

На правах рукописи

ТОДИЕВА

Анастасия Михайловна

**ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ
ПАРАМЕТРЫ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ И ПУТИ КОРРЕКЦИИ**

14.01.08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Никитина Ирина Леоровна

доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель – доктор медицинских наук, доцент **Никитина Ирина Леоровна**

**Официальные
Оппоненты:** **Мальцев Станислав Викторович**, доктор медицинских наук, профессор, Казанская государственная медицинская академия - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии и неонатологии, профессор
Болотова Нина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии, заведующая

**Ведущая
Организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 2019 г. в _____ на заседании диссертационного совета Д 208.054.03 на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2, www.almazovcentre.ru).

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.054.03,
кандидат медицинских наук

Леонова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Уровень здоровья человека определяется большим количеством внутренних и внешних факторов, среди которых серьезную роль играет распространенность в популяции ряда расстройств и патологий, носящих эпидемический или эндемический характер. К числу последних в полной мере относятся избыток веса и ожирение, а также снижение обеспеченности витамином D. Исследования последних лет показали как прогрессирующий рост данной группы патологии, так и значительное и еще до конца не изученное влияние ее на рост метаболических, кардиоваскулярных, иммунных, онкологических и многих других заболеваний, равно как и на негативное редактирование генома, означающее проявление вышеназванных расстройств в последующих поколениях [Holick M.F. et al., 2007, 2011; Wang H., et al., 2010; Pludowski P. et al., 2013, 2018].

Широкая распространенность сниженной обеспеченности витамином D, обусловленная как географическим расположением Российской Федерации, так и другими факторами, затрагивает, по данным разных авторов, до 90% населения [Каронова Т.Л. и соавт., 2013, 2015; Зазерская И.Е. и соавт., 2017; Коденцова В.М. и соавт., 2018; Наумов А.В., 2018].

Среди детского населения дефицит витамина D распространен так же широко, как и среди взрослых [Захарова И.Н. и соавт., 2014, 2015, 2017; Kumar J. et al., 2009; Torun E. et al., 2013; Holick M.F. et al., 2012]. Наиболее крупным в настоящее время в детской популяции Российской Федерации является многоцентровое исследование, проведенное И.Н. Захаровой и соавт. в 2013–2017 г.г., показавшее, что нормальную обеспеченность витамином D имеют лишь 34% детей раннего возраста и 5,2% школьников в возрасте 11-17 лет [Захарова И.Н. и соавт., 2014, 2015, 2017; Мальцев С.В., 2017; Малявская С.И., 2017; Климов Л.Я. и соавт., 2017 и др.].

Как ожирение, так и недостаточная обеспеченность организма жирорастворимым витамином-гормоном D, определяемая по уровню его метаболита кальцидиола 25(OH)D, являются предикторами метаболических и кардиоваскулярных расстройств и заболеваний. Однако, учитывая значительную распространенность обоих состояний, представляет научный интерес и важность понимание характера их взаимного, вероятно взаимно отягчающего, влияния на данные расстройства. В научной литературе продолжается дискуссия о характере причинно-следственного взаимодействия этих состояний. Так, избыток жировой ткани может влиять на повышение депонирования, катаболизма, как следствие, увеличение количества биологически неактивных форм витамина D, при этом неизбежно сопутствующий ожирению стеатоз печени ожидаемо снижает активность ферментов, участвующих в этапах гидроксирования форм-предшественников данного витамина. В то же время, увеличение количества жировой ткани ведет к росту представленности и экспрессии рецепторов жирорастворимого витамина (VDR), что может влиять на активацию липогенеза и увеличение количества жировой ткани. Есть сведения о прямом и опосредованном участии в процессах адипогенеза повышенного уровня паратгормона (ПТГ) и некоторых адипоцитокинов [Каронова Т.Л. и соавт., 2012; Захарова И.Н. и соавт., 2015; Борисенко Е.П., 2016; Борисенко Е.П. и соавт., 2017; Малявская С.И. и соавт., 2017; Зазерская И.Е. и соавт., 2017; Климов Л.Я. и соавт., 2017; Belenchia A. et al., 2013; Rusconi R.E. et al., 2015; Plesner J. et al., 2018; Han B. et al., 2018; Moschonis G. et al., 2018]. Данные процессы способны «замкнуть» порочный круг взаимно отягчающего влияния избытка жира и недостаточности витамина D, а поскольку оба состояния зарекомендовали себя, как метаболически негативно значимые, то уточнение характера, силы и последовательности возникновения и прогрессии обменных нарушений, способных повлиять в перспективе на продолжительность и качество жизни человека, и разработка возможно более оптимальных рекомендаций по превенции этих событий, представляют высокую актуальность и клиническую значимость и легли в основу проведенного нами исследования.

Цель исследования

Изучить обеспеченность витамином D у детей и подростков с ожирением, проживающих в Северо-Западном регионе РФ, оценить метаболические параметры в зависимости от статуса витамина D для обоснования оптимальных схем коррекции дефицита и недостаточности витамина D.

Задачи исследования

1. Оценить представленность различных вариантов обеспеченности витамином D у детей и подростков с ожирением по сравнению с детьми с нормальной массой тела, проживающих в Северо-Западном регионе РФ.
2. Оценить композиционный состав тела, метаболические нарушения, уровень адипоцитокинов у детей и подростков в зависимости от степени выраженности ожирения, стадии полового развития, гендерной принадлежности и разной обеспеченности витамином D.
3. Оценить эффективность применения различных доз холекальциферола у детей и подростков с ожирением на уровень обеспеченности витамином D при коррекции его дефицита и недостаточности.
4. Оценить влияние различных доз холекальциферола, применяемых для коррекции уровня 25(OH)D на метаболические параметры у детей и подростков с ожирением.
5. Обосновать и разработать оптимальные алгоритмы коррекции дефицита и недостаточности витамина D у детей и подростков с ожирением.

Научная новизна

В результате проведенного исследования получены новые данные, свидетельствующие о низкой обеспеченности витамином D детей и подростков школьного возраста, проживающих в Северо-Западном регионе РФ, независимо от массы тела, степени выраженности ожирения и гендерной принадлежности. При наличии ожирения в сочетании с дефицитом витамина D уровень 25(OH)D был достоверно ниже у детей, имеющих старт пубертата по сравнению с детьми допубертатного возраста.

Получены приоритетные данные о наличии наиболее значимых метаболических нарушений, представленных инсулинорезистентностью, гипертриглицеридемией, повышением стимулированного уровня глюкозы, снижением уровня липопротеидов высокой плотности, в группе детей и подростков с ожирением при уровне 25(OH)D ниже 20 нг/мл. При сочетании ожирения с дефицитом и недостаточностью витамина D уровень лептина плазмы достоверно выше, чем при нормальном уровне 25(OH)D.

Оценка композиционного состава тела у детей и подростков с ожирением показала, что при прогрессировании ожирения увеличивалось количество жировой ткани как гиноидной, так и наиболее метаболически неблагоприятной андронидной локализации, при этом наиболее высокое количественное содержание общей жировой ткани отмечено у лиц с дефицитом витамина D.

Получены новые данные о том, что коррекция сниженной обеспеченности витамином D у детей и подростков с ожирением продолжительностью 3 месяца различными дозами холекальциферола приводила к полной ликвидации дефицита витамина D, а также значительно увеличивала количество детей с нормальной обеспеченностью витамином D, причем последний результат носил дозозависимый характер, реализовывая наиболее позитивные результаты при наиболее высокой дозе препарата. Так, применение холекальциферола в дозах 1500 ЕД и 2000 ЕД в течение 3 месяцев у детей с ожирением и сниженным уровнем витамина D приводило к нормализации 25(OH)D в 40%, а в дозе 4000 ЕД - в 78,5% случаев. Степень выраженности ожирения, оцененная по SDS ИМТ, не претерпевала существенных изменений на фоне коррекции дефицита и недостаточности витамина D, и характеризовалась равновесным балансом количества детей, понизивших и повысивших массу тела, что в целом свидетельствовало о многофакторном генезе ожирения и отсутствии прямого жиромобилизующего эффекта витамина D.

Позитивные изменения метаболических параметров у детей с ожирением и низкой обеспеченностью витамином D, представленные снижением уровня общего холестерина, наблюдались в группе применения холекальциферола в дозе 4000 ЕД/сутки в течение 3 месяцев, а повышение уровня адипонектина происходило при более длительном шестимесячном курсе коррекции в суточных дозах 1500 и 2000 ЕД.

Теоретическая и практическая значимость

На основании проведенного исследования получены новые данные о значительной представленности дефицита и недостаточности витамина D среди детей школьного возраста, проживающих в Северо-Западном регионе РФ. Наиболее значимые метаболические нарушения у детей и подростков с ожирением были выявлены при дефиците витамина D, при этом в данной группе общее количество жировой ткани было достоверно выше. Среди детей школьного возраста с ожирением и дефицитом витамина D самый низкий уровень 25(ОН)D сыворотки был выявлен у подростков в стадии полового развития Tanner II-IV.

Оценка композиционного состава тела показала, что индекс массы тела (ИМТ) имеет сильную прямую корреляцию с индексом массы жира (ИМЖ), а увеличение степени выраженности ожирения у детей и подростков сопровождается увеличением в значительной степени количества жира метаболически неблагоприятной андройдной локализации.

На основании полученных нами результатов сформулированы рекомендации считать клинико-биохимическую «триаду» – SDS ИМТ $\geq +3$, пубертат Tanner II-IV и уровень 25(ОН)D < 20нг/мл – состоянием, ассоциированным с наибольшими метаболическими расстройствами. Учитывая, что из указанных компонентов дефицит витамина D является наиболее управляемым фактором, разработан алгоритм практических рекомендаций для коррекции уровня 25(ОН)D у детей и подростков с ожирением.

