

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**ТОДИЕВА**

**Анастасия Михайловна**

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

14.01.08– педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Никитина Ирина Леоровна

доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург – 2018

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Современные данные о распространенности сниженной обеспеченности витамином D и его влиянии на здоровье детей.....	13
1.1.1. Метаболизм витамина D и его эффекты.....	13
1.1.2. Диагностика сниженной обеспеченности витамином D .....	21
1.1.3. Распространённость и причины дефицита витамина D .....	23
1.1.4. Патогенетические механизмы взаимовлияния ожирения и сниженной обеспеченности витамином D .....	28
1.2. Ожирение в популяции детей и подростков.....	32
1.2.1. Эпидемиология.....	32
1.2.2. Коморбидные состояния.....	35
1.2.3. Адипоцитокينات у детей с ожирением.....	37
1.2.4. Композиционный состав тела у детей и подростков.....	39
1.3. Терапевтические подходы к лечению и профилактике сниженной обеспеченности витамином D.....	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D.....	52
3.1. Характеристика метаболических параметров и композиционного состава тела детей с ожирением.....	52
3.2. Характеристика обеспеченности витамином D детей с ожирением .....	60
3.3. Изменения параметров метаболизма при ожирении в зависимости от уровня обеспеченности витамином D.....	68
3.4. Оценка профиля адипоцитокитов у детей с ожирением в зависимости от уровня обеспеченности витамином D.....	75

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОЗОЗАВИСИМОЙ КОРРЕКЦИИ СНИЖЕННОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ.....	94
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	103
ВЫВОДЫ .....	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	121
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	124

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность и степень разработанности темы

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 [59, 98, 120, 162, 218].

Широкая распространенность сниженной обеспеченности витамином D, обусловленная как географическим расположением Российской Федерации, так и другими факторами, затрагивает, по данным разных авторов, до 90% населения [7, 15, 35, 44, 51].

Среди детского населения дефицит витамина D распространен так же широко, как и среди взрослых [12, 39, 40, 52, 117, 165, 191]. 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 [16, 22, 26, 39, 40].

Как ожирение, так и недостаточная обеспеченность организма витамином 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 гидроксилирования 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 [3, 4, 7, 16, 28, 39, 49, 83, 152, 185, 212, 213].

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 андройдной 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(OH)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(OH)D  $< 20$  нг/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(OH)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(OH)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.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой диссертационного исследования явились принципы и правила доказательной медицины. Работа проведена в дизайне проспективного клинического исследования, в ходе выполнения которого с целью получения требуемой научной информации использовались клинические, лабораторные методы и инструментальные методы, а также статистическая обработка полученных данных. Объектом исследования были 127 детей и подростков в возрасте 7 — 17 лет с установленным ожирением по критериям ВОЗ и федеральным рекомендациям РФ, обследованные на клинической базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в период с 2012 по 2016 год. 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. Предметом исследования являлись анамнестические и клинические особенности данной группы детей и подростков, а также лабораторный уровень витамина D, показатели углеводного обмена, данные липидограммы, адипоцитокинов, и композиционного состава тела. 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. Все участники исследования подписывали информированное согласие. Теоретической основой послужили публикации отечественных и зарубежных авторов. При

проведении данного диссертационного исследования были использованы современные методы обработки информации и статистического анализа.

### **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 андроидной локализации, при этом наиболее низкий уровень 25(OH)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(OH)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(OH)D в более чем 75% случаев.

## **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 9 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.

## **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.

### **Объём 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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Современные данные о распространенности сниженной обеспеченности витамином D и его влиянии на здоровье детей

#### 1.1.1. Метаболизм витамина D и его эффекты

Проблема дефицита витамина D в его различных проявлениях сопровождает развитие медицинской науки, и в особенности, развитие педиатрии, во всех исторических периодах. Развитие науки и накопление медицинских фактов о биохимии, молекулярных и геномных механизмах воздействия витамина D, о разнообразных клинических проявлениях его дефицита, свидетельствуют о высокой актуальности данной проблемы в настоящее время [13, 93].

Появление первых сведений о происхождении и биологических функциях витамина D в организме человека тесно связано с развитием представлений о рахите. Так называемые, «костные» или «классические» проявления дефицита витамина D, видимые при клиническом осмотре, сопровождали развитие науки о детях. Возможно, что некоторые изменения скелета, вызываемые рахитом, принимали раньше за нормальные особенности строения тела ребенка. Соран Эфесский (98—138 гг. н. э.) впервые упоминает деформации нижних конечностей и позвоночника у детей. В трудах Галена (131 – 201 гг н.э.) дано описание типичных рахитических изменений костной системы, включая деформацию грудной клетки [93].

Высокая волна интереса к этому заболеванию появилась в эпоху промышленной революции, когда зачатки урбанизации, «городской образ жизни» детей нового времени усугубили течение рахита. Френсис Глиссон (Glisson Francis, 1597—1677) — английский анатом и физиолог, доктор медицины явился

основоположником научной педиатрии, выпустив монографию с полным клиническим и патологоанатомическим описанием рахита [93, 142, 170]. В отечественной литературе первые публикации о рахите относятся к XIX веку, в 1847 г проф. С.Ф. Хотовицкий в своем обширном труде «Педиатрика» представил клиническую картину рахита и, так же, обратил внимание на вред от недостатка солнечного света [18].

К настоящему времени установлено, что витамин D является гормоном-предшественником и существует в двух формах. Эргокальциферол или витамин D<sub>2</sub> – обнаружен в растениях и рыбе [183, 196]. Значительная часть пула витамина D синтезируется в коже под воздействием солнечных лучей и называется Холекальциферол или витамин D<sub>3</sub>[221]. Одно из известных действий витамина D - контроль абсорбции кальция из тонкого кишечника, поддержание гомеостаза кальция в крови и минерализации скелета. Холекальциферол образуется в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей средневолнового спектра В - длина волны 290–315 нм (UVB), количество которых строго зависит времени суток, наличия облачности, тумана и географической зоны [116]. Большая часть территории РФ расположена в зоне низкой инсоляции (выше 42 градуса северной широты) и характеризуется малым числом солнечных дней в году (40-70 дней). Интенсивность излучения UVB, достаточная для синтеза витамина D в коже, наблюдается в основном в «околополуденные часы» (11:00 – 14:00). UVB не проникает через стекло, одежду, крем с UV-фильтром [116, 122, 127].

Эргокальциферол, поступивший в кишечник, всасывается при помощи солей жирных кислот и транспортируется в составе хиломикронов в купферовские клетки печени, где вместе с холекальциферолом, синтезированным в коже, вступает процесс метаболических ферментных преобразований, итогом которых является образование активных метаболитов - кальцитриола (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) и менее активной формы 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> [87, 161]. На первом этапе метаболизма в клетках печени под воздействием мембранного фермента семейства цитохрома P450 25-гидроксилазы (CYP3A4) путем гидроксирования синтезируется кальцидиол — 25(OH)D (25-гидроксивитамин D-кальцидиол) [31, 121, 161, 170].

При заболеваниях печени со снижением активности ее ферментных систем (врожденных генетических патологий или блокировки их активности вследствие влияния лекарственных препаратов) образование метаболита 25(OH)D может быть снижено при адекватном экзогенном поступлении. Лишь небольшая часть 25(OH)D содержится в крови в свободном состоянии, а 90-95% находится в связи со специфичным белком — витамин D - связывающим глобулином (VDBP), который в свою очередь, связан с сывороточным альбумином. Частично 25(OH)D транспортируется в жировые клетки, где формируется депо, в основном же переносится вместе с VDBP в почки на второй этап метаболизма [21, 121].

Этот этап преобразований 25(OH)D осуществляется в основном в проксимальных канальцах почек: при взаимодействии с эндоцитозными рецепторами канальцев почек происходит гидроксилирование 25(OH)D под воздействием митохондриального фермента 1 $\alpha$ -гидроксилазы (CYP27B1) с образованием активного метаболита кальцитриола (1,25(OH)<sub>2</sub>D). Часть второго этапа метаболизма проходит экстраренально, в клетках которые экспрессируют CYP27B1 (клетки эпителия, плаценты, костной ткани, иммунной системы и некоторые другие ткани) под влиянием изоформы фермента цитохрома P-450 CYP27A1 и фермента CYP27B1 завершаясь синтезом кальцитриола [16, 101]. Оказав свои биологически активные эффекты кальцитриол с помощью 24-гидроксилазы (CYP24A1) переходит в водорастворимую кальцитроевую кислоту, которая экскретируется желчью. Скорость образования 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> в почках контролируется уровнями кальция, фосфора и парагормона (ПТГ) сыворотки, обеспечивая фосфорно-кальциевый гомеостаз, процессы минерализации и роста костей [23]. Факторы, усиливающие скорость синтеза кальцитриола, это половые гормоны, соматотропный гормон, пролактин, кальцитонин. Факторы, снижающие скорость синтеза, это фенobarбитал и другие противосудорожные средства, глюкокортикоиды, синтетические аналоги кальцитриола, некоторые ростовые факторы (например, фактор роста фибробластов FGF23). [117, 121].

Активные метаболиты витамина D (кальцитриол) осуществляют свое действие на уровне органов-мишеней через специфические рецепторы витамина D

(VDR), которые, взаимодействуют с витамин D-регуляторными элементами промоторных областей целевых генов, что приводит к усилению их транскрипции. Молекула рецептора VDR включает витамин-связывающий и ДНК-связывающий домены. Специфические для VDR особенности структуры ДНК-связывающего домена VDR и определяют возможность специфического взаимодействия VDR с определенными участками ДНК, которые известны как витамин-D-реагируемые элементы» (VDRE). Кальцитриол имеет в 100 раз большее сродство к рецептору VDR, чем кальцидиол - 25(OH)D. VDR-рецепторы принадлежат к классу ядерных, при активации которых стимулируется транскрипция ДНК и, следующим этапом, синтез новых молекул мРНК с трансляцией соответствующих белков. [53, 146, 159, 160].

VDR-рецепторы, контролируют экспрессию большого количества генов и обнаружены как в органах и тканях, взаимосвязанных с метаболизмом костной ткани (кости, кишечник, почки), так и в поджелудочной и паращитовидной железах, скелетных мышцах, эндотелиальных клетках, клетках костного мозга, в иммунных клетках (лимфоцитах, моноцитах, макрофагах), в тканях головного мозга, миокарда, гладкомышечных клетках, адипоцитах, предстательной железе, коже, то есть практически во всех тканях организма человека [16, 57, 86, 148]. Экспрессию факторов, контролирующих фосфорно-кальциевый обмен, регулирует лишь 7-10 % генов, активируемых через VDR-рецепторы [104, 160].

Открытие и идентификация роли VDR привело к открытию плеiotропных эффектов. Широкая экспрессия этих рецепторов и изучение спектра плеiotропных влияний и исследование количества витамина D является предметом активного исследовательского интереса. Биологических эффектов витамина D реализуются с помощью как негеномных, так и геномных механизмов. В негеномных механизмах воздействия витамина D, кальцитриол регулирует активность аденилатциклазы, фосфолипазы C, протеинкиназы C, тирозинкиназы, белка MARRS (ассоциированного с мембраной белка быстрого связывания стероидов), вследствие чего происходит воздействие на сигнальные пути в клетках иммунной и нервной систем. В геномных механизмах воздействия витамина D, опосредованных через



VDR, происходит влияние на уровни гормонов, факторов роста и воспаления, белков и кальция крови. [115, 118, 121].

Экспрессия VDR-рецепторов кодируются геном VDR, расположенным на двенадцатой хромосоме (регион 12q13), имеющим различные аллельные варианты в популяции [199, 214]. Наиболее значимыми полиморфизмами гена VDR, участвующие в метаболизме холекальциферола и развитии заболеваний: Bsm I, Fok I, Taq I, Apa I [63, 67, 214]. Например, исследование группы авторов под руководством Батурина А.К. (2017 г), посвященное изучению обеспеченности витамином D населения Ямало-Ненецкого автономного округа РФ установило, что содержание 25(OH)D в крови коренного населения статистически значимо выше, чем у остальных жителей региона, а результаты генотипирования показали, что частота встречаемости аллеля rs2228570 (Fok I) гена VDR у коренного населения была выше: 71,1% против 50,0% [14]. Во многих исследованиях была установлена связь полиморфизма гена VDR с такими заболеваниями, как сахарный диабет, остеопороз, уролитиаз, псориаз, почечная остеодистрофия, различные новообразования, заболеваниями пародонта, а также сердечно-сосудистые заболевания [63, 106, 115, 214]. Увеличение риска развития рассеянного склероза в странах с холодным климатом послужило основой для изучения обеспеченности витамином D в развитии демиелинизирующих заболеваний. Результаты проспективного эпидемиологического исследования, проведенного в США и включившего обследование более 7 миллионов человек, показали, что при уровне 25(OH)D более 99,2 нмоль/л риск развития рассеянного склероза был на 62% ниже по сравнению с лицами, чей показатель 25(OH)D был менее 63,2 нмоль/л [14, 15].

Витамин D участвует в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток всех органов и тканей, в том числе и иммунокомпетентных клеток. Однако характер, сила этих эффектов, равно как и ассоциации с тяжестью и сроками клинических проявлений, остаются неокончательно выясненными. Так, Yu S., Cantorna и соавторами установлено, что макрофаги и эпителиальные клетки имеют CYP27B1 и при наличии субстрата — 25(OH)D — синтезируют 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> [224]. Рецепторы к кальцитриолу во многих клетках иммунной системы (на

активированных Т-лимфоцитах, макрофагах, на незрелых лимфоцитах тимуса и зрелых CD8-клетках) обуславливают участие витамина D в функционировании иммунной системы [1]. В других исследованиях было показано, что витамин D оказывает оптимизирующее влияние на функционирование неспецифических механизмов защиты и адаптивного иммунитета. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> непосредственно модулирует пролиферацию Т-лимфоцитов, подавляет развитие Th17-клеток, замедляет дифференцировку В-клеток-предшественников в плазматические клетки, ингибирует продукцию Th1-ассоциированных цитокинов и молекул (CD40, CD80 и CD86), стимулирует продукцию Th2-ассоциированных цитокинов [91, 215]. Так, данные группы авторов под руководством Е.П. Борисенко (2017 г), полученные при обследовании 90 детей в возрасте 3-6 лет, свидетельствовали о том, что в группе часто болеющих детей частота дефицита витамина D достигала 93,4% по сравнению с группой сравнения, в которой нормальный уровень 25(OH)D был установлен у 56,7% детей [4]. В исследовании С.И. Масальского и соавторов (2018 г) была установлена статистически значимые различия в уровне 25(OH)D у детей с легкой и средне-тяжелой бронхиальной астмой (27,16 нг/мл и 19,65 нг/мл соответственно), а так же было выявлено, что у пациентов со среднетяжелой астмой дефицит и недостаточность витамина D встречались достоверно чаще, независимо от сезона [30].

Наличие VDR в плаценте и тесные корреляции уровня 25(OH)D пуповинной крови с концентрацией его в крови матери, обуславливают роль витамина D в системе мать-плацента-плод. В организме плода происходит трансформация 25(OH)D в активную форму 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, которая, связываясь с рецепторами VDR, оказывает свое биологическое действие, способствуя имплантации, поддерживая протекание беременности, рост и развитие плода, образование противовоспалительных цитокинов [7, 11, 45].

Продолжают изучаться антионкогенные эффекты витамина D: в условиях его дефицита запускается избыточная клеточная пролиферация, происходит снижение апоптоза и усиление неоангиогенеза – ключевых молекулярных механизмов развития любой злокачественной опухоли. Опухоль прогрессирует на фоне

системного хронического воспаления, выраженного окислительного стресса, обусловленного гиперпродукцией свободных радикалов, и энергетического клеточного дисбаланса, вызванного нарушением функции тирозинкиназных рецепторов [65, 217]. Согласно общепринятой точке зрения, рецепторы тирозинкиназы имеют особое значение для развития и прогрессирования рака. Наиболее частые ассоциации получены с колоректальным раком, с опухолями молочной железы, раком простаты [64, 198]. Так в обзоре van Harten-Gerritsen A.S. и соавторов освещены предполагаемые механизмы влияния кальцитриола на воспалительные процессы, связанные с прогрессированием рака, опосредованные через циклооксигеназу 2, NF-κB и экспрессию цитокинов TNFα, IL1β, IL6, IL8, IL17 и TGF [107, 202]. В исследовании Л.И. Мальцевой и соавторов (2018 г) было установлено, что 88% женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез имеют сниженную обеспеченность витамином D, при этом у 53% из них установлен дефицит 25(OH)D, коррелирующий с тяжестью заболевания [25].

