* 2017; 14(2): 143–148.
17. Gharehbaghi M.M., Ghergherechi R., Karimi B. Vitamin D Deficiency and Lower Respiratory Tract Infections in Newborn Infants. *Hong kong journal of paediatrics.* 2018; 23(1): 20–24.
18. Zittermann A., Dembinski J., Stehle P. Low vitamin D status is associated with low cord blood levels of the immunosuppressive cytokine interleukin-10. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004; 15: 242–246.
19. Walker V.P., Modlin R.L. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res.* 2009; 65: 106R–13R.
20. Dinlen N., Zenciroglu A., Beken S. et al. Association of vitamin D deficiency with acute lower respiratory tract infections in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29: 928–932.
21. Mohamed W.A.W., Al-Shehri M.A. Cord blood 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of acute lower respiratory tract infection in early childhood. *J Trop Pediatr.* 2013; 59: 29–35.
22. Principi N., Bianchini S., Baggi E. et al. Implications of maternal vitamin D deficiency for the fetus, the neonate and the young infant. *Eur J Nutr.* 2013; 52: 859–867.
23. Esposito S., Lelii M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. *BMC infectious diseases.* 2015; 15(1): 487.
24. Charan J., Goyal J.P., Saxena D. et al. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics.* 2012; 3: 300–303.
25. Jat K.R. Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Trop Doct.* 2017; 47: 77–84.
26. Liu P.T., Stenger S., Li H. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1770–1773.

#### Сведения об авторах:

Журавлева Людмила Николаевна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии Витебского государственного медицинского университета. [liudmilaz@mail.ru](mailto:liudmilaz@mail.ru)  
Новикова Валентина Ивановна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета.

Поступила 05.01.2021 г.