Результаты проведенного исследования расширили понимание механизмов взаимного негативного влияния ожирения и дефицита витамина D в популяции детей школьного возраста и обосновали необходимость их коррекции.

Коррекция дефицита и недостаточности витамина D у детей и подростков с ожирением холекальциферолом в суточной дозе 1500, 2000 и 4000 ЕД, приводит к устранению дефицита витамина D независимо от дозы, однако только при использовании 4000 ЕД/сутки отмечена нормализация уровня 25(ОН)D в более чем 75% случаев.

Полученные данные имеют важное значение для практического здравоохранения, обосновывая необходимость дифференцированных подходов к коррекции недостаточной обеспеченности витамином D в группе детей и подростков с ожирением, и применение более высоких доз холекальциферола, чем в целом в популяции, а также важность мониторинга метаболических параметров в обозначенной выше группе риска.

Методы исследования

В исследование было включено 127 детей и подростков в возрасте 7 — 17 лет с установленным ожирением по критериям ВОЗ, обследованных на клинической базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Группу контроля составили 64 соответствующих по полу и возрасту детей и подростков без ожирения, также проходивших обследование на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Для реализации поставленной цели были проведены клинический осмотр, лабораторная оценка уровня 25(ОН)D, состояния углеводного обмена, липидограммы, адипоцитокинов, а также инструментальное исследование композиционного состава тела методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА). Из числа включенных в исследование детей и подростков с ожирением, имеющих дефицит и недостаточность витамина D, 34 пациента участвовали в проспективном рандомизированном исследовании, в котором те же параметры оценивались через 3 и 6 месяцев после коррекции сниженной обеспеченности витамином D в дозах 1500, 2000 и 4000 ЕД/сутки. Все участники исследования подписывали информированное согласие.

Положения выносимые на защиту

1. Дефицит и недостаточность витамина D широко представлены у детей и подростков, проживающих в Северо-Западном регионе РФ, вне зависимости от индекса массы тела и гендерной принадлежности. Степень недостаточности витамина D не связана со степенью выраженности ожирения и характером локализации жировой ткани, однако количественно дефицит витамина D при наличии ожирения выражен сильнее, чем в его отсутствие.
2. Оценка композиционного состава тела у детей и подростков с ожирением показала, что при более высокой степени выраженности ожирения увеличивается количество жира как гиноидной, так и метаболически неблагоприятной андройдной локализации, при этом наиболее низкий уровень 25(ОН)D был выявляется у детей с наибольшим количеством жировой ткани.
3. Наиболее выраженные изменения метаболических параметров у детей с ожирением, представленные повышением уровня инсулина натощак, индекса инсулинорезистентности HOMA-IR, уровня триглицеридов сыворотки и уровня глюкозы на 120 минуте в ходе глюкозотолерантного теста, имеют место при сочетании уровня 25(ОН)D ниже 20 нг/мл, SDS ИМТ>+3 и старта пубертата.
4. Применение холекальциферола в суточных дозах 1500, 2000 и 4000 ЕД приводит к устранению дефицита витамина D, повышению уровня адипонектина и снижению уровня холестерина сыворотки и не имеет прямого действия на снижение массы тела у детей и подростков с ожирением, но лишь использование суточной дозы 4000 ЕД обеспечивает нормализацию уровня 25(ОН)D в более чем 75% случаев.

Личный вклад диссертанта

Участие автора в диссертационном исследовании выразилось в проведении обзора литературы по теме работы, планировании дизайна исследования, наборе участников, проведении исследования, выполнении подготовки биоматериала для лабораторного этапов работы, обобщении и статистическом анализе полученных данных, подготовке статей и докладов на конференциях и конгрессах.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования включены в программы обучения врачей на циклах дополнительного образования и клинических ординаторов по специальности «педиатрия» и «детская эндокринология» на кафедре детских болезней ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, а так же внедрены в клиническую практику работы врачей детских эндокринологов Консультативно-диагностического отделения для детей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов

Материалы диссертации были представлены в виде устных и постерных докладов на российских и международных конференциях и конгрессах: European Society of Paediatric Endocrinology (ESPE) / 9th Joint Meeting (19-22 сентября 2013 года, Милан). Всероссийская конференция с международным участием «Командный подход в эндокринологии» (26–28 мая 2016 года, Санкт-Петербург), Российский конгресс «Педиатрия и детская хирургия в Поволжском Федеральном округе» (5-6 декабря 2016 года, Казань), Всероссийский эндокринологический конгресс с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (1-4 марта 2017 года, Москва), Конгресс «Эндокринология Северо-Запада России – 2017» (22 – 24 июня 2017 года, Санкт-Петербург), III Съезд московских педиатров (4-6 октября 2017 года, Москва), XX Конгресс педиатров России с международным участием (16-18 февраля 2018 года, Москва).

По материалам диссертации опубликовано 7 статей в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Результаты диссертационной работы включены в отчет о научно-исследовательской работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России по теме НИР государственного задания на 2012-2014 гг. и 2015-2017 гг.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста, содержит 37 таблиц, иллюстрирована 17 рисунками. Состоит из введения, 4 глав, включающих обзор литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Указатель литературы включает 225 источников, из них 52 отечественных и 173 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Все дети и подростки, включенные в исследование, были обследованы на клинической базе ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, (генеральный директор – академик РАН, Е.В. Шляхто) в период 2012-2016 гг. В исследовании приняли участие 127 детей с первичным экзогенно-конституциональным ожирением (основная группа), постоянно проживающие в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, соответствующие критериям включения: возраст 7-17 лет, наличие ожирения, согласно критериям ВОЗ и федеральным рекомендациям РФ ($ИМТ \geq +2$ SDS для данного пола и возраста), отсутствие признаков острого заболевания или обострения хронического на момент включения в исследование, отсутствие факта приема препаратов витамина D в течение не менее одного месяца до включения в исследование. Критерии исключения из основной группы: ожирение вследствие других эндокринных заболеваний (гипотиреоз, гиперкортицизм, гипопитуитаризм и другие виды), ожирение вследствие травм гипоталамо-гипофизарной области, ожирение вследствие генетических синдромов (синдром Прадера-Вилли, Барде-Бидля, Дауна и другие), наличие хронических заболеваний пищеварительного тракта, печени и почек.

Группу контроля (n=64) составили дети и подростки без ожирения ($ИМТ < +1$ SDS для данного пола и возраста). Основная группа и группа контроля были сопоставимы по возрасту (средний возраст 12,8 лет и 13,0 лет соответственно), стадии полового развития (22% и 21% детей в группах не имели старта полового развития, у подростков остальной численности групп - 78% и 79% соответственно, были зафиксированы стадии пубертата Tanner II – IV), гендерному составу (52% и 67% обследованных относились к мужскому полу).

Внутри группы ожирения были выделены 2 подгруппы сравнения в зависимости от значений SDS ИМТ: $>+2$ $<+3$ SDS ИМТ считали более легким ожирением, $\geq+3$ SDS ИМТ – прогрессирующим и более выраженным. Для оценки вклада полового созревания дети и подростки основной группы и контрольной группы были разделены по наличию старта полового развития: группы допубертата (Tanner I) и группы со стартом и продвижением пубертата (Tanner II-IV). Среди детей и подростков с ожирением и дефицитом и недостаточностью витамина D для участия в клиническом проспективном исследовании было отобрано 40 человек, затем методом рандомизации с помощью таблицы случайных чисел, были сформированы 2 группы в зависимости от схемы коррекции сниженной обеспеченности витамином D. После подписания информированных согласий первая (I) группа включила 20 детей и подростков, получавших витамин D (холекальциферол, водный раствор) в дозе 1500 ЕД/сутки курсом на 3 месяца, затем в

дозе 2000 ЕД/сутки курсом еще на 3 месяца. Вторая (II) группа состояла из 14 детей и подростков, получавших витамин D (холекальциферол, водный раствор) в дозе 4000 ЕД/сутки курсом в течение 3 месяцев.

Антропометрическое обследование включило измерение роста с использованием напольного ростомера ДИАКОМС, серия 0047585; измерение массы тела с помощью медицинских напольных электронных весов Масса-К, серия ВЭМ-150. Расчет показателя индекса массы тела (ИМТ) по формуле [вес (кг)/рост (м²)]. ИМТ оценивался по стандартам ВОЗ и федеральным рекомендациям РФ, с оценкой стандартного отклонения SDS. Оценка полового развития проводилась согласно стадиям Tanner. Измерение окружности талии (ОТ) проводилось устойчивой к растяжению сантиметровой лентой в средней точке между нижним краем последнего прощупываемого ребра и верхней части гребня подвздошной кости, согласно рекомендациям ВОЗ. Измерение окружности бедер (ОБ) проводилось устойчивой к растяжению сантиметровой лентой вокруг самой широкой части ягодиц, удерживая ленту параллельно полу, так же согласно рекомендациям ВОЗ. Клиническая оценка наличия абдоминального ожирения проведена путем выявления детей с ОТ более 90 перцентиля для данного пола и возраста.

Инструментальное обследование: проведена оценка количества и распределения жировой ткани в организме методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с использованием аппарата Lunar Prodigy (США) в режиме сканирования всего тела (Total Body Composition, лучевая нагрузка 0,0003 мГрей). Исследовано общее содержание жира в организме (ОКЖ, кг), процентное содержание андроидного (А%) и гиноидного (G%) жира и их соотношение (А/G), процентное содержание всей жировой ткани в организме (Ж,%) и вес тканей и органов без содержания жира (БЖ, г). На основании данных общего количества жира был произведен расчет индекса массы жира (ИМЖ) по формуле: [ОКЖ (кг)/рост (м²)].