В опухолевой клетке имеются рецепторы к инсулину и инсулиноподобным факторам роста 1 и 2 [194], инсулин, осуществляет клеточные регуляторные функции посредством тирозинкиназного рецептора, вследствие чего гиперинсулинемия и снижение чувствительности тканей к инсулину (инсулинорезистентность) приводит к избыточной активации тирозинкиназных рецепторов как в здоровых, так и потенциально раковых клетках [65]. С одной стороны, витамин D регулирует экспрессию инсулиновых рецепторов, и его дефицит закономерно приводит к инсулинорезистентности, ожирению, сахарному диабету второго типа.

Согласно данным последних метаанализов, большинство современных доказательных исследований указывают на положительную связь между ожирением и риском рака в целом, а также между ожирением низким уровнем витамина D в крови независимо от возраста и места проживания [150, 151]. Но, с другой стороны, продолжая говорить о плейотропных эффектах витамина D, в настоящее время существуют данные о взаимосвязях дефицита витамина D и инсулинорезистентности. Так исследование Bing Han и соавторов, в которое было

включено 6597 мужчин и женщин установило, что увеличение уровней 25(OH)D было связано со снижением резистентности к инсулину (НОМА-IR) у мужчин ( $r = -0,055$ ,  $P = 0,028$ ) [185].

Крупное исследование в детской популяции, в которую вошли 2282 ребенка 9-13 лет показало, что распространенность недостаточности витамина D (содержание в сыворотке 25(OH)D  $< 50$  нмоль / л) была выше у детей с ожирением по сравнению с детьми с избыточной и нормальной массой тела (60,5% против 51,6% и 51%,  $P = 0,017$ ). Кроме того, у детей с инсулинорезистентностью (как страдающих ожирением, так и не страдающих ожирением) была более высокая распространенность недостаточности витамина D по сравнению с детьми, не страдающими ожирением, без инсулинорезистентности (66% и 59,2% против 49,8%,  $P < 0,05$ ), что, возможно, указывает на то, что инсулинорезистентность связана с недостаточностью витамина D, независимо от ожирения [213].

Экспериментальные и клинические исследования подтверждают так же взаимосвязи адекватной обеспеченности витамином D со снижением заболеваемости сахарным диабетом 2 типа и улучшением метаболического контроля при наличии диабета, в том числе гестационного. По данным Clifton-Bligh R.J. и соавторов, обследовавших 308 беременных женщин, средняя концентрация 25(OH)D в сыворотке составляла  $53,8 \pm 23,9$  нмоль/л. Уровень 25(OH)D отрицательно коррелировал с сывороточным паратиреоидным гормоном ( $r -0,24$ , доверительные интервалы от 0,35 до -0,12), а так же отрицательно коррелировал с глюкозой в плазме натощак ( $r -0,20$ , -0,31 до -0,08), инсулином натощак ( $r -0,20$ , -0,31 до -0,08) и резистентностью к инсулину ( $r -0,21$ , -0,32 до -0,09)[81].

Метаанализ биобанкированных образцов 25(OH)D в плазме ( $n=13565$ , полиморфизма генов VDR ( $n = 82464$ ) и случаев развития сахарного диабета ( $n=5565$ ) показал что уровень 25(OH)D выше 25 нмоль/л ассоциировался (95% ДИ: 0% -18%) более низким риском развития диабета на 14% (95% ДИ: 3% -23%) ( $p = 0,01$ )[61]. Другой метаанализ 28 исследований ( $n= 99745$ ), проведенный группой исследователей в 2010 г, показал что среди участников с самыми высокими

показателями 25(ОН)D в плазме крови отмечено снижение риска развития СД 2 типа и метаболического синдрома на 43% (ОР 0,57; 95% ДИ 0,48-0,58) [13].

Что касается аутоиммунного варианта сахарного диабета — 1 типа, то завершённые к настоящему времени исследования и метаанализы так же свидетельствуют о повышении риска СД 1 типа при снижении уровня 25(ОН)D [204]. Сравнение детей с СД 1 типа (возраст 5-16 лет, n=170) с группой такой же численности здоровых детей показало, что уровень 25(ОН)D ниже в крови у пациентов с СД (p=0,009) [66]. По данным Raab J. (2014 г) уровень витамина D был достоверно ниже у детей с носительством множества антител к тканям поджелудочной железы и у детей с диабетом 1 типа по сравнению с группой детей, у которых ауто-антитела к поджелудочной железе не были выявлены [168].

### **1.1.2. Диагностика сниженной обеспеченности витамином D**

Метаболит 25(ОН)D является основной циркулирующей формой витамина D с периодом полувыведения 2-3 недели и считается лучшим индикатором обеспеченности витамином D, отражая как уровень эндогенного (поступившего с пищей и синтезированного в коже) витамина D, так и экзогенного (принятого в составе витаминного препарата) [98, 115, 121]. Кальцитриол в сравнении с кальцидиолом является менее стабильным метаболитом с коротким периодом полувыведения (около 4 часов), причем его концентрация жестко контролируется содержанием паратгормона, кальция, фосфатов сыворотки крови, а также уровень кальцитриола часто сохраняется нормальным или повышенным, даже на фоне дефицита витамина D, в связи с формирующимся в ответ вторичным гиперпаратиреозом. Таким образом именно 25(ОН)D – кальцидиол является именно тем метаболитом, по которому оценивается обеспеченность витамином D [98].

Существовали различные мнения о референсных значениях 25(ОН)D сыворотки крови отсекающих нормальную обеспеченность витамином D. Довольно долгое время считалось, что уровень 25(ОН)D менее 8 нг/мл соответствует гиповитаминозу, однако в 1997 г Шарпу М.С. и соавторы оценивали соотношение между количеством 25(ОН)D и уровнем ПТГ и пришли к выводу, что только при концентрации 25(ОН)D не менее 30-40 нг/мл достигается баланс биологически активных веществ и блокируется избыточный синтез ПТГ [169].

Институт медицины США рекомендует рассматривать концентрации кальцидиола  $< 12$  нг/мл ( $< 30$  нмоль/л) соответствующими дефициту, уровень 12-20 нг/мл (30-50 нмоль/л) недостаточным содержанием и уровень 25(ОН)D  $\geq 20$  нг/мл ( $\geq 50$  нмоль/л) нормальной обеспеченностью [90]. Однако данные рекомендации были подвергнуты критике как недостаточно обоснованные для протекции плейотропных эффектов витамина D. Международное эндокринологическое общество уровень 25(ОН)D  $< 20$  нг/мл ( $< 50$  нмоль/л) утвердило как дефицит витамина D, уровень 20-29 нг/мл (51-74 нмоль/л) — соответствующий недостаточному содержанию витамина D, уровень 25(ОН)D  $\geq 30$  нг/мл ( $\geq 75$  нмоль/л) — нормальной обеспеченностью [98].

Так же ранее параллельно существовала также точка зрения (Европейское общество клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартрита, Национальное общество остеопороза Великобритании) на то, что уровень витамина D  $> 20$  нг/мл является достаточным для осуществления его функций [145, 219]. В целом же следует подчеркнуть, что предлагаемые М. Holick и международным эндокринологическим обществом нормы обеспеченности витамином D позволяют более уверенно гарантировать протекцию плейотропных эффектов этого витамина-гормона.

В Российской Федерации наиболее крупные исследования по обеспеченности витамином D детского населения так же использовали рекомендации Международного эндокринологического общества 2011 г [12, 39].

### 1.1.3. Распространённость и причины дефицита витамина D

В настоящее время признанным является факт низкой обеспеченности витамином D практически во всех странах. По данным литературы дефицит витамина D диагностируется не менее, чем у 50% взрослого населения проживающего в Европе и США, а так же в странах Азии, Японии, Южной Кореи, Ближнем Востоке [49, 110, 120, 143, 218]. Выраженный дефицит витамина D очень распространен на Ближнем Востоке и Южной Азии, особенно среди женщин, носящих консервативные восточные одежды. В обзоре El-Hajj Fuleihan G. и соавторов, обобщившем данные по уровню 25(OH)D в этом регионе, указано колебание средних уровней кальцидиола у женщин в диапазоне от 4 до 12 нг/мл [95]. В России среди женского взрослого населения получены данные о сниженной обеспеченности витамином D и дефицитном состоянии у 74-83,2% из 1449 обследованных [44]. По данным крупного исследования, проведенного в 2015-2017 гг группой авторов под руководством В.М. Коденцовой, дефицит витамина D явился наиболее распространенным в отдельных группах лиц (студенты, беременные, спортсмены, пациенты с алиментарно-зависимыми и инфекционными заболеваниями) [51]. Результаты обследования 250 лиц (средний возраст  $66,4 \pm 7,3$  лет) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (А.В. Наумов, 2018 г) показали, что 97,6% из всех обследованных имели значения витамина 25(OH)D менее 75 нмоль/л, а 59,2% – менее 50 нмоль/л, причем все пациенты с гиперхолестеринемией и ИМТ более 29 кг/м<sup>2</sup> имели концентрацию 25(OH)D менее 50 нмоль/л [35].

Среди детского населения дефицит витамина D распространен так же широко, как и среди взрослых. Популяционные исследования в США свидетельствуют, что уровень 25(OH)D находится в пределах 15—29 нг/мл [165]. В южных странах, несмотря на наличие достаточной солнечной инсоляции, преимущественно нормальная обеспеченность витамином D так же отсутствует. В

странах Юго-Восточного Региона (Малазия, Вьетнам, Тайланд) нормальное содержание витамина D ( $>30$  нг/мл) зафиксировано у 5% детей в Индонезии и у 20% Вьетнаме. В Бразилии дефицит витамина D (концентрация в плазме крови менее 20 нг/мл) был выявлен у 14% детей до 10-летнего возраста и у 24 % подростков [191]. Исследование когорты из 1006 подростков 12-17 лет, проживающих в странах Евросоюза показало низкую обеспеченность витамином в 9 странах Европейского союза, среднее значение уровней 25(OH)D по когорте составило 22,8 нг/мл, причем большая часть - 80% обследованных имела показатели, свидетельствующие о дефиците и недостаточности витамина D [121].

Исследования по содержанию витамина D у детей в РФ до недавнего времени носили достаточно разрозненный характер, проводились преимущественно в северных регионах, в связи с известно низким уровнем инсоляции и соответственно низким синтезом 25(OH)D в коже. Возрастные группы как правило формировались из детей раннего и дошкольного возраста, полученные результаты так же были сопоставлены данным зарубежных авторов и свидетельствовали о наличии нормальной обеспеченности витамином D лишь у 11,2% — 20% обследованных в различных регионах [3, 22, 26]. Многие авторы отмечали категорию младенцев на грудном вскармливании и не получающих препараты холекальциферола, как наиболее уязвимую группу в плане формирования сниженной обеспеченности витамином D, а так же выраженное снижение уровня 25(OH)D у детей старше двух лет, связанное с завершением профилактики рахита [6, 12, 24, 34]. Крупное исследование, включившее 790 детей, по содержанию витамина D у детей 7-14 лет было проведено на основе анализа базы данных микроэлементов ЮНЕСКО. Обследованные дети проживали преимущественно в Центральном и Северо-Западном регионах РФ. Среднее значение 25(OH)D сыворотки без различия по полу и возрасту составило  $19,4 \pm 7,7$  нг/мл и свидетельствовало о преобладании дефицита витамина D. По группам обеспеченности получены данные о дефиците витамина D (25(OH)D  $<20$  нг/мл) у 52% детей, умеренный дефицит — недостаточная обеспеченность (25(OH)D  $<30$  нг/мл) выявлен у 91% обследованных. Соответственно лишь менее 10% из обследованных 790 детей 7-14



лет имели нормальную обеспеченность витамином D [8, 50]. Результаты крупного исследования по обеспеченности витамином D детей Минска и Минской области опубликовано в 2018 г. группой авторов под руководством А.В. Сукало: среди 1320 детей в возрасте 1 месяц – 17 лет ( $6,45 \pm 0,16$ ): недостаточность/дефицит витамина D выявлены у 53,5% обследованных; при распределении по возрастным группам уровень 25(OH)D менее 30 нг/мл отмечался у 8,3% детей первого года жизни, у 15,1% в возрасте 1-2 года, у 50,7% – в 2-3 года, у 67,4% – в 4-6 лет, у 75,3% – в 7-10 лет и у 80,9% – в возрасте 11-17 лет, в котором зарегистрировано наиболее низкое среднее значение содержания витамина D ( $21,6 \pm 0,5$  нг/мл) [41].

Крупнейшими на территории РФ многоцентровыми когортными проспективными исследованиями по содержанию витамина D и фармакотерапии его дефицита явились исследования РОДНИЧОК-1 (дети младшей возрастной группы 1-36 месяцев) и РОДНИЧОК-2 (подростки 11-17 лет). Общее число детей младшего возраста, включенных в программу, составило 1230 человек, проживавших как на территории севера и северо-запада РФ, так и в южных регионах. Исследование продемонстрировало, что лишь 34% детей имели уровень 25(OH)D выше 30 нг/мл, 24% относились к группе недостаточности и 42% наблюдался дефицит витамина D. В старшей возрастной группе ( $n=769$ ), уровень 25(OH)D выше 30 нг/мл имели лишь 5,2% подростков; уровень 10-20 нг/мл имело 51,8% детей, уровень 20-30 нг/мл имели 24,4%, а так же 18,6% детей имели уровень 25(OH)D ниже 10 нг/мл [12, 39, 40]. По данным О.А. Громовой и соавторов (2017 г) в когорте из 250 детей в возрасте 7-16 лет, наблюдающихся в связи с различными хроническими заболеваниями, показало, что средние уровни 25(OH)D составили  $17,2 \pm 8,9$  нг/мл, а установленная у обследованных детей недостаточность и дефицит витамина D были коморбидны с диагнозами бронхиальная астма ( $p=0,003856$ ), заложенность носа ( $p=0,003016$ ), свистящее дыхание ( $p=0,000133$ ), сезонные аллергические риниты ( $p<0,00001$ ), сахарный диабет ( $p<10^{-10}$ ), ожирение ( $p<10^{-10}$ ) [37].

Причинами широкого распространения дефицита витамина D являются:

**Снижение синтеза витамина D в коже.** Вклад в развитие низких уровней 25(OH)D в нашей стране может вносить расположение большей части Российской Федерации в северной широте выше 35 параллели, при которой из-за более острого угла падения солнечных лучей и их рассеивания в атмосфере в период с ноября по март кожа практически не вырабатывает витамин D, вне зависимости от времени, которое проводится человеком на солнце [99, 119, 222]. Также свой вклад вносят сравнительно небольшое количество солнечных дней в большинстве регионов страны, средняя годовая температура, не позволяющая обеспечить облучение достаточной поверхности кожи для синтеза необходимого количества витамина D и использование солнцезащитных кремов [89, 187]. Естественная темная пигментация кожи и культуральные особенности, такие как ношение полностью закрытой одежды так же препятствуют синтезу витамина D в коже [109, 111].

**Низкое содержание витамина D в потребляемых продуктах питания.** Естественные источники витамина D в пище — животные продукты, наиболее богатым являются жир печени морских рыб и некоторые виды рыбы (жирные сорта) [17, 47, 141]. Усугубляет риск развития дефицита витамина D исключение из рациона молочного белка и лактозы (актуально в детском возрасте) и строгое вегетарианство [90]. Так же в РФ не получило широкое распространение в торговой сети обогащенных витамином D продуктов питания, в противовес странам многим странам Европы и США, где практикуется обогащение витамином D молочных продуктов, кулинарных жиров, сухих зерновых завтраков.

**Низкие уровни витамина D в материнском молоке** — актуально для детей, находящихся на грудном вскармливании [164, 203].

**Дисфункция печени, почек и синдром мальабсорбции** — снижение синтеза кальцидиола при дисфункции печени, снижение синтеза кальцитриола при нарушениях функции почек, почечной недостаточности с СКФ < 60 мл/мин, потеря витамина D с мочой при нефротическом синдроме, нарушение переваривания и всасывания жиров при различных синдромах мальабсорбции (целиакия, муковисцидоз, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, состояние после бариатрических операций) [2, 98, 220].

**Хронические гранулематозные заболевания** (саркоидоз, туберкулез, гистоплазмоз, боррелиоз, кокцидиомикоз), а также первичный гиперпаратиреоз и онкогенная остеомалация могут сопровождаться ускорением превращения 25(OH)D в 1,25(OH)<sub>2</sub>D, что приводит к повышенному расходу запасов витамина D [98, 201].

**Применение некоторых лекарственных препаратов**, связанных с повышенной деградацией витамина D в неактивные формы (глюкокортикоиды, антиретровирусные препараты, противогрибковые препараты, холестирамин, противозэпилептические препараты)[156].

**Ожирение.** Актуальным в последние годы является обсуждение значимого фактора ассоциировано с дефицитом витамина D – ожирения [98, 115, 124, 169, 206, 211]. Так, группа авторов во главе с MacGill T.A. в 2008 г провела оценку антропометрических данных, критериев метаболического синдрома и уровня гликированного гемоглобина у 250 лиц с ожирением (ИМТ 28-50 кг/м<sup>2</sup>) и проанализировала взаимосвязь этих параметров с уровнем витамина D. По результатам была установлена обратная взаимосвязь между 25(OH)D сыворотки и массой тела ( $r=-0,21$ ;  $p=0,0009$ ), ИМТ ( $r=-0,18$ ;  $p=0,005$ ), окружностью талии ( $r=-0,14$ ;  $p=0,03$ ), и гликированным гемоглобином ( $r=-0,16$ ;  $p=0,01$ ), а так же взаимосвязь прироста ИМТ, окружности талии и снижения уровня 25(OH)D сыворотки (при увеличении ИМТ на 1 кг/м<sup>2</sup> уровень 25(OH)D снижается на 0,74 нмоль/л; при увеличении окружности талии на 1 см – снижается на 0,29 нмоль/л) [178].

Схожие данные были получены в 2009 г Lagunova Z. и соавторами при обследовании 2126 пациентов в г. Осло. В разных возрастных группах (до 50 лет и старше 50 лет) по мере увеличения ИМТ наблюдалось статистически значимое снижение уровня 25(OH)D и 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> в сыворотке крови. Сезонные различия концентрации 25(OH)D в сыворотке крови были в наибольшей степени выражены в группе мужчин моложе 50 лет с нормальной массой тела. Дефицит витамина D (25(OH)D < 30 нг/мл) чаще всего отмечался у лиц с ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>, и был диагностирован у 32% и 46% мужчин [192].

Интерес к исследованию взаимоотношений ожирения и ассоциированных с ним метаболических нарушений с содержанием витамина D актуален и в настоящее время. Взаимосвязь ожирения и дефицита витамина D является очевидной, однако причинно-следственные взаимоотношения между ними продолжают изучаться.

#### **1.1.4. Патогенетические механизмы взаимовлияния ожирения и сниженной обеспеченности витамином D**

Основными механизмами, посредством которых избыточное количество жировой ткани отрицательно влияет на уровень 25(OH)D, являются:

##### **Снижение биодоступности витамина D на фоне его депонирования в жировой ткани**

В исследовании Worthman J. и соавторов в 2000 г проведено изучение биодоступности витамина D у лиц с ожирением, методы исследования включали оценку 25(OH)D и 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> у 19 человек с ожирением (ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>) и 19 человек нормальной массой тела (ИМТ ≤ 25 кг/м<sup>2</sup>) в ответ на ультрафиолетовое облучение и пероральный прием эргокальциферола. Базальные уровни 25(OH)D у обследованных субъектов в обеих группах не различались, однако через сутки после однократного воздействия ультрафиолетового излучения в субэритемной дозе 27 мДж/м<sup>2</sup> уровень витамина D в сыворотке у лиц с ожирением был на 57% ниже, чем у лиц с нормальной массой тела (6,7±1,4 нг/мл vs 15,3±2,1 нг/мл, p=0,0029) [85].

В ряде исследований, было показано, что уровень 7-дегидрохолестерола (предшественника витамина D в коже) при ожирении сопоставим с его значением у лиц без ожирения, так же как и процесс образования витамина D в коже, в отличии от скорости его транспорта из кожи в кровь, которая снижается при ожирении [92, 135].

Подтверждение о формировании депо витамина D в жировой ткани и снижение вследствие этих процессов его содержания в сыворотке, было получено в работе Arunabh S. и соавторов (2003 г). В исследование были включены 410 женщин от 20 до 80 лет с ИМТ 17-30 кг/м<sup>2</sup>, у которых был исследован уровень 25(ОН)D и процент содержания жировой ткани по данным рентгеновской денситометрии. Корреляционный анализ установил отрицательную связь между процентом жировой ткани в организме и ИМТ ( $r=-0,13$ ;  $p=0,013$ ), множественный регрессионный анализ выявил, что наибольшее влияние на уровень 25(ОН)D оказывала расовая принадлежность и сезон года [73].

#### **Уменьшение образования 25(ОН)D в печени на фоне стеатоза**

Крупное исследование G. Chung и соавторов, опубликованное в 2016 г и основанное на когортном анализе более чем 6000 субъектов, показало, что представленность неалкогольного стеатоза печени находится в обратной корреляционной зависимости от содержания витамина D в диапазоне более  $>20$  нг/мл [OR=0,86; 95% CI=0,75-0,99] [195]. Патогенетический механизм уменьшения образования 25(ОН)D связан со снижением скорости синтеза 25(ОН)D в гепатоцитах [62, 102].

#### **Избыток лептина при ожирении и снижение активности 1-альфа-гидроксилазы и уровня кальцидиола**

Лептин может оказывать отрицательное влияние на ферменты конечного этапа синтеза витамина D в почках и периферических, в том числе и в жировой, тканях, в частности лептин ослабляет экспрессию гена 1-альфа-гидроксилазы в почках и опосредовано влияет на проксимальные почечные каналы, регулирующие экспрессию 1-альфа-гидроксилазы [139, 180].

#### **Стимуляция липопротеиновой липазы**

Дефицит витамина D - снижение концентрации 25(ОН)D приводит к вторичному гиперпаратиреозу, который в свою очередь может выступать стимулятором липопротеиновой липазы и активировать рост адипоцитов, а так же усиливать инсулинорезистентность [10, 60, 134].

**Дифференцировка преадипоцитов в зрелые адипоциты** - In vitro показано что витамин D влияет на процессы дифференцировки адипоцитов [216].

Таким образом, вопросы, связанные с пониманием взаимного влияния ожирения и снижения обеспеченности витамином D является предметом продолжающихся исследований, носящих противоречивый характер, что обуславливает актуальность исследования в данной области, особенно в популяции детей и подростков.

Опубликованы результаты, согласно которым среди детей с ожирением и компонентами метаболического синдрома дефицит витамина D встречается чаще, чем среди сопоставимой популяции с нормальным индексом массы тела. Во многих работах, посвященных рассматриваемой проблеме, получена обратная зависимость между параметрами углеводного обмена, величиной инсулинорезистентности (ИР), индексом массы тела (ИМТ) и содержанием в плазме крови 25(ОН)D. В ряде исследований была подтверждена ассоциация низкого уровня витамина D с фактором кардиоваскулярного риска – дислипидемией. Так работа Rusconi и соавторов (2015г) показала негативные корреляции между уровнем 25(ОН)D и показателями общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и паратгормона в педиатрической популяции [28, 38, 212].

Группа авторов под руководством S. Gutiérrez-Medina (2014 г) опубликовала данные о том, что среднее значения 25(ОН)D у детей с ожирением было 19.5 нг/мл, а у детей с нормальной массой тела 31,6 нг/мл; так же 58,3% детей с ожирением и 10% детей с нормальной массой тела имели дефицит витамина D. В метаболическом статусе отмечены повышенные значения индекса инсулинорезистентности НОМА-IR (3.8 против 2.4) и уровней триглицеридов (ТГ) (97 против 81 мг/дл) у детей с ожирением и дефицитом витамина D по сравнению с детьми с ожирением и нормальной обеспеченности витамином D [96]. В работе Е.П. Борисенко и соавторов (2017 г) было установлено, что уровень 25(ОН)D и ИМТ имели отрицательную зависимость в группе 90 детей в возрасте 3-6 лет ( $r = -0,56$ ;  $p \leq 0,001$ ) [4].

Исследование Belenchia A. и соавторов (2013 г) показало снижение инсулинорезистентности у подростков с ожирением на фоне восстановления обеспеченности витамином D [83]. Крупное исследование Plesner J. и соавторов (2018 г), в которое было включено 2143 ребенка с ожирением, показало, что 16,5% обследованных имели дефицит витамина D, ИМТ был негативно ассоциирован с содержанием 25(ОН)D в сыворотке. Другими факторами риска дефицита витамина D выступили возраст старше 14 лет и время, проведенное перед «экраном» более 4 часов [152]. В работе Е.В. Павловской и соавторов (2015 г), включившей 98 детей и подростков с ожирением в возрасте  $12,6 \pm 0,3$  лет, уровень 25(ОН)D составил  $24,16 \pm 1,91$  нг/мл, недостаточная обеспеченность витамином D выявлена у 73,5% детей: дефицит 25(ОН)D – у 38,2% детей; концентрация 25(ОН)D имела обратную корреляцию с массой тела ( $R = -0,377$ ) и длительностью заболевания ожирением ( $R = -0,493$ ) [33].

В ряде исследований была подтверждена ассоциация низкого уровня витамина D с фактором кардиоваскулярного риска – дислипидемией. Так работа Rusconi R.E. et al. (2015г) показала негативные корреляции между уровнем 25(ОН)D и показателями общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и паратгормона в педиатрической популяции [212]. В исследовании С.И. Малявской и соавторов (2017 г), в которое были включены 319 детей и подростков в возрасте 10–15 лет, отмечено, что в I квартиле по уровню 25(ОН)D отмечались более высокие по сравнению с IV квартилем средние значения содержания инсулина, индекса НОМА-IR, ИМТ, окружности талии, диастолического артериального давления, глюкозы натощак и триглицеридов, а так же и более низкие средние значения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности; многофакторный регрессионный анализ, в свою очередь, показал независимую связь уровня 25(ОН)D с показателем НОМА-IR ( $\beta = -0,96$ ;  $p < 0,001$ ) [28].

Таким образом, вопросы, связанные с пониманием взаимного влияния ожирения и снижения обеспеченности витамином D является предметом продолжающихся исследований, носящих противоречивый характер, а

актуальность установления взаимосвязей в данной области представляется очевидной, особенно в популяции детей и подростков.

## **1.2. Ожирение в популяции детей и подростков**

### **1.2.1. Эпидемиология**

Еще одной важной и глобальной медико-социальной проблемой для современного общества является широкое распространение ожирения, коморбидной метаболической патологии и, как следствие, рост кардиоваскулярных заболеваний и смертности. Это связано с высокой распространенностью, большой частотой развития осложнений и сопутствующих заболеваний, а также с недостаточной эффективностью существующих методов лечения [58, 108, 125]. Ожирение занимает лидирующую позицию среди алиментарно-зависимых заболеваний и считается «болезнью цивилизации», обусловленной специфическим характером современной окружающей среды, которая способствует гиподинамии [55, 84], нарушению режима дня [157,158], количественным и качественным нарушениям питания [74, 80].

Многими авторами отмечены высокие, сравнимые с эпидемическими, темпы прироста заболеваемости ожирением среди детей и подростков, регистрируемые с 1980-х годов и составившие – до 47,1% к 2013 г [59, 108]. Интересными представляются результаты проспективного исследования группы авторов Ajslev T.A. et al. (2015 г): на протяжении более чем 60 лет проанализирован прирост массы тела в парах родители-дети, показавший стабильную ситуацию в парах, где оба родителя имели нормальную массу тела или мать имела ожирение, и, напротив, в парах родители-ребенок, где ожирение было у отца или у обоих родителей –



отмечался рост распространенности ожирения на протяжении второй половины XX века [188].

Результаты эпидемиологических исследований позволяют считать ожирение одним из наиболее распространенных хронических заболеваний среди детского населения в мире. В настоящее время заболеваемость детей и подростков ожирением имеет региональные отличия, составляя высокий процент (16-18%) в США, Мексике. Данные национального центра статистики (National Health and Nutrition Examination Survey) за 2011-2014 года указывают на распространенность ожирения среди детей и подростков равную около 17,0%, среди которой тяжелая форма ожирения составляет 5,8% [166, 167]. Так же относительно высокую распространенность имеет ожирение в странах претерпевших быстрый экономический рост в последние годы, например, в Малазии количество детей с ожирением составляет от 12 до 15,2% по данным разных авторов [74, 79]. В Европе зарегистрированы различные региональные уровни заболеваемости ожирением среди детей. Наиболее высокие показатели отмечены в Южной Европе, так, в Норвегии и Латвии 3-4% детей и подростков имеет ожирение, а в Испании и Португалии до 10 - 12% детей [75].

В Российской Федерации по данным В.А. Петерковой и соавторов (2004 г) распространенность избыточной массы тела у детей в разных регионах колеблется от 5,5 до 11,8%, ожирение диагностировано у 8,5% детей, проживающих в городах и у 5,5% детей, проживающих в сельской местности [43]. В исследовании, проведенном в 2009-2010 г среди 11-летних детей избыточный вес и ожирение имели 32% мальчиков и 18% девочек, среди 13-летних соответствующие показатели составили 22% и 9%, а среди 15-летних - 13% и 7%, соответственно [223]. В наиболее крупном мультицентровом исследовании под руководством Тутельян В.А. (2014 г), в котором приняли участие 5182 человек (2696 мальчиков, 2486 девочек) в возрасте 5, 10 и 15 лет, установлено, что среди детей всех возрастных групп распространенность ожирения составляет 5,7%, избыточной массы тела 19,9%. Так же установлены региональные вариации: в Астрахани 4,7%

детей имели ожирение и 18,8% избыточный вес, в Санкт-Петербурге 5,9% и 18,7% соответственно [48].

Актуальность проблемы детского ожирения для населения определяется «переносом» данной патологии и коморбидных проблем во взрослый возраст, в котором может происходить усугубление состояния. Ряд длительных проспективных исследований установил, взрослые лица с ожирением, имели избыточную массу тела еще в детском возрасте, и соответственно, дети с высокой вероятностью сохранят избыточную массу тела и во взрослом состоянии [172, 212]. По данным Bhargava S. и et al. (2004 г) вероятность перехода юношеского и детского ожирения во взрослый период жизни увеличивается с возрастом, в котором оно стартовало: 20% – при ожирении, сформированном у детей до 4 лет и до 80% – в подростковом возрасте [175]. Кроме того, показано неоспоримое влияние детского ожирения на риск развития сердечнососудистой патологии и сахарного диабета 2 типа в течение дальнейшей жизни [76, 197]. Исследование Twig G. и соавторов (2016 г), основанное на анализе более чем 2 млн данных с 1967 до 2010 г, подтвердило высокую ассоциацию между сердечнососудистой смертностью во взрослом возрасте и избыточной массой тела/ожирением в подростковом периоде, а также установило, что значения ИМТ у подростков в диапазоне 50-75 перцентилей, так же приводят к повышенной сердечнососудистой смертности в дальнейшем [72].

Диагностика ожирения у детей, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Национальным рекомендациям РФ, проводится с помощью расчета и оценки ИМТ по формуле (1):

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост (кв.м)}} \quad (1)$$

Затем проводится расчёт стандартного отклонения ИМТ (SDS — standard deviation score) по формуле (2) [82, 9]:

$$SDS \text{ ИМТ} = \frac{\text{масса тела ребенка} - \text{средняя масса тела для пола и возраста}}{\text{стандартное отклонение (SD)}} \quad (2)$$

Средняя масса тела для пола и возраста ребенка, а также стандартное отклонение (SD) определяются по данным таблиц стандартных отклонений ИМТ в которые учтены все данные параметры [77]. Диагноз ожирение устанавливается, если ИМТ  $>+2$  SDS. Значения SDS ИМТ в диапазоне от +1,0 до +2,0 свидетельствуют об избыточной массе тела; значения SDS ИМТ в диапазоне от -1,0 до +1,0 SDS являются нормативными для данного пола и возраста [9].