Лабораторное обследование включило оценку обеспеченности витамином D, оценку углеводного и липидного обмена, уровня лептина, адипонектина и проведено в ЦКДЛ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (главный врач Васильева Е.Ю.). Забор крови проводили натощак в утренние часы на первичном обследовании, через 3 месяца после лечения холекальциферолом (в группах лечения I и II) и через 6 месяцев по окончании приема холекальциферола (группа лечения I. Уровень 25(ОН) определен хемилюминесцентным методом (анализатор AbbottArchitect 8000). Оценка результатов осуществлялась в соответствии с рекомендациями Европейского Общества Эндокринологов (2011): дефицит витамина D - 25(ОН)D менее 20 нг/мл (менее 50 нмоль/л); недостаточность витамина D - 25(ОН)D 21-29 нг/мл (51-75 нмоль/л); нормальное содержание витамина D - 25(ОН)D 30-100 нг/мл (76 - 250 нмоль/л). Содержание 25(ОН)D более 100 нг/мл (более 250 нмоль/л) расценивалось, как избыток витамина D, согласно рекомендациям Европейского общества эндокринологов. Гликированный гемоглобин (HbA1c) определялся в незамороженной цельной крови, на высокоэффективном жидкостном хроматографе BioRad d10.

Уровень глюкозы плазмы оценивали глюкозооксидазным методом (анализатор AbbottArchitect 8000). Обследуемым был проведен стандартный оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ, нагрузка глюкозой 1,75 г/кг, не более 75 г) с определением уровней глюкозы натощак (глюкоза 0') и через 120 мин после нагрузки глюкозой (глюкоза 120'). Нарушение гликемии натощак (НГТ) диагностировали при гликемии натощак >5,6 ммоль/л; нарушение толерантности к углеводам (НТУ) – при уровне гликемии через 120 мин >7,8 ммоль/л. Содержание инсулина в сыворотке крови оценивали иммуноферментным методом (анализатор Cobas e411). Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) рассчитывали по формуле: инсулин натощак (пмоль/л) × глюкоза натощак (ммоль/л)/155. За нормативный показатель НОМА-IR принимали значения менее 3,2.

Содержание общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП) исследовано иммуноферментным методом (анализатор

CobasIntegra 400). Содержание адипоцитокинов лептина и адипонектина исследовали с помощью ручного планшетного определения иммуноферментным методом набором реактивов HumanAdiponectin ELISA (BioVendor).

Статистическая обработка

Полученные данные обрабатывались с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 7, StatSoft, Inc.) и в среде пакета Microsoft Office 2016 for Windows 7. Для оценки нормальности распределения выборок оценивались: критерий Колмогорова-Смирнова, критерий Шапиро-Уилка, показатели асимметрии и эксцесса, а также медиана и среднее значения показателя. Если уровни значимости критерия Колмогорова-Смирнова и критерия Шапиро-Уилка оказывались выше 5% ($p > 0,05$), показатели асимметрии и эксцесса оказывались в диапазоне от -1 до +1, а медиана и среднее значительно не отличались друг от друга, то нулевая гипотеза (H_0) принималась и распределение выборки оценивалось как нормальное. При несоблюдении указанных условий принималась альтернативная гипотеза (H_1) и распределение в выборке принималось отличным от нормального. Для сравнения распределения качественных признаков использовался критерий χ^2 с поправкой Фишера. При сравнении переменных в независимых выборках применялись U-критерий Манна-Уитни, для зависимых выборок использовался критерий Вилкоксона. Связь количественных переменных оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для оценки уровня корреляции использовалась шкала Чеддока.

Результаты исследования и их обсуждение

Первый этап работы был посвящен изучению особенностей ожирения и его метаболической коморбидности в группе детей-школьников с учетом гендерных особенностей, стадии пубертата и степени выраженности ожирения. Значимыми рисками выраженного ожирения с ИМТ $\geq +3$ SDS, по полученным нами данным, были установлены ожирение у родителей и дебют ожирения в раннем возрасте – в первые 3 года жизни (OR соответственно 3,3 и 3,7; $p < 0,05$) (Таблица 1).

Таблица 1 – Анамнез детей с разной выраженностью ожирения

Фактор анамнеза	SDS ИМТ $\geq +2 < +3$ n=75	SDS ИМТ $\geq +3$ n=52	χ^2	p	OR
Наличие ожирения у одного из родителей, n(%)	29 (39%)	36 (67%)	10,0	<0,05	3,3*
Сахарный диабет 2 типа или нарушенная толерантность к глюкозе у одного и обоих родителей, n(%)	18 (10,5%)	7 (13,5%)	0,2	>0,05	1,3
Отягощенный кардиоваскулярный семейный анамнез, n(%)	14 (19%)	12 (23%)	0,4	>0,05	1,3
Наличие ожирения до трех лет, n(%)	10 (13%)	19 (36,5%)	9,3	<0,05	3,7*
Вес ребенка при рождении более 4000 г, n(%)	4 (5%)	4 (8%)	0,1	>0,05	1,5
Вес ребенка при рождении менее 2500 г, n(%)	4 (5%)	1 (2%)	0,2	>0,05	0,3
Примечание: * – достоверность риска					

В структуре исследования было проведено углубленное изучение количества, распределения жира и изменение этих параметров в динамике, при прогрессии ожирения у детей и подростков, с применением оценки композиционного состава тела с помощью метода ДРА. Мы установили сильную прямую корреляцию ИМТ с ИМЖ, что позволило утверждать, что при диагностике ожирения у детей, опирающейся на значения ИМТ, именно жировой компонент вносит наиболее значимый вклад; более того, прогрессирование ИМТ сопровождается

однонаправленным ростом ИМЖ, что, в свою очередь, подтверждает нарастание массы тела у детей с ожирением именно за счет жирового компонента. При анализе компонентного состава тела было установлено, что количество жира андройдной локализации имеет прямую значимую корреляцию с общим количеством жировой ткани и значением ОТ, следовательно при прогрессии ожирения наиболее значимо растет количество жира метаболически неблагоприятной андройдной локализации, что, в свою очередь, клинически отражается возрастанием окружности талии, измерение которой может и должно быть использовано в качестве оценки клинических рисков коморбидности при ожирении у детей (рисунок 1).

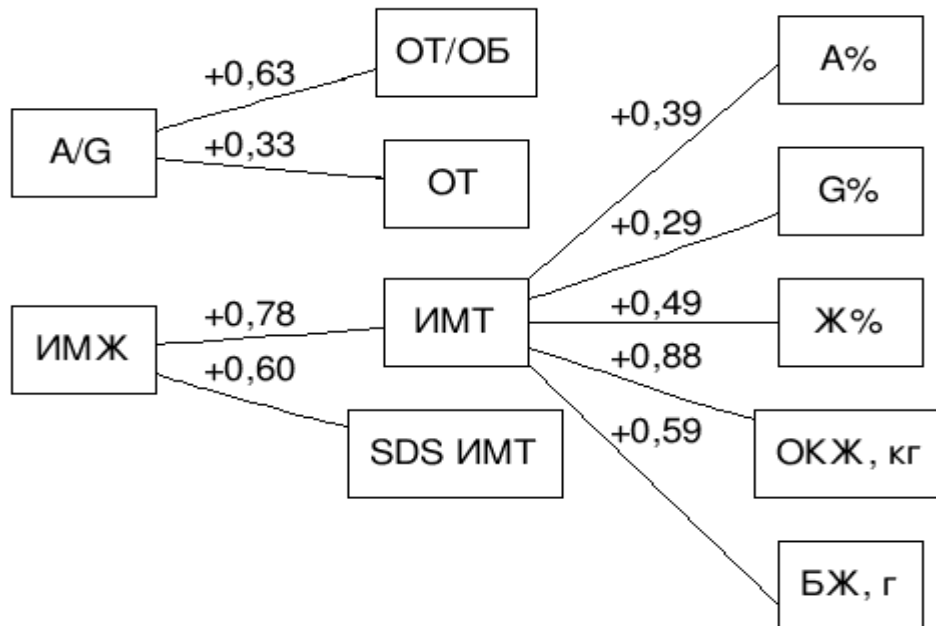


Рисунок 1 - Корреляционный анализ между параметрами ДРА и антропометрии у детей и подростков с ожирением

Примечание: над линиями указаны значения коэффициента ранговой корреляции Спирмена, уровень статистической значимости $p < 0,05$

Медиана ИМЖ среди обследованных детей и подростков составила 12,9 кг/м² [10,8 – 14,15], что в 1,5 – 2 раза превышало верхнереференсный диапазон для взрослых, и находилась за пороговыми (90 перцентиль) значениями ИМЖ для детей американской популяции. Медианы значений ИМЖ среди мальчиков и девочек статистически не различались и составили 12,6 кг/м² [10,2;14,8] у мальчиков и 14,5 кг/м² [11,9;18,8] у девочек ($p = 0,09$).

При анализе метаболической коморбидности у детей и подростков с ожирением наиболее значимые расстройства были представлены инсулинорезистентностью более, чем у половины обследованных, а также гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией соответственно в 23% по каждой позиции и дислипидемией, представленной снижением ЛПВП, у 41% обследованных. В группе с более выраженным ожирением, медиана уровня инсулина натощак была выше в сравнении с детьми с умеренной степенью ожирения, а количество детей с вышеобозначенными расстройствами оказалось сопоставимым в обеих группах, независимо от тяжести ожирения (таблица 2).