### 1.2.2. Коморбидные состояния

Жировая ткань, особенно при ее избыточном развитии, является важным эндокринным органом, выделяющим собственные гормоны и меняющим рецепцию других гормонов, что обуславливает наличие множества сопутствующих ожирению патологий. Широко распространены такие коморбидные состояния как артериальная гипертензия, гиперинсулинизм, сахарный диабет 2 типа, эндотелиальная дисфункция, дислипидемия, приводящие в итоге тяжелой сердечно-сосудистой патологии, стоящей на первом месте среди причин смертности в развитых странах [59]. Менее часто встречаются, но несомненно актуальны, следующие, ассоциированные с ожирением состояния: синдром поликистозных яичников, гипогонадизм, желчекаменная болезнь, пищевые расстройства, депрессия, ночное апноэ, астма, эпифизеолиз головки бедренной кости, стеатогепатит [9, 157, 223].

Ряд крупных проспективных исследований показал, что дети и подростки с ожирением с высокой вероятностью сохранят избыточную массу тела во взрослом возрасте. Риск развития сахарного диабета 2 типа, коронарного атеросклероза,

артериальной гипертензии, дислипидемии выше у взрослых, имевших ожирение в детском возрасте, но эти же риски являются средне популяционными у тех детей и подростков, которые нормализовали вес ко взрослому возрасту [59, 72, 197].

Жировая ткань, особенно при ее избыточном развитии, является важным эндокринным органом, выделяющим собственные гормоны и меняющим рецепцию других гормонов. Одним из наиболее негативных эффектов влияния избытка жировой ткани является снижение чувствительности к инсулину – инсулинорезистентность (ИР). Существует понятие физиологической и патологической ИР. Физиологическая ИР, связанная с повышенной секрецией контринсулярных гормонов, в умеренных значениях сопровождает пубертатный период и период беременности. В целом, избыточная ИР является патологическим процессом, приводя к гиперсекреции инсулина и, в итоге, к истощению функции поджелудочной железы и развитию сахарного диабета 2 типа, неуклонный рост которого отмечается в последние годы. ИР характеризуется снижением биологических эффектов экзогенного или эндогенного инсулина, что может сопровождаться изменениями метаболических (патология углеводного, липидного или белкового обмена) и митогенных процессов [126, 147, 182].

Для индивидуальной диагностики ИР у детей и подростков наиболее часто используется индекс НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности, вычисляемый по методу НОМА (Homeostatic model assessment – оценка гомеостатической модели), рассчитываемый по формуле (3) [153]:

$$НОМА - IR = \frac{\text{глюкоза плазмы крови натощак} \left( \frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right) \times \text{инсулин натощак} \left( \frac{\text{пмоль}}{\text{л}} \right)}{155} \quad (3)$$

Нормативы оценки НОМА-IR в детской популяции варьируются по данным различных авторов, пороговый уровень НОМА-IR у активно растущего подростка по данным большинства авторов превышает значения для взрослой популяции [153, 155, 174, 175].

В Российской Федерации для выявления инсулинорезистентности у детей и подростков наиболее часто используется верхняя граница HOMA-IR = 3,2, выше которой диагностируется данная патология [5].

Ряд авторов выделяет следующие фенотипы ожирения: метаболически здоровое ожирение и метаболически активное ожирение, характеризующееся отложением жира преимущественно по абдоминальному типу и различными метаболическими нарушениями [32, 46]. В детской популяции данная стратификация метаболического риска так же находит применение. Так, в исследовании С.И. Малявской (2015 г), включившем 102 ребенка в возрасте 10-15 лет с абдоминальным типом отложения подкожно-жирового слоя, было показано, что при метаболически активном ожирении (наличии хотя бы одного компонента метаболического синдрома) средние уровни всех исследованных проатерогенных показателей достоверно выше по сравнению с группой детей с метаболически здоровым типом ожирения: средний уровень триглицеридов составил 1,31 и 0,74 ммоль/л, глюкозы – 4,92 и 4,54 ммоль/л, С-реактивного белка – 3,15 и 2,30 мг/мл соответственно)[27].

### 1.2.3. Адипоцитокينات у детей с ожирением

Функционирование жировой ткани в качестве отдельного эндокринного органа, определяет изучение продуцируемых ей биологически активных веществ. Жировая ткань вырабатывает ряд цитокинов, называемых по месту продукции адипоцитокинами, из них наиболее изученными являются лептин и адипонектин. В ряде исследований получены данные о прямых ассоциациях адипоцитокينات и ИР. Лептин – продукт об-гена, секретируется адипоцитами. У большинства больных ожирением имеется гиперлептинемия. Предполагается, что лептин в

печени может подавлять действие инсулина, снижать скорость глюконеогенеза, а также оказывать в жировых клетках аутокринное действие и тормозить стимулированный инсулином транспорт глюкозы. На моделях мышей линии ob/ob было показано влияние лептина на ИР. Так, содержание инсулина в крови мышей ob/ob было увеличено примерно в 100 раз по сравнению с нормой, а сахар крови повышен в 6 раз. Минимальная ежедневная доза лептина (0,1 мг/кг), вводимая в течение нескольких недель, приводила к падению содержания глюкозы в крови почти до нормы, вызывая лишь частичное уменьшение уровня инсулина в крови [132, 179, 181, 189].

Адипонектин — белок, экспрессируемый зрелыми адипоцитами жировой ткани. Содержание адипонектина в кровотоке значительно — около 10—16 мкг/мл, что составляет 0,1% от общего количества белка сыворотки. Наиболее высокий уровень адипонектина отмечается у детей в препубертате. Снижение уровня адипонектина особенно выражено при наличии инсулинорезистентности. При этом у пациентов с ожирением уровень адипонектина не зависит от степени ожирения [19, 42, 128].

К настоящему времени продолжается накопление знаний о взаимосвязи уровней адипоцитокинов и 25(OH)D. В ряде работ показаны взаимосвязи уровня адипонектина с 25(OH)D сыворотки и холестерином ЛПВП, НОМА-IR и инсулином, ИМТ, окружностью талии, уровнем глюкозы натощак. В тоже время, продолжающиеся в этой области исследования и публикации носят противоречивый характер и имеется ряд указаний на отсутствие взаимосвязей. [19, 42, 105, 123, 138, 173, 209, 225, 138].

Взаимное влияние как лептина, так и адипонектина на уровень витамина D при ожирении является не до конца изученными и составляет предмет исследовательского интереса.

#### 1.2.4. Композиционный состав тела у детей и подростков

Для оценки количества жировой ткани в организме в настоящее время могут применяться различные методы: биофизические, антропометрические и методики на основе измерения плотности и объема тела [29]. Антропометрические методы обычно самым доступные, но менее точные. Наиболее распространенным среди них является калипометрия - измерение толщины кожно-жировых складок на определённых участках тела [97, 163]. К методикам на основе измерения плотности и объема тела относятся гидростатическая денситометрия, волюминометрия, которые не имеют широкого распространения в связи с их трудоемкостью и ограничением в использовании в детской популяции.

Чаще всего для оценки содержания жирового компонента в организме используются биофизические методы, к которым относятся биоимпедансометрия, ультразвуковые, радиоизотопные, рентгенологические методики [29]. Метод биоимпедансометрии основан на различной электропроводности тканей организма в связи с особенностями содержания в них жидкости и электролитов. Существуют рекомендации к использованию этого метода для массового клинического применения, так как он прост в использовании, безопасен и удобен для пациента, но, в то же время, точность методики не является высокой [9, 29, 68, 131]. Некоторыми группами исследователей получены данные, что у детей и подростков с ожирением биоимпедансометрия завышает как процентное содержание жира, так и количество жировой ткани в килограммах, а массу органов и тканей без жира (БЖ), напротив, занижает, особенно у подростков с высоким ИМТ [69, 70, 114]. В то же время другие научные работы, наоборот, указывают на занижение процента содержания жировой ткани и на погрешности в оценке половых различий в массе органов и тканей без жира, занижая БЖ у девочек и завышая у мальчиков [94, 200].

Более точным биофизическим методом оценки компонентного состава тела является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА), по которой стандартизируются как антропометрические методы, так и биоимпедансометрия.

ДРА изначально появилась как инструмент диагностики остеопении и остеопороза, и была признана «золотым стандартом» для оценки риска переломов у женщин постменопаузального возраста [103, 129]. Помимо оценки массы костной, жировой и безжировой тканей, с помощью ДРА можно оценить характер преимущественного расположения жировой ткани (по андроидному или гиноидному типу) [29].

В 2009 г в США в рамках национального исследование состояния здоровья и питания населения проанализированы данные, объединяющие более 5 000 исследований композиционного состава тела методом ДРА у лиц от 8 до 85 лет [130]. В данной работе на большом массиве данных был реализован метод диагностики ожирения как превышения верхней границы значения индекса массы жира (ИМЖ), обоснованы референсные значения ИМЖ у мужчин (4–6 кг/м<sup>2</sup>) и у женщин (5,0–8,9 кг/м<sup>2</sup>). Формула расчёта ИМЖ [112] (4):

$$\text{ИМЖ} = \frac{\text{общее количество жировой ткани (ОКЖ), кг}}{\text{рост (кв.м)}} \quad (4)$$

Значения ИМЖ более 13 кг/м<sup>2</sup> у женщин и более 9 кг/м<sup>2</sup> у мужчин соответственно, свидетельствует о наличии ожирения у обследуемого независимо от показателя ИМТ [49, 112, 130].

В популяции детей и подростков, нормативы ИМЖ не стандартизированы и варьируют по возрасту, полу, стадии пубертата и национальным особенностям. D.Weber и соавторы (США, 2013 г) разработали педиатрические перцентильные значения ИМЖ, основываясь на массиве данных национального исследования состояния здоровья и питания населения [100, 112]. Авторами рекомендовано значение ИМЖ > 75-го перцентиля по полу и возрасту определять как верхнюю границу, и при значениях ИМЖ выше данной цифры, диагностировать ожирение независимо от значения ИМТ. Wells J. и соавторы (Великобритания, 2012 г) исследовали композиционный состав тела 533 детей и подростков 4–20 лет преимущественно европейского происхождения, и разработали национальные нормативы ИМЖ [71]. При сравнении данных D. Weber и J. Wells путем



графического сопоставления перцентильных кривых ИМЖ в соответствии с полом, установлено, что значения 50-го перцентиля ИМЖ у детей из США соответствуют 75-му перцентилю у британских детей, что, возможно, отражает в целом более высокую распространенность и тяжесть детского ожирения в США [88]. Отечественные данные о референсных значениях ИМЖ у детей до настоящего времени отсутствуют, что обуславливает актуальность проведения исследований в данном направлении.

### **1.3. Терапевтические подходы к лечению и профилактике сниженной обеспеченности витамином D**

К настоящему времени отсутствует единое общемировое мнение о стандартной дозе холекальциферола, необходимой для профилактики гиповитаминоза D. Сложность универсализации обусловлена множеством факторов, влияющих на уровень 25(OH)D, в том числе возраст, вес тела, регион проживания, образ жизни, наличие сопутствующей патологии и другие ранее указанные факторы. Институт Медицины США (2011 г) рекомендует ежедневные прием холекальциферола 600 ЕД/день для лиц в возрасте от 1 г до 70 лет [161]. Европейское общество эндокринологов (2011 г) предписывает профилактические дозы холекальциферола 600-1000 ЕД ежедневно для детей 1 -18 лет и дозы 1500-2000 ЕД для лиц старше 19 лет [98]. Национальная программа Российской Федерации посвященная недостаточности витамина D у детей и подростков (2018 г) рекомендует профилактический прием 1000 ЕД холекальциферола всем детям от 1 мес до 18 лет, кроме группы детей 1-3 года, где профилактическая дозе выше и составляет 1500 ЕД. Особо выделены группы детей, проживающих на Европейском севере РФ, где рекомендовано с профилактической целью использовать 1000 ЕД

холекальциферола в возрасте 1-6 месяцев и в дозе 1500 ЕД в возрасте от 6 месяцев до 18 лет [36].

Необходимость коррекции дефицита витамина D у детей очевидна, особенно в группах риска, однако однозначных рекомендации по терапии дефицита 25(ОН)D не существует. Данные современных исследований по коррекции дефицита витамина D у детей и взрослых часто оценивают компенсацию дефицита лишь частично, до уровня 20 нг/мл, что не позволяет в полной мере протектировать его плейотропные эффекты [113, 171, 172].

Необходимость рассмотреть вопрос использования более высоких доз холекальциферола у детей и взрослых с ожирением при снижении обеспеченности витамином D неоднократно звучал в зарубежных и отечественных рекомендациях [44, 98, 218]. Однако определенные дозировки и продолжительность курса и схемы терапии могут варьироваться. [20, 98]. Так, в клинических рекомендации Эндокринологического общества США (2011 г) для лиц от 1 до 18 лет указано применение холекальциферола в дозе 2000 ЕД/сутки или 50000 ЕД один раз в неделю в течение 6 недель для достижения уровня 25(ОН)D выше 30 нг/мл с последующим переходом на поддерживающую дозу 600–1000 ЕД/сутки [98]. В Глобальном консенсусе по профилактике и лечению алиментарно-обусловленного рахита (2016 г) рекомендовано использование более высоких доз холекальциферола: для детей от 1 г до 12 лет - 3000 – 6000 ЕД/сутки в течение 90 дней с последующим переходом на профилактическую дозу 600 ЕД/сутки, а для подростков старше 12 лет – 6000 ЕД/сутки по предыдущей схеме [109]. В практических рекомендациях по профилактике и лечению дефицита витамина D для Центральной Европы (2013 г) и в Рекомендациях по дотации витамина D (2018 г), созданных под руководством П. Плудовски, детям и подросткам от 1 до 18 лет с уровнем 25(ОН)D менее 20 нг/мл показан прием холекальциферола в течение 1-3 месяцев в дозе 3000–5000 ЕД/сутки в зависимости от массы тела; а в качестве профилактики дефицита витамина D в такой группе риска, как дети и подростки с ИМТ выше 90 перцентиля для пола и возраста, рекомендован прием 1200 - 2000

ЕД/сутки холекальциферола в зависимости от массы тела с сентября по апрель или круглый год при недостаточном синтезе витамина D в коже [162, 218].

В наиболее крупном исследовании по эффективности коррекции гиповитаминоза D у детей старше трех лет в Российской Федерации, выполненном коллективом авторов под руководством И.Н. Захаровой (2017 г) было обследовано 218 девочек в возрасте 11-18 лет; до начала приема холекальциферола медиана уровня 25(OH)D составила 16,8 нг/мл [13,2–20,4]. В зависимости от степени снижения обеспеченности витамином D пациентки получали холекальциферол в дозах 1200 – 2000 ЕД/сут в течение 6 месяцев, по прошествии которых медиана 25(OH)D составила 24,2 [21,05–26,4] нг/мл, однако лишь у 10 (10,2%) человек обнаружен нормальный уровень кальцидиола - свыше 30 нг/мл [36, 52].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все дети и подростки, включенные в исследование, были обследованы на клинической базе «Национального Медицинского Исследовательского Центра им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ (генеральный директор академик 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. Диагноз ожирения установлен согласно критериям ВОЗ и федеральным рекомендациям РФ: ИМТ более +2 SDS для данного пола и возраста [9, 77].

### Критерии включения в основную группу:

1. возраст 7-17 лет включительно
2. наличие ожирения
3. отсутствие признаков острого заболевания или обострения хронического на момент включения в исследования
4. отсутствие приема препаратов витамина D в течение не менее одного месяца до включения в исследование

### Критерии исключения из основной группы:

1. ожирение вследствие других эндокринных заболеваний (гипотиреоз, гиперкортицизм, гипопитуитаризм и другие виды)
2. ожирение вследствие травм гипоталамо-гипофизарной области
3. ожирение вследствие генетических синдромов (синдром Прадера-Вилли, Барде-Бидля, Дауна и другие)
4. наличие хронических заболеваний пищеварительного тракта, печени и почек

Включение в исследование проводилось в осенний, зимний, весенний сезон года.

Так же была отдельно сформирована группа контроля (n=64) из детей и подростков без ожирения и избыточной массы тела (ИМТ менее +1 SDS для данного пола и возраста). Основная группа и группа контроля были сопоставимы по возрасту (12,8 и 13,0 лет), 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). Характеристики групп представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика обследованных детей и подростков основной группы и участников контрольной группы без ожирения

Показатель	Основная группа n=127	Контрольная группа n=64	p
Возраст, годы. М ±СО	12,8±2,7	13,0±3,7	0,07
Мужской пол, n (%)	66 (52%)	43 (67%)	0,75
Женский пол, n (%)	61 (48%)	21 (33%)	0,09
Tanner I ст, n (%)	28 (22%)	13 (21%)	0,8
Медиана ИМТ, кг/м <sup>2</sup> [25 %; 75%]	29,6 [27,6; 34,1]	18,8 [16,6; 20,6]	<0,0001
Медиана SDS ИМТ [25 %; 75%]	+2,7 [+2,4; +3,4]	+0,14 [-0,88; +0,84]	<0,0001
ИМТ >+2<+3 SDS, n (%)	75 (59%)		
ИМТ ≥+ 3 SDS, n (%)	52 (41%)		

Для оценки количественного влияния ожирения на метаболические нарушения дети основной группы подразделялись на 2 подгруппы: 1–я подгруппа - ИМТ >+2<+3 SDS; 2-я подгруппа – ИМТ ≥+3 SDS. Для оценки вклада полового созревания дети и подростки основной группы и контрольной группы были разделены по наличию старта полового развития на группы допубертата (Tanner I) и группы со стартом и продвижением пубертата (Tanner II-IV) (рисунок 1).

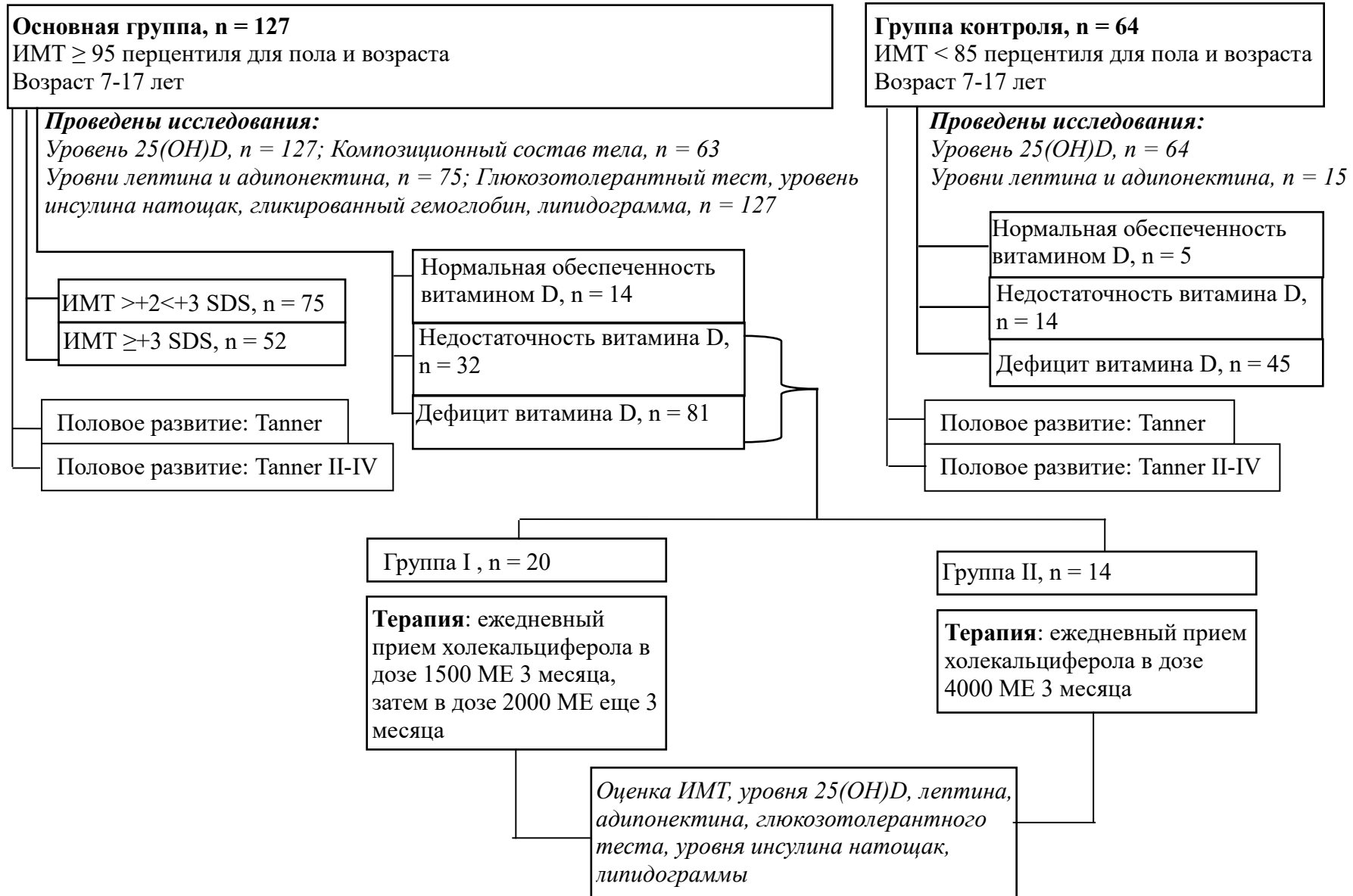


Рисунок 1 – Дизайн исследования

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, сгенерированной в программной системе STATISTICA for Windows (версия 7, StatSoft, Inc.), были сформированы 2 группы в зависимости от схемы коррекции сниженной обеспеченности витамином D. После подписания информированных согласий, состав групп коррекции был следующим:

1) Первая (I) группа состояла из 20 детей и подростков, получавших витамин D (холекальциферол; препарат Аквадетрим (Aquadetrim), Medana Pharma S.A., Польша) в дозе 1500 ЕД/сутки курсом на 3 месяца, затем в дозе 2000 МЕ/сутки курсом еще на 3 мес.

2) Вторая (II) группа состояла из 14 детей и подростков, получавших витамин D (холекальциферол; препарат Аквадетрим (Aquadetrim), Medana Pharma S.A., Польша) в дозе 4000 ЕД/сутки курсом в течение 3 месяцев (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика детей и подростков с ожирением, дефицитом и недостаточностью витамина D, принимавших холекальциферол

Показатель	Группа I, n = 20	Группа II, n = 14	p
Возраст, годы $\pm$ ст. отклонение	13,4 $\pm$ 2,1	13,6 $\pm$ 1,7	0,7
Мужской пол, n (%)	10 (50%)	4(29%)	0,6
Женский пол, n (%)	10 (50%)	10 (71%)	0,3
Медиана ИМТ, кг/м <sup>2</sup> [25 %; 75%]	29,5 [28,1; 34,2]	30,8 [27,8; 31,6]	0,8
Медиана SDS ИМТ [25 %; 75%]	+2,9 [+2,5; +3,1]	+2,4 [+2,2; +2,7]	0,76

Все дети и подростки, вошедшие в основную и контрольную группы, прошли первичный клинический осмотр с оценкой соматического статуса по общим критериям.

**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 ИМТ проведен по формуле [вес (кг)/рост (м<sup>2</sup>)]. ИМТ оценивался по стандартам ВОЗ и федеральным рекомендациям РФ, с оценкой стандартного отклонения SDS [9, 223]. Оценка полового развития проводилась согласно стадиям Tanner: Tanner I – отсутствие вторичных половых признаков, Tanner II–V соответственно последовательные стадии полового развития [136, 137]. 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 [77]. Измерение окружности бедер (ОБ) проводилось устойчивой к растяжению сантиметровой лентой вокруг самой широкой части ягодиц, удерживая ленту параллельно полу, так же согласно рекомендациям ВОЗ [77]. Клиническая оценка наличия абдоминального ожирения проведена путем выявления детей с ОТ более 90 перцентиля для данного пола и возраста [140].

**Оценка композиционного состава** Оценка количества и распределения жировой ткани в организме проводилась 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 (A/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 ИМЖ по формуле (4):

$$\text{ИМЖ} = \frac{\text{ОКЖ (кг)}}{\text{рост (кв.м)}} \quad (4)$$



**Лабораторное обследование** включило оценку обеспеченности витамином D, оценку метаболических параметров, уровня лептина, адипонектина и было проведено в лаборатории 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 курса приема холекальциферола (в группах коррекции I и II) и через 6 месяцев по окончании приема холекальциферола (группа коррекции I). Образцы венозной крови забирали по стандартной методике в пробирки типа Vacutainer (Becton Dickenson, США) и доставляли в лабораторию. Для получения сыворотки кровь оставляли при комнатной температуре на 15 мин, затем пастеровской пипеткой отделяли сгусток от стенок пробирки, центрифугировали 10 мин при 3000 оборотах/мин. и помещали в пластиковые пробирки для микропроб однократного применения 1,5 см<sup>3</sup> (ОАО «Фирма Медполимер», СПб). Получившуюся сыворотку хранили при -40 °С. После размораживания производили определение содержания 25(ОН)D хемилюминесцентным методом с использованием наборов и калибраторов фирмы «Roche Diagnostics» (Германия) на анализаторе Abbott Architect 8000 (США). Оценка результатов осуществлялась в соответствии с рекомендациями Европейского Общества Эндокринологов (2011) [98]: дефицит витамина D - 25(ОН)D менее 20 нг/мл (менее 50 нмоль/л); недостаточность витамина D - 25(ОН)D 20-29 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.

Гликированный гемоглобин (HbA1c) (референсный интервал 4,0–6,0%) определялся в незамороженной цельной крови, собранной в пробирку с антикоагулянтом ЭДТА-К2, на высокоэффективном жидкостном хроматографе Bio Rad d10 (США).

Уровень глюкозы плазмы оценивали глюкоксидазным методом, набором реагентов GLUCL для анализатора Abbott Architect 8000 (референсный интервал 3,89–5,5 ммоль/л). Содержание инсулина в сыворотке крови оценивали иммуноферментным методом, набором реагентов и калибраторов производства

«Roche Diagnostics» ELECSYS Insulin (Германия) для анализатора Cobas e411 (референсный интервал 17,8–173,0 пмоль/л).

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 выше 5,6 ммоль/л; нарушение толерантности к углеводам (НТУ) – при уровне гликемии через 120 мин выше 7,8 ммоль/л. 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 [5].

Содержание общего холестерина (ХС) (референсный интервал 0,00–5,17 ммоль/л), триглицеридов (ТГ) (референсный интервал 0,00–1,69 ммоль/л), липопротеидов высокой (ЛПВП) (референсный интервал 1,04–1,55 ммоль/л) и низкой плотности (ЛПНП) (референсный интервал 2,59–4,11 ммоль/л) исследовано иммуноферментным методом набором реактивов, калибраторов и преципитатов Roche Diagnostics (Германия) для анализатора Cobas Integra 400 (США).

Содержание адипоцитокинов лептина и адипонектина исследовали с помощью ручного планшетного определения иммуноферментным методом набором реактивов Human Adiponectin ELISA, фирмы BioVendor (США).

Полученные данные обрабатывались с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 7, StatSoft, Inc.) и в среде пакета Excel 2016 for Windows. 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 оказывался выше 5% ( $p > 0,05$ ), показатели асимметрии и эксцесса оказывались в диапазоне от -1 до +1, а медиана и среднее значения не отличались друг от друга, то нулевая гипотеза ( $H_0$ ) принималась и распределение выборки оценивалось как нормальное. При несоблюдении указанных условий принималась альтернативная

гипотеза (H1) и распределение в выборке принималось отличным от нормального. Для сравнения распределения качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$  с поправкой Фишера. При сравнении переменных в независимых выборках применялись U-критерий Манна-Уитни, для зависимых выборок использовался критерий Уилкоксона. Связь количественных переменных оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для оценки уровня корреляции использовалась шкала Чеддока.

### **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D**

#### **3.1. Характеристика метаболических параметров и композиционного состава тела детей с ожирением**

На первом этапе исследования нами были изучены клиничко-anamнестические особенности и особенности метаболического статуса в общей выборке пациентов с ожирением.

Все дети и подростки основной группы (n=127 чел.) имели первичное экзогенно-конституциональное ожирение, диагностированное по стандартным рекомендациям ВОЗ и РФ, средний возраст обследованных составил  $12,8 \pm 2,7$  лет. Распределение по полу было сопоставимым: мужской пол 66 человек (52%), женский пол 61 человек (48%). Большинство детей вступили в пубертат и имели стадии полового развития по Tanner II-IV – 98 человек (78%), небольшая часть детей клинически расценена как допубертатная группа - Tanner I – 28 человек (22%).

ИМТ у всех пациентов превышал +2 SDS для возраста и пола. Для изучения количественного влияния ожирения на метаболические нарушения дети были подразделены на 2 подгруппы по тяжести ожирения: 1-я подгруппа - SDS ИМТ  $\geq +2 < +3$ ; 2-я подгруппа – SDS ИМТ  $\geq +3$ . Распределение детей в подгруппах: 1-я подгруппа - SDS ИМТ  $\geq +2 < +3$  – 75 человек (59%), 2-я подгруппа – SDS ИМТ  $\geq +3$  – 52 человека (41%).

В рамках анализа анамнестических параметров собрана информация о ряде параметров семейного и перинатального анамнеза:

- Вес ребенка при рождении более 4000 г
- Вес доношенного ребенка при рождении менее 2500 г
- Наличие ожирение у ребенка с раннего возраста – до трех лет
- Наличие ожирения у родителей
- Сахарный диабет или нарушенная толерантность к глюкозе у одного или обоих родителей
- Отягощенный кардиоваскулярный семейный анамнез (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда)

При анализе наследственного анамнеза получены данные, что ожирение одного из родителей имело место у половины всех обследованных - 50,4%, при этом у 8,6 % из них ожирением страдали оба родителя. Нарушения углеводного обмена, хотя бы у одного из родителей констатированы у 12 % детей с ожирением. Заболевания сердечно-сосудистой системы, представленные фатальными и нефатальными кардиоваскулярными событиями отмечены у 20,5% детей и подростков с ожирением. Абсолютное большинство детей (98%) были рождены доношенными, на сроке гестации 39-40 недель, среди них 5 человек (4%) имели признаки задержки внутриутробного развития (низкую массу для гестационного возраста). Противоположная ситуация - избыточная масса при рождении (более 4 кг) отмечалась также в 6,3% случаев, что не позволило выделить ни один из обсуждаемых факторов в качестве предиктора ожирения. Манифест ожирения в раннем (в течение первых 3 лет жизни) возрасте отмечался у 23% пациентов.

При оценке взаимосвязи тяжести ожирения с перечисленными факторами перинатального анамнеза проведено сравнение в подгруппах SDS ИМТ  $\geq +2 < +3$  и SDS ИМТ  $\geq +3$  и их анализ с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия  $\chi$ -квадрат. Для выяснения вероятности связанных событий вычислено отношение шансов (Odds ratio – OR). По результатам проведенного анализа, к наиболее значимым факторам риска тяжести ожирения могут быть отнесены наличие ожирения у родителей и дебют ожирения в возрасте до 3х лет (OR соответственно 3,3 и 3,7  $p < 0,05$ ), что согласуется с представленными ранее

литературными данными [188]. Сделано заключение о необходимости персонализированных программ превенции ожирения у детей, имеющих вышеуказанные факторы риска (таблица 3).

Таблица 3 – Анамнез детей с разной выраженностью ожирения

Фактор анамнеза	SDS ИМТ $\geq+2<+3$ n=75	SDS ИМТ $\geq+3$ n=52	$\chi^2$	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 ожирение 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					

Определение окружности талии у детей может не быть вполне информативным для подтверждения наличия абдоминального ожирения у детей. Для более детальной характеристики композиционного состава мягких тканей, изучения вклада жировой ткани в общую массу тела, сопоставления ИМТ с ИМЖ и уточнения характера распределения жира в андроидных и гиноидных регионах нами было проведено исследование композиционного состава тела, методом ДРА в группе из 63 детей. Медиана ИМЖ была высокой, составила 12,9 кг/м<sup>2</sup> [10,8 – 14,15] и у большинства обследованных детей превышала 90-ый перцентиль как для европейской, так и для американской популяции (рисунок 2), которые в свою очередь значительно различались между собой. А именно, в региональных перцентильных нормативах ИМЖ 90-й перцентиль британской популяции детей соответствовал 75-ому перцентилю американской популяции, что

свидетельствовало о значимых различиях референсных значений количества жировой ткани в исследованных популяциях детей.