Таблица 2 – Метаболические параметры у детей и подростков с разной выраженностью ожирения

Показатель, Медиана [25%;75%]	Основная группа n=127	SD ИМТ $\geq 2 < 3$ n=75	SD ИМТ ≥ 3 n=52	p
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,86 [4,57; 5,23]	4,89 [4,53; 5,25]	4,83 [4,57; 5,15]	0,65
Глюкоза, точка 120, ммоль/л	5,85 [5,01; 6,85]	5,8 [4,89; 6,69]	6,13 [5,13; 7,02]	0,48
Инсулин, пмоль/л	112,3 [84,6; 174,5]	10,35 [82,2; 146,3]	140,6 [90,2; 199,5]*	0,02
НОМА-IR	3,4 [2,54; 5,0]	3,3 [2,5; 4,7]	3,8 [2,89; 5,58]	0,22
HbA1c, %	5,33 [5,0; 5,6]	5,33 [5,0; 5,64]	5,34 [5,05; 5,58]	0,93
ХС, ммоль/л	4,57 [3,9; 5,13]	4,65 [3,98; 5,64]	4,51 [3,69; 5,58]	0,24
ЛПВП, ммоль/л	1,08 [0,90; 1,25]	1,11 [0,92; 1,24]	1,06 [0,86; 1,25]	0,42
ЛПНП, ммоль/л	2,68 [2,27; 3,28]	2,68 [2,3; 3,26]	2,68 [2,18; 3,33]	0,79
ТГ, ммоль/л	1,08 [0,87; 1,62]	1,06 [0,86; 1,51]	1,23 [0,89; 1,73]	0,2

Сравнительный анализ количественных значений проведен с использованием критерия Манна-Уитни; * - уровень статистической значимости $< 0,05$

На следующем этапе исследования была оценена обеспеченность витамином D. В группе детей школьного возраста с ожирением в сравнительном аспекте с сопоставимыми по возрасту и полу детьми с нормальной массой, были получены результаты, свидетельствующие о сопоставимо низком уровне обеспеченности в обеих группах, независимо от массы тела. Так, медианы соответственно составили 16,8 нг/мл и 17,8 нг/мл, различия не являлись статистически значимыми ($p > 0,05$). Лишь 8% детей в группе с ожирением и 11% в группе контроля имели нормальную обеспеченность витамином D, большинство же в обеих группах по обеспеченности соответствовали дефициту данного витамина (рисунок 2).

При сравнении обеспеченности витамином D в зависимости от тяжести ожирения и пола также не было получено значимых различий. Однако представлял интерес тот факт, что при углубленном анализе детей, имевших дефицит витамина D, медиана 25(OH)D в группе с ожирением была статистически значимо ниже по сравнению с таковой в группе без ожирения (14,1 нг/мл против 16,4 нг/мл, $p = 0,0005$), что свидетельствовало о том, что в формально одной и той же группе, классифицируемой, как дефицит витамина D, степень дефицита была более выражена при наличии ожирения.

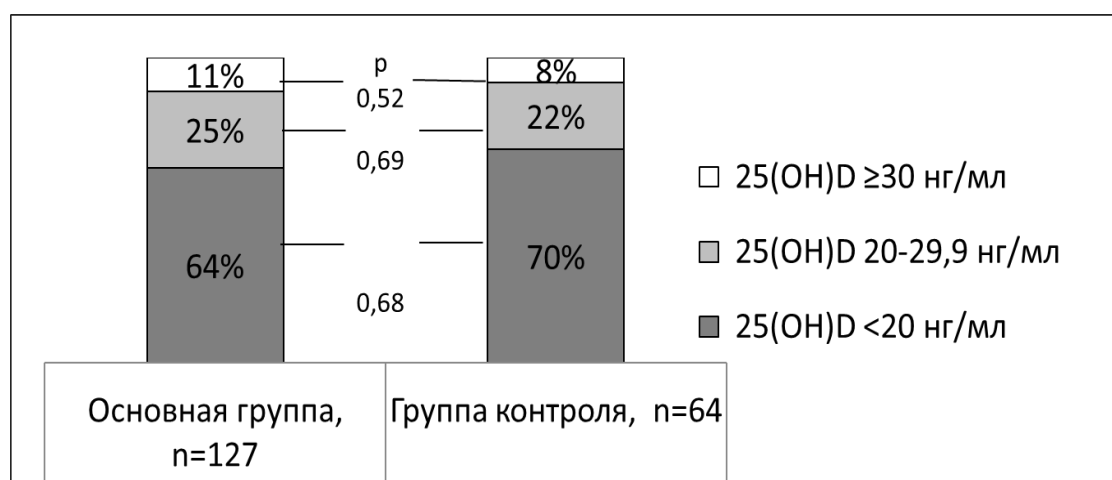


Рисунок 2 – Обеспеченность витамином D в группах детей с ожирением и нормальной массой тела

При исследовании обеспеченности витамином D внутри группы с ожирением в зависимости от стадии пубертата получены данные о значимо более низких значениях 25(ОН)D у вступивших в пубертат подростках по сравнению с детьми в допубертате (медианы соответственно 15,8 нг/мл и 21,1 нг/мл, $p=0,006$), причем, самые низкие значения 25(ОН)D были выявлены именно в группе дефицита витамина D (медианы соответственно 13,1 нг/мл и 16,1 нг/мл, $p=0,02$) (таблица 3). В группе детей без ожирения, наличие пубертата не оказывало подобного влияния на степень обеспеченности витамином D.

Таблица 3 – Обеспеченность витамином D детей и подростков с ожирением с наличием и отсутствием пубертата

	Tanner I, n=28	Tanner II-V, n=99	p
25(ОН)D, нг/мл Медиана [25 %; 75%]	21,1 [16,1; 25,1]	15,8[11,6; 21,8]*	0,006
25(ОН)D < 20 нг/мл Медиана [25 %; 75%]	16,1[14,2; 17,3]	13,1[10,8; 16,0]*	0,02
25(ОН)D 20-29 нг/мл Медиана [25 %; 75%]	22,6 [22,0; 25,4]	22,7[21,6; 27,7]	0,83
25(ОН)D ≥ 30 нг/мл Медиана [25 %; 75%]	33,2[31,8; 36,4]	33,1[31,8; 36,1]	1,0
Примечание: Сравнительный анализ количественных значений проведен с использованием критерия Манна-Уитни; * - уровень статистической значимости <0,05			

Таким образом, установлена низкая обеспеченность витамином D среди детей и подростков школьного возраста, независимо от массы тела, тяжести ожирения и гендерной принадлежности. Однако факт наличия ожирения и пубертата обуславливал более низкий уровень 25(ОН)D внутри группы его дефицита.

При изучении нарушений метаболического статуса установлено, что инсулинорезистентность и снижение уровня ЛПВП чаще встречались среди детей с ожирением и дефицитом витамина D. Медианы индекса НОМА-IR (3,95 против 2,65, $p=0,0099$), инсулинемии натощак (127,05 пмоль/л против 82,15 пмоль/л, $p=0,0089$), гликемии на 120 минуте глюкозотолерантного теста (6,12 ммоль/л против 5,15 ммоль/л, $p=0,02$), триглицеридов (1,11 ммоль/л против 0,95 ммоль/л, $p=0,045$) были выше в этой группе по сравнению с группой детей с ожирением и нормальной обеспеченностью витамином D (таблица 4).

Таблица 4 - Сравнительный анализ метаболических параметров у детей с ожирением в зависимости от уровня 25(ОН)D

Показатель Медиана [25 %;75%]	25(ОН)D < 20 нг/мл	25(ОН)D 20-29 нг/мл	25(ОН)D ≥ 30 нг/мл	p1	p2
Глюкоза 0', ммоль/л	4,95 [4,58; 5,3]	4,88 [4,54; 5,17]	4,68 [4,55; 5,02]	0,15	0,42
Глюкоза 120', ммоль/л	6,12 [5,36; 7,09]	5,51 [4,74; 6,54]	5,15 *[4,62; 6,06]	0,02	0,37
Инсулин, пмоль/л	127,05 [92,28; 173]	91,1 [79,85; 191,95]	82,15 *[72,5; 121,45]	0,0089	0,17
Индекс НОМА	3,95 [2,99; 5,12]	2,9[2,07; 4,86]	2,65*[1,9; 4,0]	0,0099	0,35

Продолжение таблицы 4

Показатель Медиана [25 %;75%]	25(ОН)D < 20 нг/мл	25(ОН)D 20-29 нг/мл	25(ОН)D ≥ 30 нг/мл	p1	p2
ОХ, ммоль/л	4,64 [3,9; 5,34]	4,61 [4,05; 4,81]	4, 16 [3,76; 4,73]	0,15	0,3
ЛПВП, ммоль/л	1,04 [0,89; 1,24]	1,13 [0,91; 1,25]	1,15 [1,11; 1,22]	0,09	0,54
ЛПНП, ммоль/л	2,76 [2,32; 3,35]	2,64 [2,28; 3,0]	2,51 [2,30; 3,01]	0,29	0,86
ТГ, ммоль/л	1,11 [0,91; 1,71]	1,17[0,88; 1,58]	0,95*[0,79;1,08]	0,042	0,09

Примечания: сравнительный анализ количественных значений проведен с использованием критерия Манна - Уитни
* - уровень статистической значимости <0,05
p1 - сравнительный анализ метаболических показателей между группами 25(ОН)D<20 нг/мл и 25(ОН)D ≥ 30 нг/мл
p2 - сравнительный анализ метаболических показателей между группами 25(ОН)D20-29 нг/мл и 25(ОН)D ≥ 30 нг/мл

При анализе вклада возраста пубертата в исследуемые нарушения был установлен также более высокий пик уровня глюкозы в ходе перорального глюкозотолерантного теста в группе подростков с ожирением и дефицитом витамина D по сравнению с ожирением и нормальной обеспеченностью (6,12 ммоль/л против 5,37 ммоль/л, $p=0,029$), при этом сравнение данного параметра в сопоставимых группах детей с отсутствием старта пубертата различий не установило ($p=0,59$). Таким образом, было установлено, что наиболее выраженные метаболические нарушения у детей с ожирением ассоциированы с дефицитом витамина D, при этом в возрасте пубертата представленность их возрастает.

При исследовании взаимоотношений изменений метаболического статуса с уровнями лептина и адипонектина у детей с ожирением и различной обеспеченностью витамином D было установлено, что при ожирении уровень лептина кратно увеличивался по сравнению с соответствующими данными у детей, не имеющих избытка жировой ткани (соответственно 51,6 нг/л и 4,1 нг/мл, $p=0,001$). Более того, внутри группы детей с ожирением уровень лептина статистически значимо возрастал при более тяжелой степени данной патологии (соответственно 46,95 нг/мл и 76,47 нг/мл, $p=0,001$). В отношении адипонектина подобных результатов в данных группах получено не было (таблица 5).

Таблица 5 – Анализ уровня лептина и адипонектина у детей с ожирением и нормальной массой

Показатель	Дети с ожирением, n = 85 Медиана, [25%;75%]	Дети с нормальной массой, n = 15 Медиана, [25%;75%]	p
Лептин, нг/мл	51,6 [30,8; 91,6]	4,1*[3,8; 8,9]	0,001
Адипонектин, мкг/мл	5,9[1,8; 4,9]	6,3[5,2; 6,1]	0,3

Примечание: Сравнительный анализ количественных значений проведен с использованием критерия Манна-Уитни; * - уровень статистической значимости <0,05

Анализ ассоциаций уровня лептина с метаболическим статусом детей с ожирением показал достоверно более высокие значения лептина при уровне HbA1c>6%, т.е. выше нормы (рисунок 3).

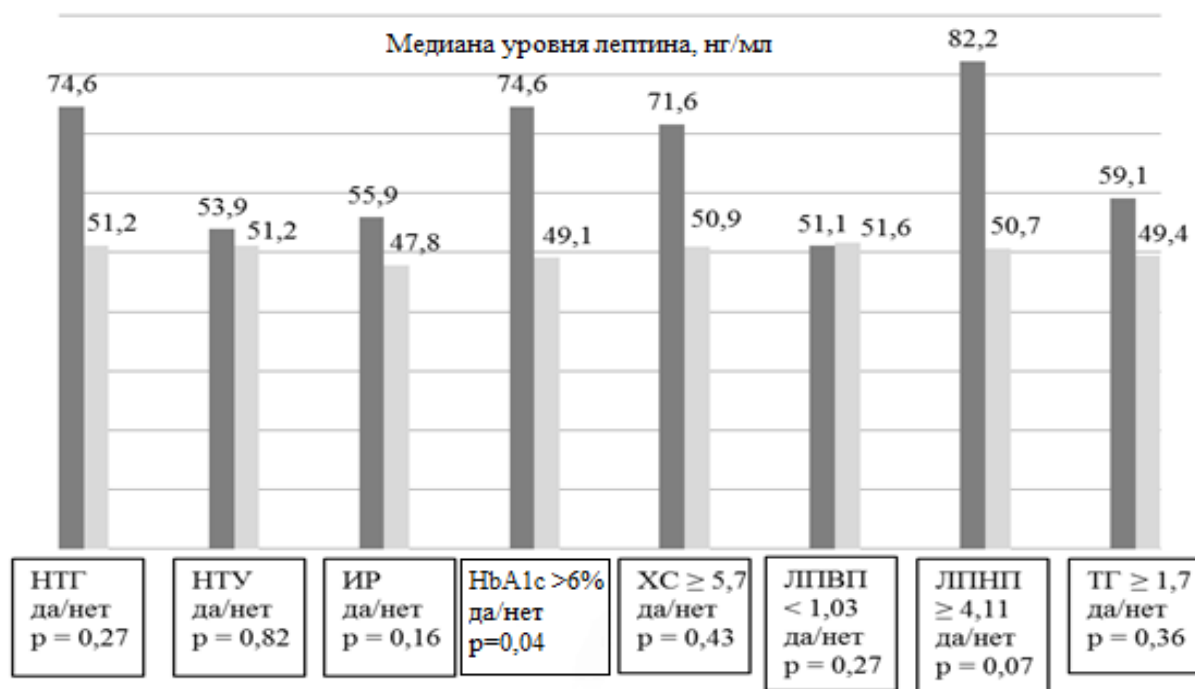


Рисунок 3 - Сравнительный анализ содержания лептина у детей с ожирением при различных формах метаболических нарушений

Примечание: сравнительный анализ медиан уровня лептина проведен с использованием критерия Манна-Уитни.

При корреляционном анализе получены значимые прямые связи уровня лептина с ИМТ и ИМЖ, а также с ростом как общего жира, так и дифференцированно жира андройдной и гиноидной локализаций, причем наиболее выраженные зависимости были установлены в группе детей с SDS ИМТ $\geq +3$ (рисунок 4).

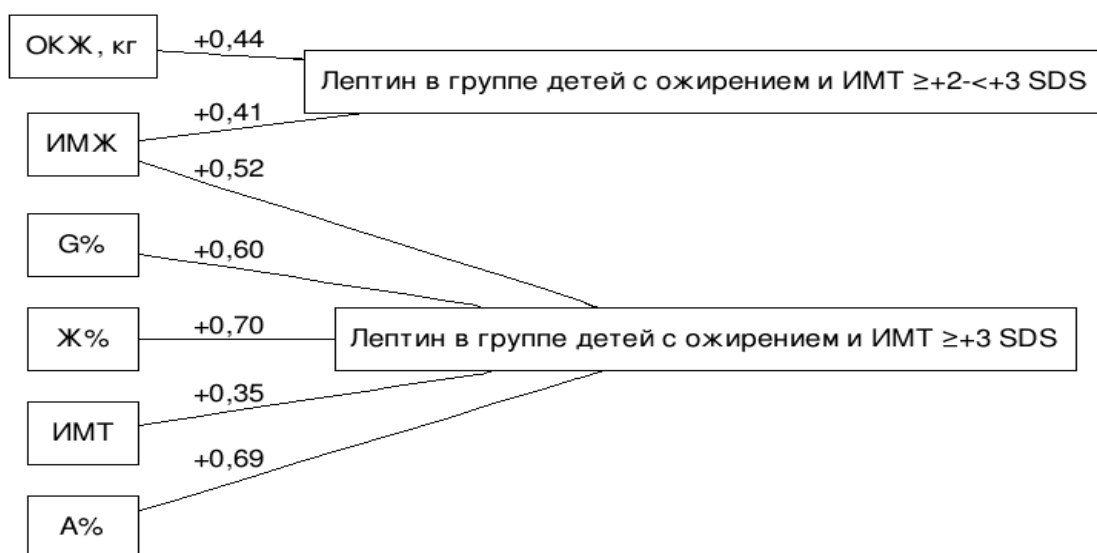


Рисунок 4 - Корреляционный анализ параметров ДРА и лептина у детей с ожирением

Примечание: над линиями указаны значения коэффициента ранговой корреляции Спирмена, уровень статистической значимости $p < 0,05$

При анализе уровней лептина у детей с ожирением в зависимости от обеспеченности витамином D нами были получены результаты, свидетельствующие о значительно более низком

уровне лептина при нормальном уровне 25(OH)D по сравнению с группой со сниженным его уровнем (соответственно 52,84 нг/мл и 26,3 нг/мл, $p=0,048$) (таблица 6).

Таблица 6 – Содержание лептина и адипонектина у детей с ожирением в зависимости от обеспеченности витамином D

Показатель	25(OH)D < 30 нг/мл, n=80 Медиана [25%;75%]	25(OH)D ≥ 30 нг/мл, n=5 Медиана [25%;75%]	p
Адипонектин, мкг/мл	5,80 [4,78; 8,30]	8,18 [5,64; 8,66]	0,35
Лептин, нг/мл	52,84* [39,37; 77,03]	26,3 [26,1; 48,33]	0,048

Примечание: сравнительный анализ количественных значений проведен с использованием критерия Манна-Уитни; * - уровень статистической значимости <0,05

Изучение динамики изменений адипонектина не выявило значимых различий в группах детей с ожирением в целом по сравнению с контролем с нормальной массой, а также в группах в зависимости от тяжести ожирения и степени обеспеченности витамином D. При корреляционном анализе установлено, что уровень адипонектина в группе детей препубертатного возраста имел статистически значимые прямые корреляции с уровнем ЛПВП и обратные – с уровнем гликемии натощак и уровнем триглицеридов (рисунок 5).