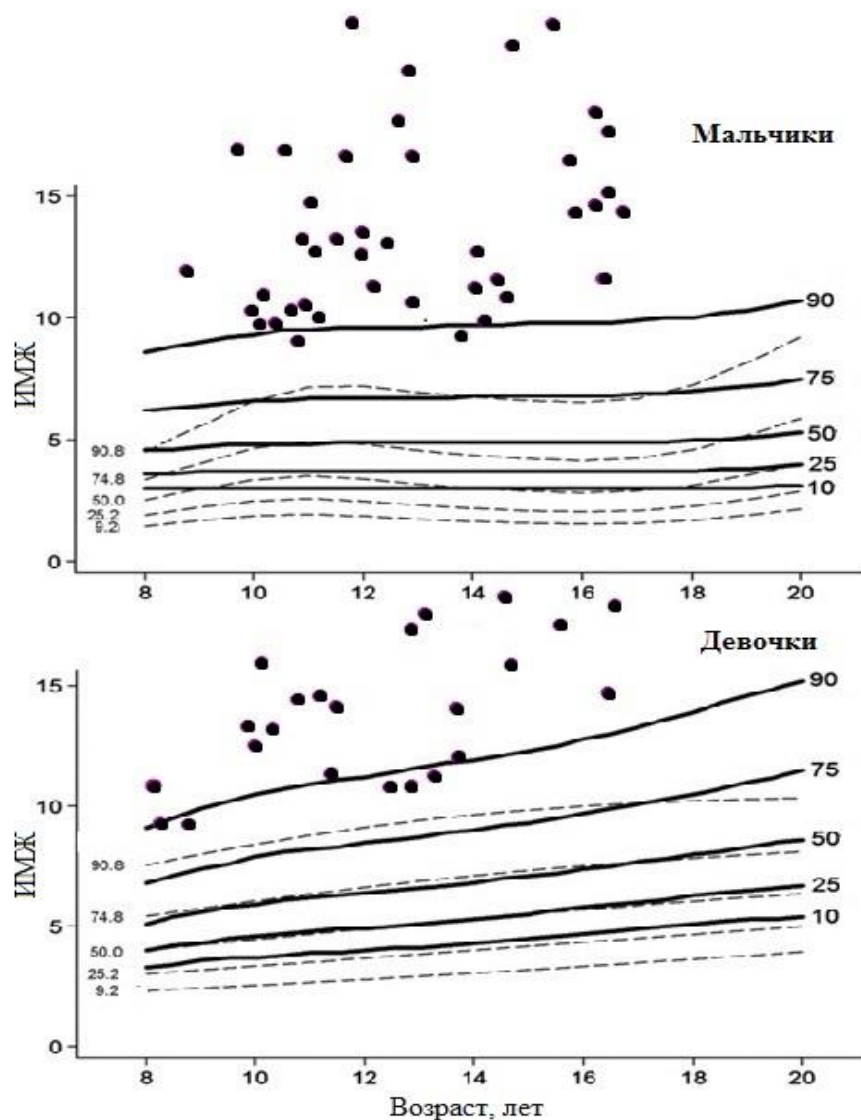


Рисунок 2 – Распределение ИМЖ обследованных детей в сравнительном аспекте с центильными кривыми распределения ИМЖ для детей американской и британской популяций согласно данным Demerathr EW et al., 2013 г [88]

Примечание: — данные США; - - - - - данные Великобритании ● Значения ИМЖ обследованных нами детей и подростков.

В целом, особенностью детского возраста является большее количество жировой ткани, так существующие нормативы ИМЖ для взрослой популяции находятся в диапазоне  $4\text{--}6\text{ кг/м}^2$  для мужчин и  $5,0\text{--}8,9\text{ кг/м}^2$  для женщин [49]. В нашей работе медианы значений ИМЖ среди мальчиков и девочек статистически

не различались и составили 12,6 кг/м<sup>2</sup> [10,2;14,8] у мальчиков и 14,5 кг/м<sup>2</sup> [11,9;18,8] у девочек ( $p = 0,09$ ). Полученные в нашем исследовании результаты также свидетельствовали о значительном вкладе жировой ткани в композиционный состав тела обследованных нами детей и подростков. Выявлена закономерно сильная положительная корреляция между ИМТ и ИМЖ у детей с ожирением ( $r = 0,73$ ,  $p < 0,01$ ), что подтверждает увеличение ИМТ у детей преимущественно счет жировой ткани. Для оценки распределения жира были проанализированы андройдно/гиноидный индекс (A/G) и парциальное количество жира соответствующих локализаций. Корреляционный анализ показал положительную прямую связь между A/G соотношением по данным ДРА с ОТ, измеренной исследователем ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,05$ ) и соотношением ОТ/ОБ ( $r=0,63$ ,  $p<0,05$ ), а также с общим количеством жировой ткани ( $r=0,57$ ,  $p<0,05$ ) и процентным содержанием жира в теле ( $r=0,58$ ,  $p<0,05$ ) (таблица 4).

Таблица 4 – Корреляционный анализ между параметрами ДРА и антропометрии у детей и подростков с ожирением

Параметры, по которым анализируются взаимосвязи		N	Значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R)	p
ИМЖ	ИМТ	63	0,78	<0,05
ИМЖ	SDS ИМТ	63	0,60	<0,05
A/G	ИМТ	63	0,05	>0,05
A%	ИМТ	63	0,39	<0,05
G%	ИМТ	63	0,29	<0,05
Ж%	ИМТ	63	0,49	<0,05
ОКЖ, кг	ИМТ	63	0,88	<0,05
БЖ, г	ИМТ	63	0,59	<0,05
A%	ОТ, см	63	0,22	>0,05
G%	ОБ, см	63	0,28	>0,05
A/G	ОТ/ОБ	63	0,63	<0,05
A/G	ОТ	63	0,33	<0,05

Таким образом, прямыми и непрямыми методами исследования подтверждены данные, свидетельствующие об особенностях локализации жировой ткани у детей — нарастание метаболически неблагоприятной андройдной локализации при нарастании тяжести ожирение (рисунок 3).



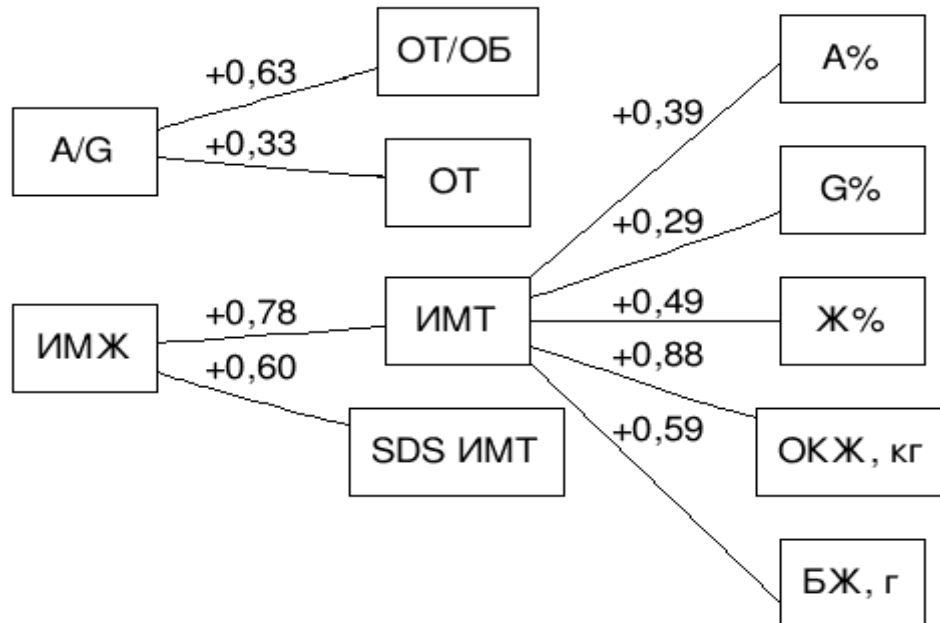


Рисунок 3 - Статистически значимые корреляции между параметрами ДРА и антропометрии у детей и подростков с ожирением

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

Полученные взаимосвязи предполагают возрастание соотношения А/Г за счет увеличения жира андройдной локализации, являющегося предиктором метаболического риска. Сонаправленные изменения количества андройдного жира с окружностью талии, общим количеством жировой ткани свидетельствуют о факте увеличения андройдной локализации жира при прогрессировании ожирения, что, в свою очередь, оказывает негативное влияние на возрастание метаболического риска. Таким образом, прогрессирование ожирения у детей влечет рост риска метаболических расстройств.

Следующим этапом нами были проанализированы некоторые параметры метаболической коморбидности, ассоциированные с ожирением у детей.

При анализе углеводного обмена установлено следующее: случаев СД 2 типа среди первично обследованных пациентов выявлено не было. Нарушения углеводного обмена были представлены нарушенной гликемией натощак (НГТ) и нарушенной толерантностью к глюкозе (НТУ). НГТ было подтверждено в 5,5% (у 7 чел.), НТУ – в 13% (у 17 чел.). Медиана HbA1c составила 5,38 %, [4,25; 6,19] а

значение HbA1c, превышающее референсное (более 6,0), было выявлено у 13 человек (10%). Важное патогенетическое звено нарушений углеводного обмена при ожирении — инсулинорезистентность, которая может сформироваться задолго до манифестации клинических форм нарушений углеводного обмена, крайней степенью выраженности которых является СД 2 типа. Проведенный нами анализ показал, что ИР имели около половины обследованных детей и подростков — 67 человек (53%).

При анализе нарушений липидного обмена было установлено, что наиболее часто встречающимся нарушением среди обследованных нами детей является дислипидемия за счет снижения фракции липопротеидов высокой плотности, она была представлена у 41% детей (52 человека). Гипертриглицеридемия была выявлена у 23% обследованных (29 человек), гиперхолестеринемия — так же у 23% (29 человек), повышение ЛПНП было представлено лишь у небольшого количества детей - у 6% пациентов с ожирением (8 человек).

Целью следующего этапа нашего исследования явилось установление влияния количественных характеристик ожирения на метаболический статус детей и подростков путем сравнения исследуемых параметров в зависимости от выраженности избытка жировой ткани в подгруппах по тяжести ожирения.

Для решения поставленных задач ранее определенные метаболические параметры были сравнены в подгруппах SDS ИМТ  $\geq +2 < +3$  и SDS ИМТ  $\geq +3$ .

Сравнительный анализ нарушений метаболизма углеводов, липидов и наличия инсулинорезистентности в группах детей с разной тяжестью ожирения в целом показал примерно одинаковую представленность указанных нарушений без статистически достоверных различий. НТУ и НГТ встречались с сопоставимой частотой в обеих группах: в группе SDS ИМТ  $\geq +3$  с частотой 15% (8 человек), в группе SDS ИМТ  $\geq +2 < +3$  — 12% (9 человек) ( $p > 0,05$ ). Число пациентов с ИР в обеих подгруппах было значительно представлено, с сопоставимой частотой в этих подгруппах: в подгруппе SDS ИМТ  $\geq +3$  - 60% (31 человек), в подгруппе SDS ИМТ  $\geq +2 < +3$  — 48% (36 человек) ( $p > 0,05$ ). Повышенный уровень HbA1c в подгруппе

SDS ИМТ  $\geq+3$  был представлен у 11,5 % (6 человек), в подгруппе SDS ИМТ  $\geq+2<+3$  - 9% (7 человек) ( $p>0,05$ ).

Сопоставление параметров липидного метаболизма показало, что гиперхолестеринемия встречалась у 23% детей (12 человек) из подгруппы SDS ИМТ  $\geq+3$  и у 22% детей (17 человек) ( $p>0,05$ ) из подгруппы SDS ИМТ  $\geq+2<+3$ . Снижение ЛПВП отмечалось у 40% (21 человек) из подгруппы SDS ИМТ  $\geq+3$  и у 37% (28 человек) ( $p>0,05$ ) детей в подгруппе SDS ИМТ  $\geq+2<+3$ . Повышение ЛПНП было выявлено у 6% (3 человек) из подгруппы SDS ИМТ  $\geq+3$  и у 3% (2 человек) детей в подгруппе SDS ИМТ  $\geq+2<+3$  ( $p>0,05$ ). Гипертриглицеридемию имели 26 % (14 человек) из подгруппы SDS ИМТ  $\geq+3$  и 17% (13 человек) в SDS ИМТ  $\geq+2<+3$  ( $p>0,05$ ) (таблица 5).

Таблица 5 – Сравнительный анализ количества детей и подростков с ожирением и метаболическими нарушениями, в зависимости от выраженности ожирения

Показатель	SDS ИМТ $\geq+2<+3$ n=75 человек	SDS ИМТ $\geq+3$ n=52 человека	$\chi^2$	p
Нарушения углеводного обмена, n (%)	9 (12%)	8 (15%)	0,3	$>0,05$
ИР, n(%)	36 (48%)	31 (60%)	1,66	$>0,05$
Повышение уровня HbA1c $>6\%$ , n (%)	7 (9%)	6 (11,5%)	0,44	$>0,05$
Гиперхолестеринемия, n(%)	17 (22%)	12 (23%)	0,1	$>0,05$
Гипертриглицеридемия, %	13 (17%)	14 (26%)	1,68	$>0,05$
Низкий уровень липопротеидов высокой плотности, %	28 (37%)	21 (40%)	0,12	$>0,05$
Высокий уровень липопротеидов низкой плотности, %	2 (3%)	3 (6%)	0,3	$>0,05$

Таким образом, статистически значимых различий представленности нарушений метаболизма в группах с разной степенью ожирения выявлено не было.

При анализе количественных значений метаболических параметров, характеризующих коморбидность при ожирении у детей и подростков, во взаимосвязи со степенью тяжести ожирения, получены данные о статистически значимом возрастании медианы уровня инсулина натощак при нарастании тяжести

ожирения ( $p=0,02$ ), без явных различий в значениях инсулинорезистентности (таблица 6).

Таблица 6 – Сравнительный анализ взаимосвязи метаболических нарушений у детей и подростков с ожирением в зависимости от выраженности ожирения

Показатель, Медиана [25%;75%]	Основная группа n=127	SD ИМТ $\geq+2<+3$ n=75	SD ИМТ $\geq+3$ 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 натощак, 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
НbA1c, %	5,33 [5,0; 5,6]	5,33 [5,0; 5,64]	5,34 [5,05; 5,58]	0,93
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
Примечание: Сравнительный анализ количественных значений проведен с использованием критерия Манна - Уитни * - уровень статистической значимости $<0,05$				

### 3.2. Характеристика обеспеченности витамином D детей с ожирением

Существующий к настоящему времени ряд исследований, свидетельствующих о связи содержания витамина D в плазме крови с массой тела, количеством жировой ткани, нарушением углеводного, липидного обмена

обусловили следующий этап нашего исследования, направленный на оценку статуса обеспеченности витамином D у детей и подростков с ожирением и его взаимосвязь с метаболическими параметрами.

Уровень обеспеченности витамином D по плазменному уровню 25(OH)D был определен у 127 детей с ожирением, постоянно проживающих в Северо-Западном регионе РФ, медиана уровня составила 16,8 нг/мл и определялась в диапазоне дефицита витамина D. Для выявления вклада факта ожирения в витамин-D-дефицитное состояние было произведено сопоставление данных об обеспеченности витамином D в группе контроля (дети и подростки с SDS ИМТ <+1 по полу и возрасту).

Полученные данные о содержании витамина D в группах ожирения и контроля, свидетельствовали о широком распространении дефицита витамина D среди детей школьного возраста, независимо от массы тела. Так, дети и подростки с ожирением имели медиану 25(OH)D сыворотки равную 16,8 нг/мл, а группа контроля имела медиану 25(OH)D, равную 17,8 нг/мл ( $p>0,05$ ). Ранжирование по степени обеспеченности витамином D внутри группы ожирения и контроля так же было сонаправленным и выявило лишь небольшое количество детей и подростков с нормальной обеспеченностью витамином D, как имеющих ожирение, так и с нормальным показателем ИМТ (рисунок 4).



Рисунок 4 – Обеспеченность витамином D в группах детей с ожирением и нормальной массой тела

Преобладающее количество обследованных детей на территории Северо-Запада РФ имеет дефицит витамина D. Однако в группе детей с дефицитом витамина D и ожирением количественные значения медианы 25(ОН)D были статистически значимо ниже, чем в группе детей с дефицитом витамина D и нормальной массой тела (14,1 нг/мл и 16,4 нг/мл,  $p = 0,0005$ ) (таблица 7).