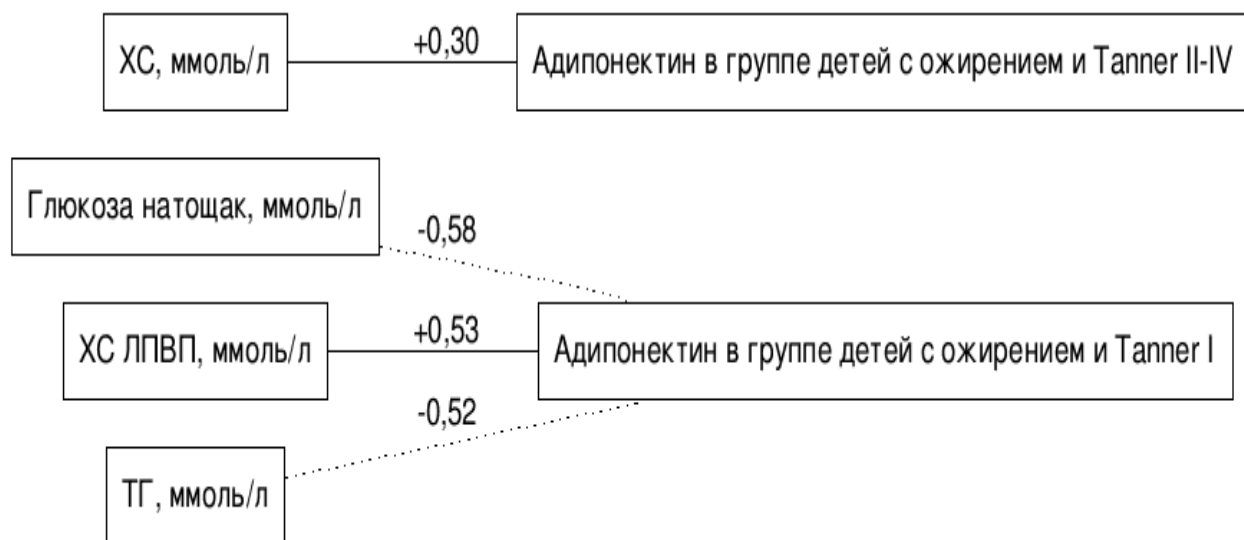


Рисунок 5 - Корреляционный анализ между уровнем адипонектина и метаболическими параметрами у детей и подростков с ожирением

Примечание: — прямая связь; - - - - - обратная связь; над линиями указаны значения коэффициента ранговой корреляции Спирмена, уровень статистической значимости $p<0,05$

Таким образом, по совокупности полученных в процессе исследования результатов, был составлен «клинический портрет» ребенка с ожирением и предикцией наибольших метаболических и кардиоваскулярных расстройств. Это подросток с наступившим пубертатом, с выраженным ожирением с ИМТ >+3 SDS, имеющий дефицит витамина D (25(OH)D < 20 нг/мл) (рисунок 6). С точки зрения оказания помощи и превенции неблагоприятных событий, оценивая «управляемость» названными факторами, следует признать, что наиболее управляемым является последний, что обосновывает важность своевременной и адекватной коррекции обеспеченности витамином D.

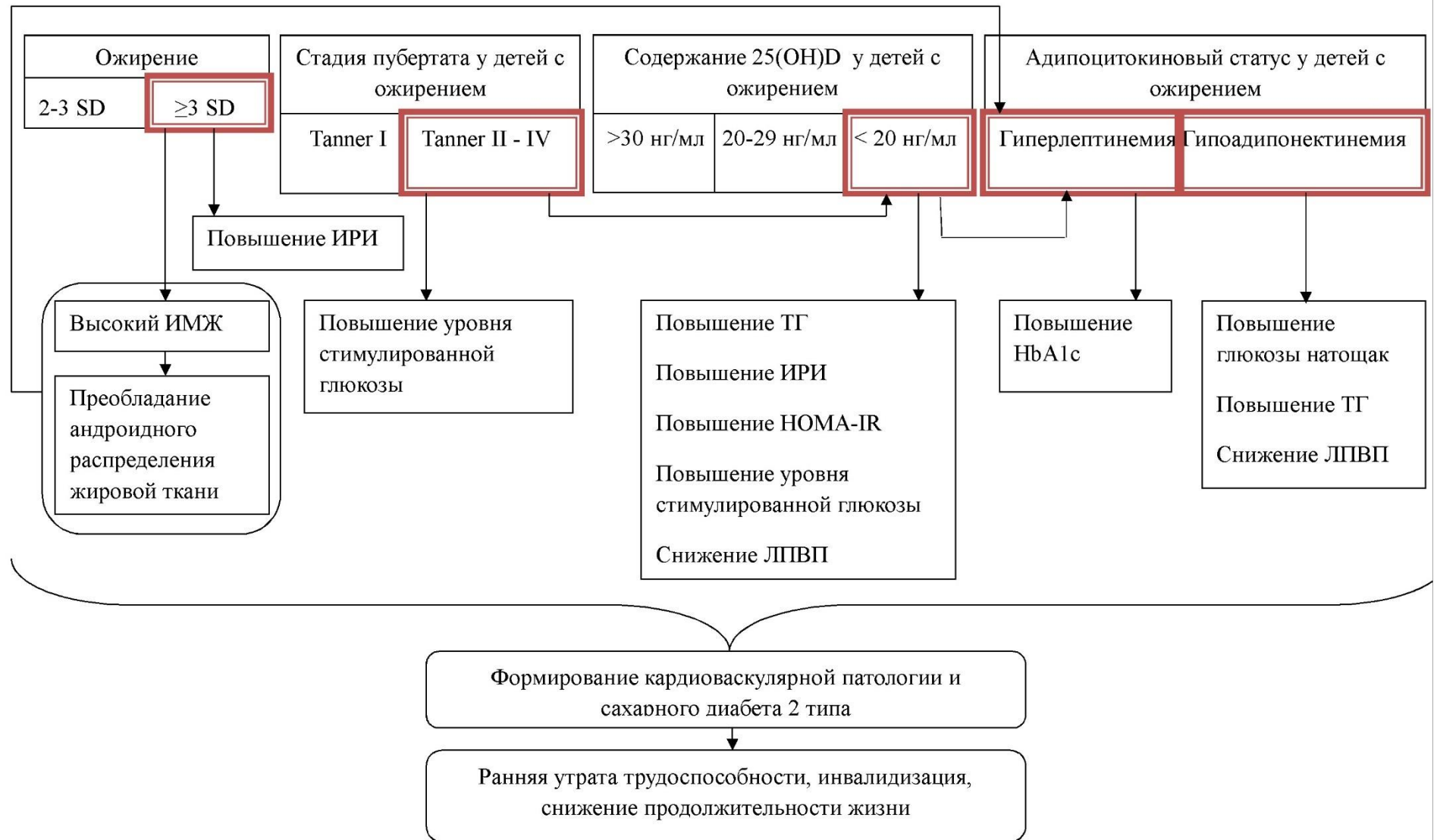


Рисунок 6 - Метаболические параметры у детей с ожирением и сниженной обеспеченностью витамином D

Заключительный раздел исследования был посвящен оценке эффективности коррекции недостаточной обеспеченности витамином D детей с ожирением. Применение витамина D (холекальциферола) проводилось в соответствии с международными рекомендациями о необходимости использования при ожирении более высоких доз витамина D.

В качестве конечных точек были исследованы уровень 25(ОН)D, параметры липидного и углеводного обмена, адипоцитокнины лептин и адипонектин и динамика ИМТ. При применении 1-й схемы, состоявшей в 6-месячном курсе использования 1500 ЕД/сутки первые 3 месяца, затем 2000 ЕД/сутки следующие 3 месяца, динамика медианы 25(ОН)D заключалась в существенном повышении уже к 3-му месяцу терапии, но не достижении показателя нормальной обеспеченности: 16,85 нг/мл – 27 нг/мл – 26,9 нг/мл. До начала коррекции количество детей с ожирением и дефицитом витамина D составляло 95%, но уже к концу третьего месяца приема холекальциферола, при использовании дозы 1500 ЕД/сутки, не осталось ни одного ребенка с дефицитом витамина D, сохранились дети с недостаточной обеспеченностью – 59%, и полностью восстановили обеспеченность 41%. К концу курса коррекции ситуация практически не изменилась, несколько снизилось количество детей с нормальной обеспеченностью (рисунок 7).

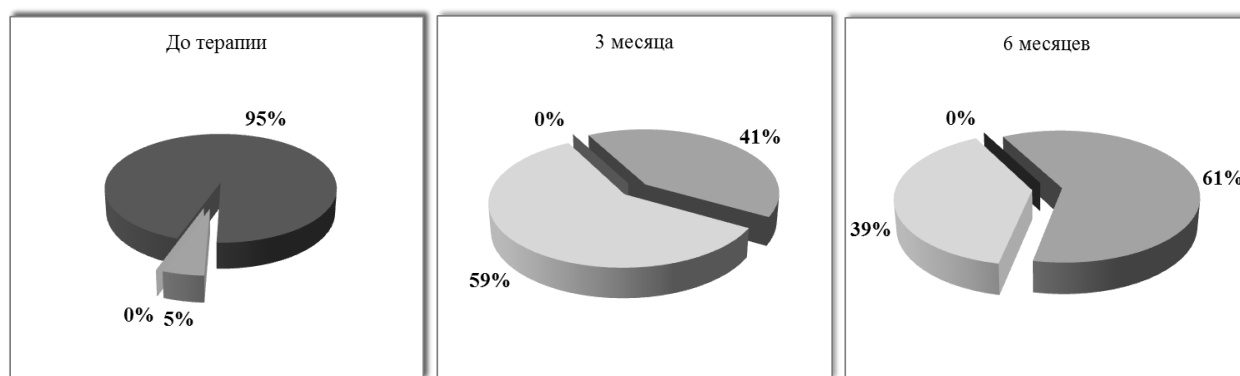


Рисунок 7 – Сравнительный анализ обеспеченности витамином D на фоне приема 1500 и 2000 ЕД/сут холекальциферола

Примечание: ■ - 25(ОН)D < 20 нг/мл; ■ - 25(ОН)D 20 - 29 нг/мл; □ - 25(ОН)D > 30 нг/мл.

По динамике метаболических нарушений на фоне коррекции дефицита и недостаточности витамина D, гипертриглицеридемия, имевшая место у 26% детей на старте, была полностью ликвидирована; что касается других метаболических нарушений, то имелась тенденция к уменьшению их представленности, но без статистически значимых различий с данными до начала коррекции. Значимым позитивным событием явилось существенное повышение уровня адипонектина на фоне восстановления обеспеченности витамином D (таблица 7).

Таблица 7 – Динамика изменений уровней адипонектина и лептина у детей с ожирением на фоне коррекции витамином D по схеме 1 (1500 и 2000 ЕД/сутки)

Показатель	До коррекции	3 месяца 1500 ЕД/сут.	6 месяцев 2000 ЕД/сут.	p1	p2
Адипонектин, мкг/мл Медиана [25 %; 75%]	7,09 [2,63; 17,29]	13,95* [7,9; 19,1]	11,9* [6,5; 19,7]	0,008	0,009
Лептин, нг/мл Медиана [25 %; 75%]	44,12 [15,7; 107,4]	44,81 [19,46; 90,36]	39,93 [16,86; 74,20]	0,87	0,27

Примечание: Сравнительный анализ количественных значений проведен с использованием критерия Вилкоксона; p1 - сравнение: до коррекции – через 3 месяца коррекции; p2 - сравнение: до коррекции – через 6 месяцев коррекции; * - уровень статистической значимости <0,05

Сравнительный анализ значений ИМТ, показал отсутствие значимых изменений данного показателя как на фоне первых 3-х, так и в течение последующих 3-х месяцев приема витамина D. Медианы ИМТ до и на фоне коррекции составили, соответственно, 29,6 - 31,49 - 32,9 кг/м², не имея статистически значимых различий.

Анализ эффективности второй схемы коррекции, заключающейся в применении холекальциферола в суточной дозе 4000 ЕД ежедневно в течение 3-х месяцев, показал, что по окончании курса медиана 25(ОН)D находилась в диапазоне нормы уровня витамина D: соответственно 16,45 нг/мл до коррекции и 40,15 нг/мл по ее завершению ($p < 0,05$). Как и в предыдущем случае, по окончании курса отсутствовали дети с дефицитом витамина D, а количество детей с нормальной обеспеченностью достигло 78,5% (рисунок 8).

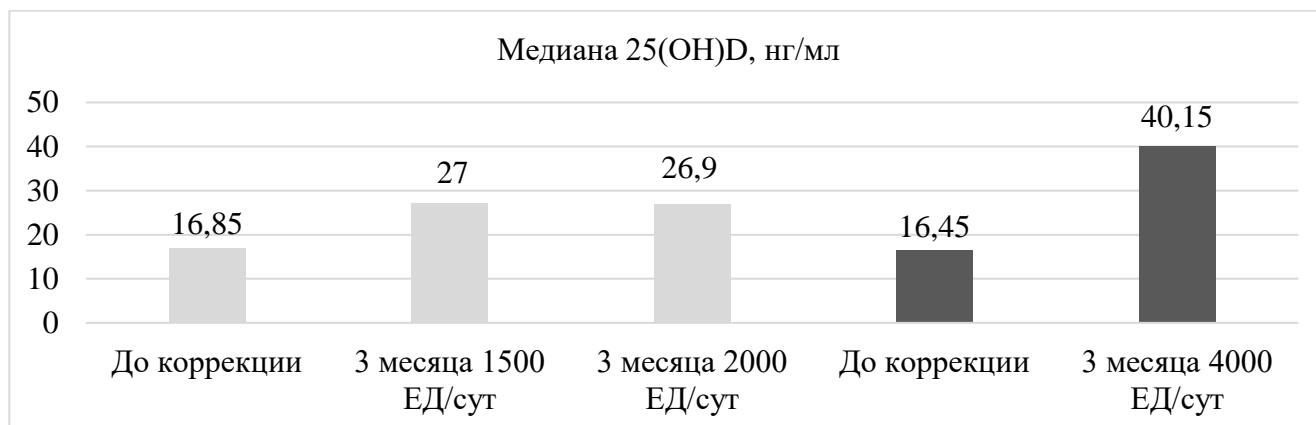


Рисунок 8 – Сравнительный анализ динамики прироста уровня 25(ОН)D на фоне приема холекальциферола в дозах 1500, 2000 и 4000 ЕД/сут

После окончания курса приема холекальциферола 4000 ЕД/сутки статистически значимо снизилась медиана уровня холестеринемии ($p = 0,03$); по остальным позициям имело место лишь уменьшение количества детей с метаболическими нарушениями, не имевшее статистически значимых различий (таблица 8).

Таблица 8 – Динамика метаболических показателей на фоне коррекции холекальциферолом в дозе 4000 ЕД/сутки 3 месяца

Показатель	До коррекции n=14	3 месяца 4000 ЕД/сут n=14	p
	Медиана [25 %; 75%]	Медиана [25 %; 75%]	
Глюкоза 0', ммоль/л	4,84 [4,70; 5,13]	4,84 [4,60; 5,11]	0,90
Глюкоза 120', ммоль/л	6,00 [5,01; 6,53]	6,49 [6,13; 7,44]	0,21
Инсулин, пмоль/л	117,25 [84,9; 224,2]	142,8 [71,6; 195,0]	0,41
Индекс НОМА	2,8 [2,40; 6,80]	4,35 [1,90; 6,50]	0,24
НbA1c, %	4,35 [5,05; 5,59]	5,6 [5,30; 5,81]	0,32
ОХ, ммоль/л	4,74 [3,96; 5,56]	4,40* [3,89; 5,22]	0,03
ЛПВП, ммоль/л	1,06 [0,97; 1,24]	1,05 [0,94; 1,33]	0,64
ЛПНП, ммоль/л	3,08 [245; 3,47]	3,11 [2,13; 3,74]	0,29
ТГ, ммоль/л	1,01 [0,75; 1,65]	1,06 [0,89; 1,40]	0,11

Примечание: Сравнительный анализ количественных значений проведен с использованием критерия Вилкоксона; * - уровень статистической значимости $< 0,05$

Значимой весовой динамики по анализу ИМТ также установлено не было. У одной из пациенток отмечалось снижение ИМТ до нормальных значений. Медиана ИМТ до курса

коррекции соответствовала 30,8 кг/м² [28,0 – 31,54], после 3 месяцев приема холекальциферола 4000 ЕД/сут - 30,3 кг/м² [27,52 – 32,12], что не имело статистических различий ($p > 0,32$).

Прием в обозначенных дозах холекальциферола был безопасен, не сопровождался нежелательными побочными действиями и не влиял на гомеостаз кальция крови.

По результатам проведенного исследования были сделаны следующие выводы и разработаны клинические рекомендации. На основании сделанного ранее заключения о клиническом «портрете» ребенка (сочетание пубертата, тяжелого ожирения с ИМТ $\geq +3$ SDS и уровня 25(ОН)D < 20 нг/мл), имеющего наиболее значимые метаболические нарушения, очевидно, что к старту «неуправляемого» фактора – пубертата – подросток должен быть максимально подготовлен. В допубертатном возрасте каждый ребенок должен активно наблюдаться педиатром и, по показаниям, детским эндокринологом с выделением наиболее значимых метаболических факторов и их своевременной коррекции. Алгоритм наблюдения представлен на рисунке 9.

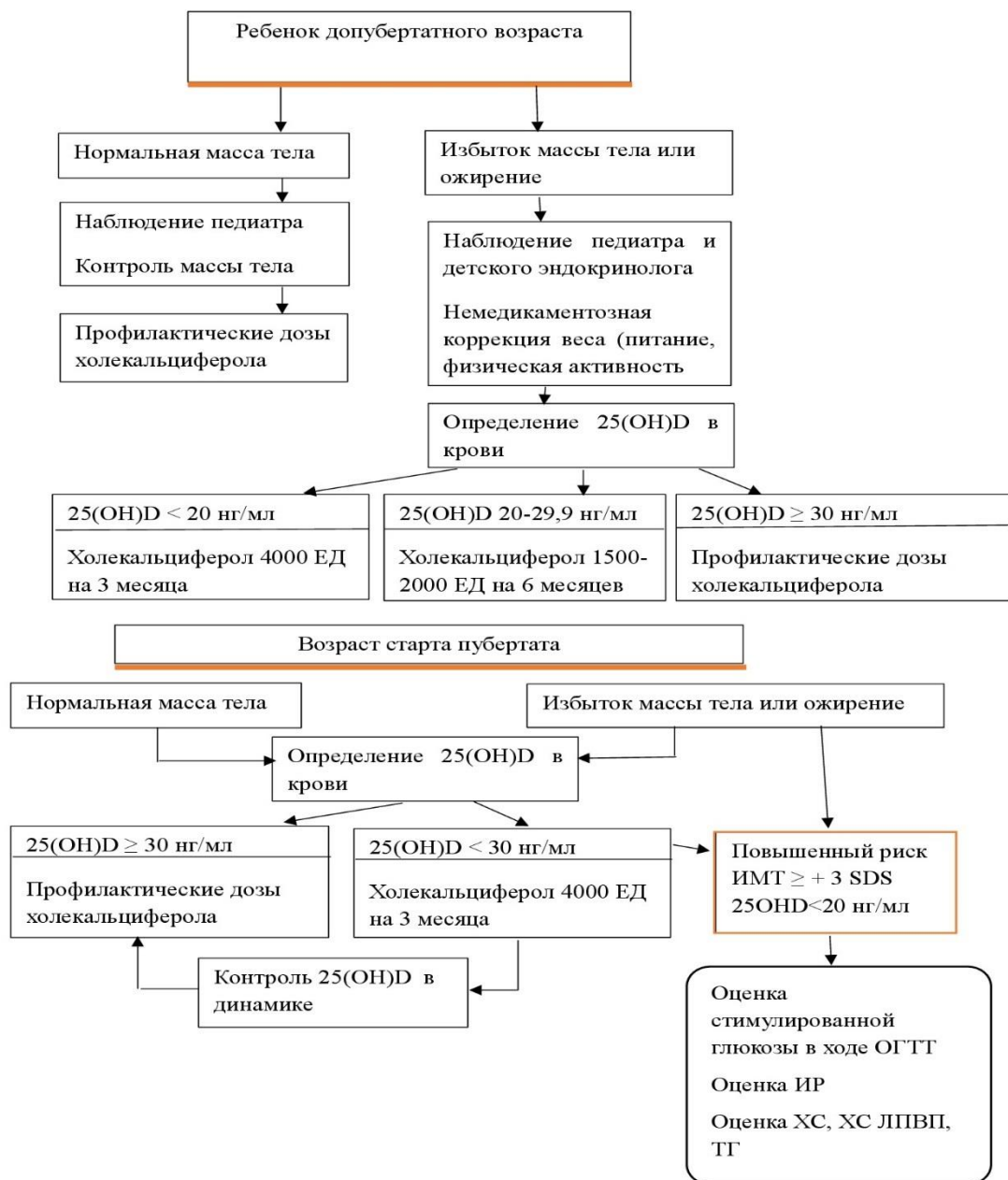


Рисунок 9 – Алгоритм коррекции сниженной обеспеченности витамином D детей и подростков с ожирением