Таблица 7 – Значения 25(ОН)D в группах с ожирением и нормальной массой тела

Показатель Медиана [25%;75%]	Ожирение, n=127	Нормальная масса тела, n=64	p
25(ОН)D, нг/мл	16,8[12,6; 22,5]	17,8 [15,5; 21,7]	0,23
25(ОН)D < 20 нг/мл	14,1 [11,2; 16,6]	16,4 [14,1; 18,1]*	0,0005
25(ОН)D 20-29 нг/мл	22,7 [21,7; 27,1]	24,1[21,8; 27,0]	0,66
25(ОН)D $\geq$ 30 нг/мл	33,2 [31,8; 36,1]	36,2 [35,6; 39,4]	0,14

Примечание: сравнительный анализ количественных значений проведен с использованием критерия Манна-Уитни; \* - уровень статистической значимости <0.05

Сравнительный анализ взаимосвязей обеспеченности витамином D в основной группе детей и подростков в зависимости от степени выраженности ожирения не показал статистической достоверности - витамин-D-дефицитное состояние, равно как и нормальная обеспеченность этим витамином встречалось одинаково часто, независимо от выраженности ожирения (рисунок 5).

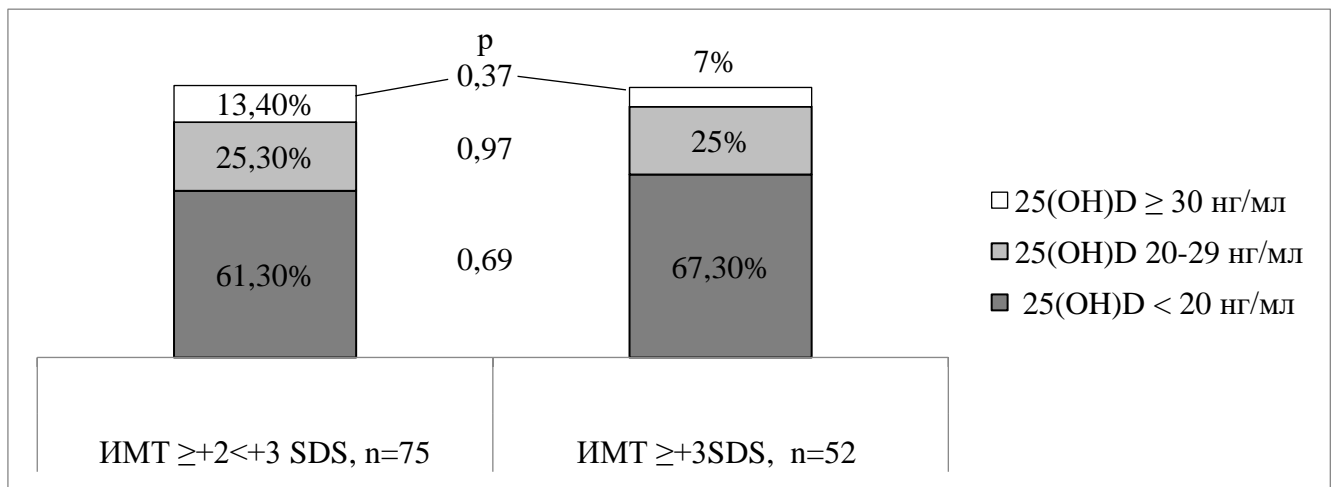


Рисунок 5 – Обеспеченность витамином D в группах детей в группах с различной выраженностью ожирения

Медиана уровня 25(OH)D была сопоставимой при различной степени выраженности ожирения и составила 16,8 нг/мл в группе детей с ИМТ  $\geq+2<+3$  SDS и 16,3 нг/мл в группе детей с более выраженным ожирением ( $p>0,05$ ). В подгруппах с различной обеспеченностью витамином D значения медиан статистически не различались (таблица 8).

Таблица 8 – Значения 25(OH)D в группах с различной выраженностью ожирения

Медиана [25 %; 75%]	ИМТ $\geq+2<+3$ SDS, n=75	ИМТ $\geq+3$ SDS, n=52	p
25(OH)D, нг/мл	16,8 [12,5; 22,6]	16,3 [12,3; 21,8]	0,43
Дефицит 25(OH)D, нг/мл	13,8 [11,2; 16,6]	14,1 [11,2; 16,6]	0,98
Недостаточность 25(OH)D, нг/мл	22,6 [21,4; 27,8]	22,7 [21,8; 25,4]	0,6
Норма 25(OH)D, нг/мл	31,0 [31,8; 38,8]	33,0 [32,0; 35,1]	0,1

Примечание: Сравнительный анализ количественных значений проведен с использованием критерия Манна-Уитни

Следующим этапом проведен анализ взаимосвязей содержания витамина D с различными клиническими и метаболическими характеристиками группы детей.

При анализе содержания витамина D нами не было получено различий по полу. Дефицит витамина D имели 47(51%) мальчиков и 34(54%) девочек с ожирением, недостаточность - 13 (20%) мальчиков и 19(31%) девочек, нормальное содержание витамина D - 6(9%) мальчиков и 8 (13%) девочек ( $p>0,05$ ) (рисунок 6).

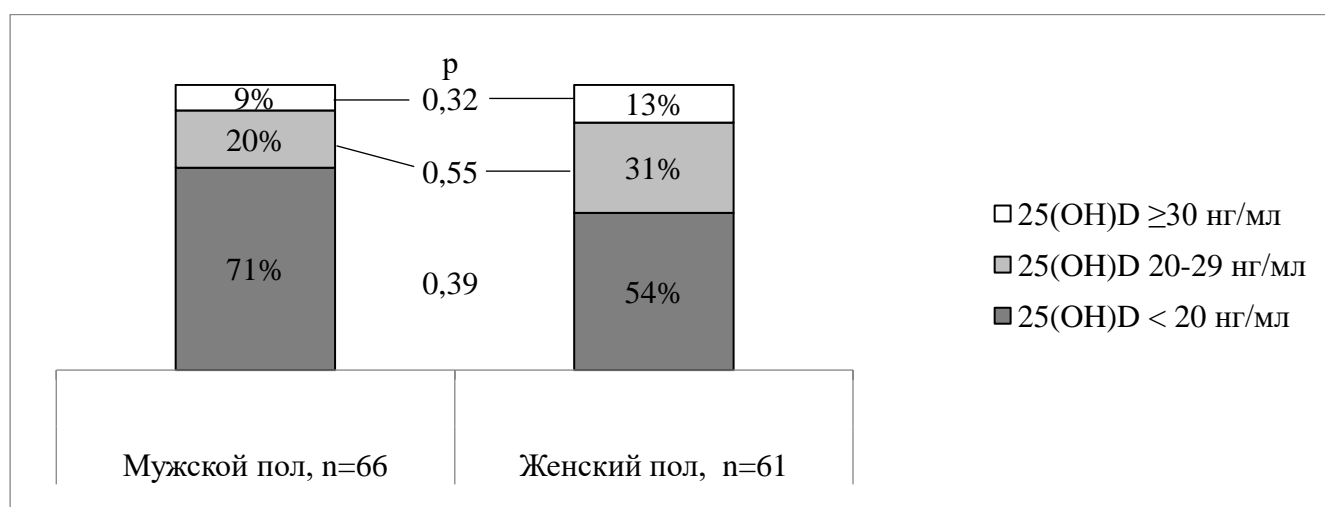


Рисунок 6 – Обеспеченность витамином D у детей с ожирением в зависимости от пола

Количественные значения содержания витамина D в группах с различной обеспеченностью этим витамином у детей с ожирением также статистически не имели различий в зависимости от гендерной принадлежности (таблица 9).

Таблица 9 – Уровень 25(ОН)D у детей с ожирением и разной гендерной принадлежностью

Показатель	Мужской пол n=66	Женский пол n=61	p
25(ОН)D, нг/мл Медиана [25 %; 75%]	16,6 [12,8; 22,1]	17,3 [12,3; 22,7]	0,51
25(ОН)D < 20 нг/мл Медиана [25 %; 75%]	14,8 [11,4; 16,8]	12,6 [10,9; 15,3]	0,17
25(ОН)D 20-29 нг/мл Медиана [25 %; 75%]	24,7 [22,3; 27,2]	22,5 [21,4; 26,9]	0,23
25(ОН)D ≥ 30 нг/мл Медиана [25 %; 75%]	32,1 [31,7; 37,2]	33,1 [31,8; 36,1]	0,6
Примечание: Сравнительный анализ количественных значений проведен с использованием критерия Манна-Уитни			

Что касается содержания витамина D в зависимости от стадии полового развития у детей и подростков с ожирением, то количество детей с различными вариантами обеспеченности данным витамином статистически значимо не различалось в группе детей с допубертатным развитием и группе детей, у которых пубертат стартовал. Так, дефицит 25(ОН)D имели 13 детей (46%) в допубертате и 68 (69%) подростков в пубертате; недостаточность 25(ОН)D была выявлена, соответственно, у 11 детей (39%) и 21 подростка (21%), а нормальная обеспеченность витамином D имела место лишь у 4 (15%) детей и 10 (10%) подростков ( $p > 0,05$ ). Данные представлены на рисунке 7.



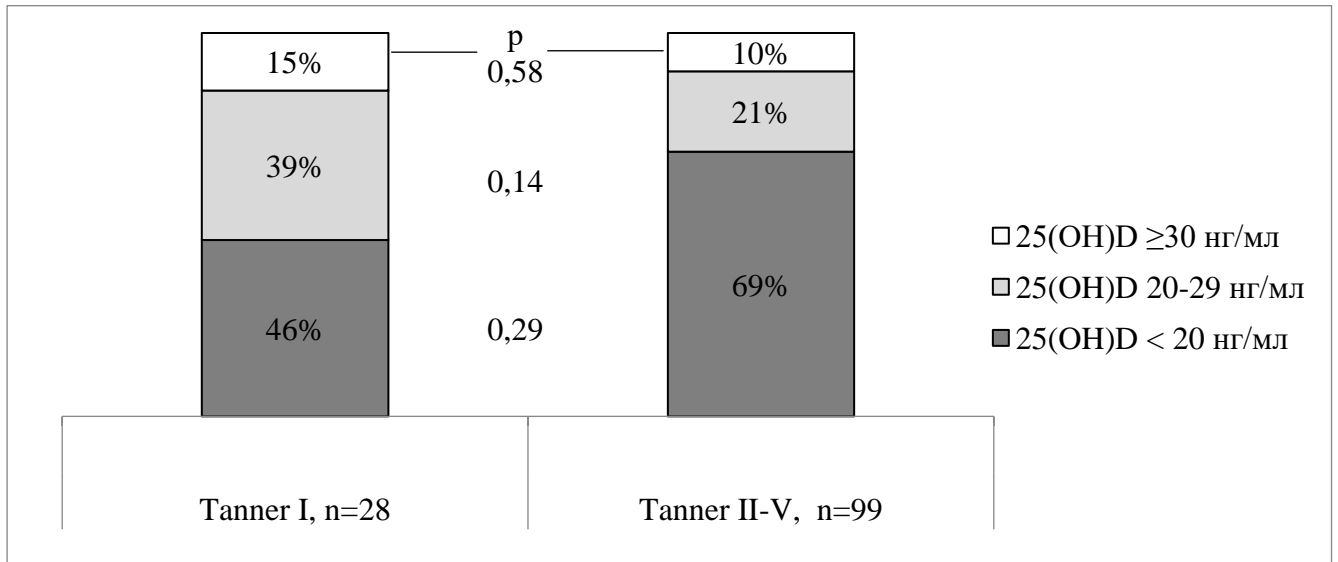


Рисунок 7 – Обеспеченность витамином D у детей с ожирением и разными стадиями полового развития

Несмотря на схожую представленность различных форм обеспеченности витамином D, медиана обеспеченности 25(OH)D статистически значимо была ниже как в общей группе подростков с ожирением и пубертатом (15,8 нг/мл и 21,1 нг/мл,  $p = 0,006$ ), так и в группе подростков с дефицитом витамина D, ожирением и стартом пубертата (13,1 нг/мл и 16,1 нг/мл,  $p = 0,02$ ) (таблица 10).

Таблица 10 – Уровень 25(OH)D у детей с ожирением и различными стадиями полового развития

Показатель Медиана [25 %; 75%]	Tanner I n=28	Tanner II-V n=99	p
25(OH)D, нг/мл	21,1 [16,1; 25,1]	15,8[11,6; 21,8]*	0,006
25(OH)D < 20 нг/мл	16,1[14,2; 17,3]	13,1[10,8; 16,0]*	0,02
25(OH)D 20-29 нг/мл	22,6 [22,0; 25,4]	22,7[21,6; 27,7]	0,83
25(OH)D ≥ 30 нг/мл	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

В группе контроля среди детей и подростков без ожирения нами не было получено статистических различий в значениях медиан 25(OH)D сыворотки в

группах по обеспеченности витамином D в зависимости от старта пубертата (таблица 11).

Таблица 11 - Уровень 25(ОН)D у детей без ожирения с различными стадиями полового развития

Показатель Медиана [25 %; 75%]	Tanner I n=13	Tanner II-V n=51	p
25(ОН)D, нг/мл	21,1 [16,1; 25,1]	17,5[15,2; 20,7]	0,12
25(ОН)D < 20 нг/мл	17,6[10,3; 18,6]	16,3[14,1; 18,1]	0,81
25(ОН)D 20-29 нг/мл	24,7 [21,9; 28,4]	23,4[21,7; 27,0]	0,69
25(ОН)D ≥ 30 нг/мл	36,2[35,6; 39,4]	36,8[32,5; 41,2]	1,0
Примечание: Сравнительный анализ количественных значений проведен с использованием критерия Манна-Уитни сравнительных анализ качественных значений проведен с помощью критерия $\chi^2$ (критерий Фишера с поправкой Йетса); * - уровень статистической значимости <0,05			

Однако, в группе контроля (дети без ожирения) количество детей имевших нормальную обеспеченность витамином D было значимо выше в препубертате, чем в группе подростков со стадиями полового развития II-IV (3(23%) и соответственно 2 (4%),  $p < 0,04$ ), сравнительных анализ качественных значений проведен с помощью критерия Фишера с поправкой Йетса (рисунок 8).

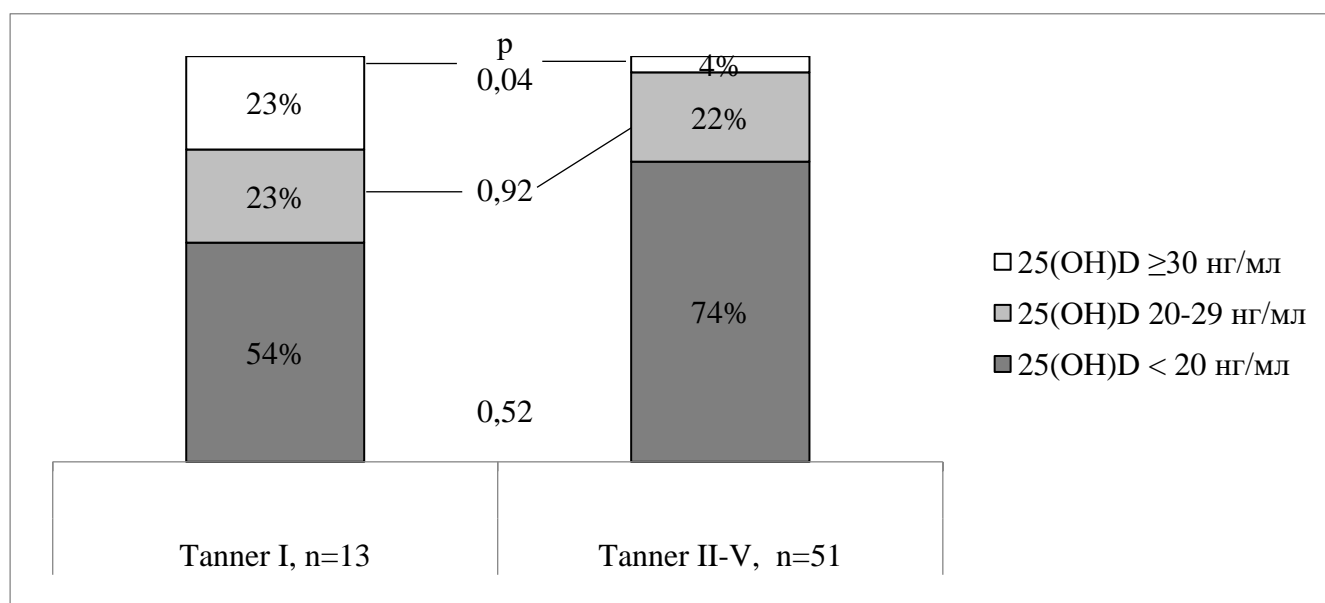


Рисунок 8 – Обеспеченность витамином D детей с подростками с нормальной массой тела и разными стадиями полового развития

Ассоциация обеспеченности витамином D со стадией полового развития, а именно снижение плазменного уровня 25(OH)D при наступлении и продвижении пубертата, также упоминается в ряде зарубежных исследований групп детей независимо от массы тела [42, 138, 184]. В работе Gutiérrez Medina et al. (2014) получены различия в уровнях витамина D при стадии полового развития Tanner II - IV в по отношению к стадии Tanner I в группе детей с ожирением, и не обнаружено различий в уровнях витамина D среди детей и подростков в разных стадиях пубертата, но не имеющих ожирение [96]. В нашем исследовании, именно в группе детей с ожирением и стартом пубертата, были установлены наиболее низкие значения уровня 25(OH)D, а в группе контроля – наименьшее количество детей с нормальной обеспеченностью, что позволяет высказать мнение о том, что пубертат несет дополнительные риски снижения обеспеченности витамином D.