Выводы

1. Установлена низкая обеспеченность витамином D детей школьного возраста, независимо от индекса массы тела, гендерной принадлежности. Подростки с ожирением и стартом полового развития имеют самую низкую обеспеченность витамином D.
2. Ожирение у детей и подростков школьного возраста характеризуется значительной представленностью абдоминального распределения жировой ткани, процентное содержание андройдной жировой ткани увеличивается с 52,3% до 57,3% в группе детей с ИМТ $\geq +3$ SDS по сравнению с группой детей с ИМТ $\geq +2 < +3$ SDS.
3. В группе детей и подростков с ожирением, дефицитом и недостаточностью витамина D метаболические нарушения представлены увеличением уровня лептина, увеличением уровня инсулина натощак, увеличением индекса НОМА-IR, уровня триглицеридов и стимулированного уровня глюкозы сыворотки. При ожирении и сниженной обеспеченности витамином D гиперлептинемия ассоциирована с повышением уровня HbA1c $> 6\%$ по сравнению с детьми с ожирением и нормальной обеспеченностью витамином D.
4. Коррекция дефицита и недостаточности витамина D у детей с ожирением холекальциферолом в дозе 1500, 2000 и 4000 ЕД/сутки приводит к ликвидации дефицита витамина D, однако только применение в дозе 4000 ЕД/сут в течение 3 месяцев ведет к нормализации уровня 25(ОН)D в более чем 75% случаев.
5. Применение холекальциферола в течение 6 месяцев в дозе 1500 и 2000 ЕД у детей и подростков с ожирением в сочетании с исходным дефицитом и недостаточностью витамина D приводит к повышению уровня адипонектина сыворотки, а использование холекальциферола в суточной дозе 4000 ЕД в течение 3 месяцев сопровождается снижением уровня холестерина сыворотки. ИМТ у детей с ожирением в целом не претерпевает существенных изменений на фоне коррекции дефицита витамина D.

Практические рекомендации

1. Дети с избытком веса и ожирением в допубертатном возрасте должны наблюдаться педиатром и детским эндокринологом с проведением программ немедикаментозного снижения веса (контроль питания, учет двигательной активности, воспитание пищевого поведения). Цель: не допускать повышение веса $\geq +3$ SDS ИМТ к моменту старта пубертата.
2. Детям с ожирением, особенно в группе $> +3$ SDS ИМТ, рекомендуется определение 25(ОН)D не реже 1 раза в год с назначением холекальциферола в дозе 1500 – 2000 ЕД/сут. в течение 6 мес. при выявлении уровня 25(ОН)D < 30 нг/мл в допубертатном возрасте и в дозе 4000 ЕД/сут. в течение 3 месяцев в период старта пубертата.
3. Доза холекальциферола, применяемого для коррекции сниженной обеспеченности 25(ОН)D в препубертатном возрасте, может быть 2000 ЕД/сутки в течение 6 месяцев либо 4000 ЕД/сутки в течение 3 месяцев, однако после наступления старта пубертата рекомендуется назначение холекальциферола в дозе 4000 ЕД/сут на 3 месяцев с последующим лабораторным контролем эффективности и, при достижении нормальной обеспеченности, с переходом на профилактическую дозу в соответствии с рекомендациями Национальной программы (1000 МЕ/сут).
4. Восстановление обеспеченности витамином D и коррекция ожирения должна быть завершена к возрасту старта пубертата подростка.
5. При сочетании всех компонентов неблагоприятной «триады»: 25(ОН)D < 20 нг/мл, SDS ИМТ $\geq +3$, стадия пубертата Tanner II-IV - рекомендуется так же оценить состояние углеводного и липидного обмена (определить уровни инсулина, стимулированного уровня глюкозы в ходе ОГТТ, уровней ХС, ТГ, ХС ЛПВП).

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Никитина, И. Л. Ожирение у детей и подростков: особенности фенотипа, ассоциация с компонентами метаболического синдрома / И.Л. Никитина, А.М. Тодиева, Т.Л. Каронова [и др.] // Вопросы детской диетологии. — 2012. — Т.10, №5. — С.23-30.**
2. Каронова, Т. Л. Распространенность дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска / Т.Л. Каронова, Е.Н. Гринева, А.М. Тодиева [и др.] // Остеопороз и остеопатии. — 2013. — №3. — С.3-7.
3. **Тодиева, А.М. Витамин D и метаболический статус у детей и подростков с ожирением / А.М. Тодиева, И.Л. Никитина, Т.Л. Каронова [и др.] // Вопросы детской диетологии. — 2013. — Т.11, №3. — С.15-21.**
4. **Никитина, И.Л. Взаимосвязь уровня витамина D, содержания адипоцитокинов и метаболических нарушений у детей с ожирением / И.Л. Никитина, А.М. Тодиева, Т.Л. Каронова Т. Л. [и др.] // Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова. — 2013. — №3. — С.37-46.**
5. **Тодиева, А. М. К вопросу о метаболических нарушениях у детей со сниженным уровнем витамина D и ожирением / А.М. Тодиева, Т.Л. Каронова, И.Л. Никитина [и др.] // Лечащий врач. — 2014. — №3. — С.10-16.**
6. **Никитина, И. Л., Тодиева А. М., Ильина М. Н., Васильева Е. Ю., Буданова М. В., Каронова Т. Л. Опыт лечения витамином D — возможно ли повлиять на метаболические риски? / И.Л.Никитина, А.М. Тодиева, М.Н. Ильина [и др.] // Артериальная гипертензия. — 2015. — Т.21, №4. — С.386-395.**
7. **Тодиева, А. М. Оценка композиционного состава тела детей и подростков с ожирением для совершенствования предикции метаболического риска / А.М. Тодиева, И.Л. Никитина, Т.Л. Каронова // Consilium Medicum. — 2016. — Т.18, №3. — С.92-98.**
8. Каронова, Т.Л. Уровень обеспеченности витамином D у жителей северо-западного региона РФ и значение дефицита витамина D для здоровья / Т.Л. Каронова, А.М. Тодиева, Е.П. Михеева. [и др.] // Остеопороз и остеопатии. — 2016. — № 2. — С. 45-46.
9. **Никитина, И.Л. Метаболические риски у детей с ожирением и недостаточностью витамина D / И.Л. Никитина, А.М. Тодиева, Т.Л. Каронова // Практическая медицина. — 2017. — № 5 (106). — С. 48-52.**
10. Тодиева, А.М. Использование двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии для оценки факторов метаболического риска у детей и подростков с ожирением. В сборнике: Традиции и инновации петербургской педиатрии. Сборник трудов научно-практической конференции / А.М. Тодиева, И.Л. Никитина, Т.Л. Каронова [и др.] // Под редакцией А.С. Симаходского.— 2017. — С. 7-25.
11. Тодиева А.М. Исследование композиционного состава тела в ассоциации с предикторами метаболического риска у детей и подростков с ожирением В книге: Инновационные технологии в эндокринологии. сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием / А.М. Тодиева, М.В. Буданова И.Л. Никитина // ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов». — 2017. — С. 250-251
12. **Никитина, И.Л. Метаболический и кардиоваскулярный риски у детей с ожирением и недостаточностью витамина D. В книге: Витамин D и репродуктивное здоровье женщины. Зазерская И.Е. [и др.] / И.Л. Никитина, А.М. Тодиева, М.В. Буданова [и др.] // Санкт-Петербург: ООО 'Эко-Вектор', 2017. — С. 107-122**

Список сокращений и условных обозначений

25(OH)D – Кальцидиол
А% – Процентное содержание андройдной жировой ткани в организме
БЖ,г – Вес тканей и органов без содержания жира
ДРА – Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
Ж% – Процентное содержание всей жировой ткани в организме
ИМЖ – Индекс массы жира
ИМТ – Индекс массы тела
ИР – Инсулинорезистентность
НГТ Нарушенная гликемия натощак
НТУ Нарушенная толерантность к глюкозе
ОКЖ, кг – Общее количество жировой ткани в организме
ОБ – Окружность бедер
ОТ – Окружность талии
СД – сахарный диабет
ХС – Общий холестерин
ТГ – Триглицериды
ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
А/Г – Соотношение андройдной и гиноидной жировой тканей
G% – Процентное содержание гиноидной жировой ткани в организме
HbA1c – Гликированный гемоглобин
НОМА-IR –Индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment)
SDS — Standard deviation score