При сравнительном анализе общего количества жировой ткани у детей с ожирением и различной обеспеченностью витамином D, были получены статистически значимые данные о том, что среди всех детей с ожирением, именно в группе дефицита витамина D отмечено наибольшее количество жировой ткани (рисунок 9).

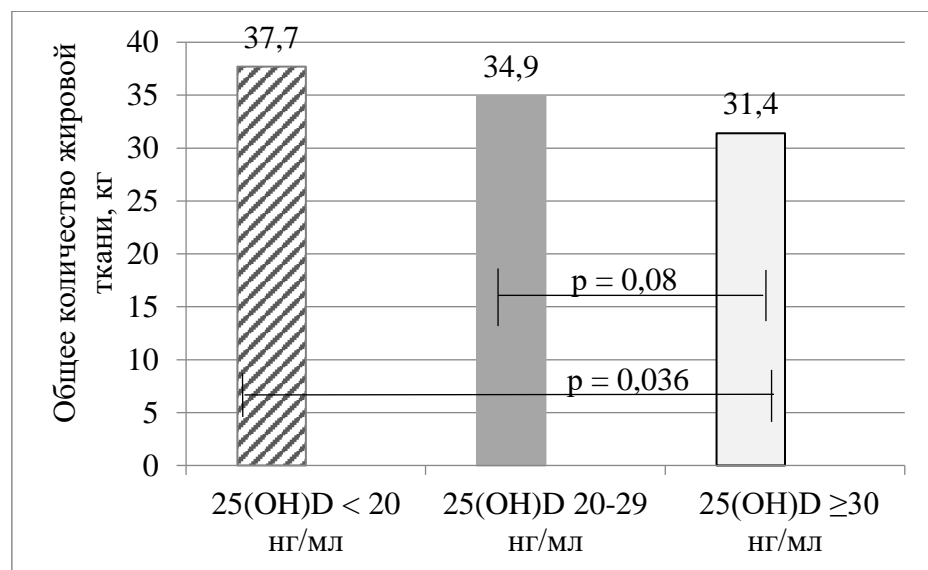


Рисунок 9 – Общее количество жировой ткани у детей с ожирением и различной обеспеченностью витамином D

Примечание: Сравнительный анализ проведен с использованием критерия Манна-Уитни

### 3.3. Изменения параметров метаболизма при ожирении в зависимости от уровня обеспеченности витамином D

На следующем этапе нами была проведен анализ взаимосвязей метаболических параметров у детей с ожирением в зависимости от содержания витамина D. Широкая представленность метаболических нарушений у детей с ожирением различалась по некоторым параметрам со направленно статусу витамина D. Оценивая метаболические параметры у детей с ожирением в зависимости от обеспеченности витамином D, были получены следующие результаты.

В группе детей с дефицитом витамина D повышенные значения HbA1c (более 6%) имели 12% обследованных, 9% в группе детей с недостаточностью, а в группе с нормальным статусом витамина D уровень HbA1c повышен не был, что не имело статистически значимых различий ( $p=0,45$ ).

Наибольшее количество детей, имевших инсулинорезистентность — 63%, были представленных в группе детей с ожирением и дефицитом витамина D. В группах недостаточности и нормальной обеспеченности представленность составила 37,5% и 28% соответственно. При проведении обработки результатов получены статистически достоверные различия по представленности инсулинорезистентности в группах дефицита и нормальной обеспеченности витамином D ( $p=0,03$ ). Самым распространенным нарушением липидного обмена у детей и подростков, обследованных нами, явилось снижение уровня ЛПВП. У детей и подростков с дефицитом витамина D и ожирением данная патология была выявлена почти у каждого второго ребенка — у 43% обследованных. Дети с ожирением и недостатком витамина D также в высоком проценте случаев имели данную метаболическую патологию — в 40,5% случаев, что значимо не различалось с группой дефицита витамина D. Группа с ожирением и нормальной обеспеченностью имела самую низкую представленность данного вида

дислипидемии — у 7% обследованных, что было статистически достоверно ниже, чем у детей с дефицитом и недостаточностью витамина D ( $p=0,04$ ).

Что касается остальных показателей углеводного и липидного обмена, значимых различий в группах по статусу витамина D получено не было. Так нарушения углеводного обмена (включая сахарный диабет 2 типа) отмечались у 18,5% детей с ожирением и дефицитом витамина D и у 6% детей с недостаточностью витамина D, при этом в группе подростков с ожирением и нормальным статусом витамина D нарушений углеводного обмена выявлено не было. Гиперхолестеринемия была выявлена у 30% детей с ожирением и дефицитом витамина, у 12,5% в группе детей с ожирением и недостаточностью витамина D, что более чем в 2 раза ниже по сравнению с предыдущей группой, а у детей с ожирением и нормальной обеспеченностью витамином D имела место всего у 7% обследованных. Повышение уровня ЛПНП в целом было выявлено у относительно небольшого количества детей: у детей с ожирением и дефицитом встречалось в 5% случаев, у детей с недостаточностью витамина D - в 3% случаев и не было представлено в группе с ожирением и нормальным статусом витамина D, не имея существенных различий между группами. Пациенты с ожирением и дефицитом витамина D имели повышенный уровень ТГ в 25% случаев, с ожирением и недостаточностью витамина D в 22%, при этом в группе детей с ожирением и нормальной обеспеченностью витамином D данной патологии выявлено не было.

В целом по результатам этого раздела можно заключить, что основные, ассоциированные с недостаточностью витамина D метаболические расстройства у детей с ожирением касаются, в части углеводного обмена, возрастания инсулинорезистентности и, следовательно, позволяют прогнозировать повышение риска развития сахарного диабета, а дислипидемия со снижением ЛПВП может формировать в данной группе кардиоваскулярный риск более высокий, чем популяционный. Группа детей с ожирением и нормальной обеспеченностью витамином D была количественно немногочисленной, что затрудняет окончательные выводы, однако именно в ней большинство метаболических расстройств отсутствовали полностью (таблица 12).

Таблица 12 – Метаболические нарушения с у детей с ожирением и разным уровнем 25(ОН)D

Показатель	25(ОН)D <20 нг/мл %	25(ОН)D 20-29 нг/мл %	25(ОН)D ≥ 30 нг/мл %	p1	p2
НbA1c > 6%	12	9	0	>0,45	n/a
Инсулинорезистентность	63	37,5	28	<0,03	>0,48
Нарушения углеводного обмена	18,5	6	0	>0,67	n/a
ХС > 5,17 ммоль/л	30	12,5	7	>0,17	>0,19
ЛПВП < 1,03 ммоль/л	43	40,5	7	<0,04	>0,29
ЛПНП > 4,11 ммоль/л	5	3	0	>0,34	n/a
Триглицериды > 1,7 ммоль/л	25	22	0	>0,25	n/a
Примечания: сравнительный анализ значений проведен с использованием критерия $\chi^2$ * - уровень статистической значимости <0,05; n/a – сравнение невозможно; p1 - сравнительный анализ представленности метаболических нарушениях у детей с ожирением между группами с уровнем 25(ОН)D<20 нг/мл и 25(ОН)D ≥ 30 нг/мл; p2 - сравнительный анализ представленности метаболических нарушениях у детей с ожирением между группами с уровнем 25(ОН)D20-29 нг/мл и 25(ОН)D ≥ 30 нг/мл					

Для уточнения направлений связей выявленных ранее ассоциаций был проведен корреляционный анализ метаболических параметров и уровнем обеспеченности витамином D. Полученные данные подтверждали выявленную ранее взаимосвязь между уровнем 25(ОН)D в крови и количественным показателем инсулинорезистентности — индексом НОМА-IR, а именно с повышенным индексом НОМА-IR ассоциировано снижение обеспеченности витамином D (таблица 13).

Таблица 13 – Корреляционный анализ метаболических параметров и уровня 25(ОН)D

Исследуемые параметры	n	Значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R) при анализе связи уровня 25(ОН)D с метаболическими параметрами в группе детей с ожирением
Глюкоза точка 0 мин, ммоль/л	127	-0,065
Глюкоза точка 120 мин, ммоль/л	127	-0,6*

## Продолжение таблицы 13

Исследуемые параметры	n	Значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R) при анализе связи уровня 25(ОН)D с метаболическими параметрами в группе детей с ожирением
Уровень инсулина натощак, пмоль/л	127	0,001
Индекс НОМА	127	0,29*
Гликированный гемоглобин, %	127	-0,066
Общий холестерин, ммоль/л	127	-0,085
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	127	0,071
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	127	-0,047
Триглицериды, ммоль/л	127	-0,052
* - уровень статистической значимости < 0,05		

При оценке количественных показателей, характеризующих ряд метаболические нарушений у детей с ожирением, нами были получены следующие результаты. Уровень глюкозы натощак у детей с дефицитом 25(ОН)D составил 4,95 ммоль/л, что статистически не отличалась от показателей, выявленных у детей с недостаточностью и нормальной обеспеченностью 25(ОН)D. Уровень глюкозы, стимулированный в ходе глюкозотолерантного теста у детей с дефицитом 25(ОН)D составил 6,12 ммоль/л, а у детей с нормальной обеспеченностью витамином D, этот показатель был статистически достоверно ниже и составлял 5,15 ммоль/л ( $p=0,02$ ). Уровень инсулина натощак, как и показатель НОМА-IR, также имели статистически значимые различия в группе детей с ожирением и дефицитом 25(ОН)D в противовес группе детей с ожирением и нормальной обеспеченностью 25(ОН)D (таблица 14).

Таблица 14 – Сравнительный анализ метаболических параметров у детей с ожирением в зависимости от содержания витамина D

Показатель	25(ОН)D < 20 нг/мл	25(ОН)D 20-29 нг/мл	25(ОН)D $\geq$ 30 нг/мл	p1	p2
Глюкоза 0', ммоль/л Медиана [25 %; 75%]	4,95 [4,58; 5,3]	4,88 [4,54; 5,17]	4,68 [4,55; 5,02]	0,15	0,42

Продолжение таблицы 14

Показатель	25(ОН)D < 20 нг/мл	25(ОН)D 20-29 нг/мл	25(ОН)D ≥ 30 нг/мл	p1	p2
Глюкоза 120', ммоль/л Медиана [25 %; 75%]	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 Медиана [25 %; 75%]	127,05 [92,28; 173]	91,1 [79,85; 191,95]	82,15 * [72,5; 121,45]	0,0089	0,17
Индекс НОМА Медиана [25 %; 75%]	3,95 [2,99; 5,12]	2,9 [2,07; 4,86]	2,65* [1,9; 4,0]	0,0099	0,35
HbA1c, % Медиана [25 %; 75%]	5,37 [5,12; 5,7]	5,17 [4,99; 5,48]	5,34 [5,17; 5,44]	0,26	0,8
ОХ, ммоль/л Медиана [25 %; 75%]	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 Медиана [25 %; 75%]	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 Медиана [25 %; 75%]	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 Медиана [25 %; 75%]	1,11 [0,91; 1,71]	1,17 [0,88; 1,58]	0,95* [0,79; 1,08]	0,042	0,095

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

Уровень инсулина натощак в группе детей дефицитом витамина D составил 127,05 ммоль/л, а в группе детей с ожирением и уровнем 25(ОН)D ≥ 30 нг/мл - 82,15 ммоль/л (p=0,0089). Индекс НОМА-IR у детей с ожирением и дефицитом витамина 25(ОН)D составлял 3,95 против 2,65 в группе детей с ожирением и нормальной обеспеченностью 25(ОН)D (p=0,0099).

При сравнении групп детей с недостаточностью и нормальной обеспеченностью витамином D достоверные различия в данных показателях не были выявлены. HbA1c составил 5,37%, 5,17%, 5,34% соответственно в группах детей с ожирением и дефицитом, недостаточностью и нормальной обеспеченностью 25(ОН)D и не имел статистически значимых различий. Уровни ХС и его фракций не имели достоверных различий между группами по обеспеченности 25(ОН)D. Статистически значимые различия были выявлены при сравнении медиан уровня ТГ у детей с ожирением и дефицитом витамина D по



сравнению с детьми с ожирением и нормальной обеспеченностью 25(OH)D (1,11 ммоль/л против 0,95 ммоль/л,  $p=0,042$ ) (Таблица 14).

При проведении сравнительного анализа в группе детей с допубертатом, метаболические параметры у детей с ожирением и различной обеспеченностью витамином D достоверно не различались (таблица 15).

Таблица 15 – Сравнительный анализ метаболических параметров у детей с ожирением и допубертатным развитием в зависимости от содержания витамина D

Показатель	25(OH)D < 20 нг/мл	25(OH)D 20-29 нг/мл	25(OH)D ≥ 30 нг/мл	p1	p2
Глюкоза 0', ммоль/л Медиана [25 %; 75%]	4,96 [4,8; 5,11]	4,87 [4,51; 5,46]	4,69 [4,39; 4,91]	0,53	0,44
Глюкоза 120', ммоль/л Медиана [25 %; 75%]	5,77 [5,36; 7,26]	5,58 [5,11; 6,99]	5,15 [4,77; 6,00]	0,61	0,59
Инсулин, пмоль/л Медиана [25 %; 75%]	107,4 [91,6; 129,9]	82,4 [58,6; 91,1]	67,9 [54,4; 81,8]	0,09	0,08
Индекс НОМА Медиана [25 %; 75%]	3,3 [2,7; 4,0]	2,51 [1,74; 3,1]	1,9 [1,9; 2,4]	0,54	0,13
HbA1c, % Медиана [25 %; 75%]	5,39 [5,78; 5,56]	5,10 [54,96; 5,39]	5,30 [5,20; 5,40]	0,48	0,78
ОХ, ммоль/л Медиана [25 %; 75%]	5,19 [4,56; 5,34]	4,56 [4,14; 4,71]	4,37 [4,16; 4,75]	0,21	0,07
ЛПВП, ммоль/л Медиана [25 %; 75%]	1,14 [0,98; 1,35]	1,20 [0,96; 1,37]	1,32 [1,21; 1,35]	0,70	0,70
ЛПНП, ммоль/л Медиана [25 %; 75%]	3,15 [2,73; 3,40]	2,77 [2,33; 3,06]	2,60 [2,39; 3,39]	0,22	0,16
ТГ, ммоль/л Медиана [25 %; 75%]	1,32 [0,83; 1,85]	0,94 [0,87; 1,33]	0,84 [0,71 – 1,04]	0,33	0,31
Примечание: Сравнительный анализ количественных значений проведен с использованием критерия Манна - Уитни					
p1 - сравнительный анализ метаболических показателей у детей с ожирением между группами с уровнем 25(OH)D<20 нг/мл и 25(OH)D ≥ 30 нг/мл					
p2 - сравнительный анализ метаболических показателей у детей с ожирением между группами с уровнем 25(OH)D20-29 нг/мл и 25(OH)D ≥ 30 нг/мл					

В свою очередь, у подростков с наступившим пубертатом, ожирением и дефицитом 25(OH)D медиана уровня глюкозы в ходе проведения глюкозотолерантного теста составила 6,12 ммоль/л, являясь статистически достоверно более высоким показателем, чем у подростков с ожирением и

нормальной обеспеченностью витамином D, у которых данный параметр составлял 5,37 ммоль/л ( $p=0,029$ ). Другие значения метаболических показателей между группами по обеспеченности витамином D достоверно не различались (таблица 16).

Таблица 16 – Сравнительный анализ метаболических параметров у подростков с ожирением и пубертатом в зависимости от содержания витамина D

Показатель	25(OH)D < 20 нг/мл	25(OH)D 20-29 нг/мл	25(OH)D ≥ 30 нг/мл	p1	p2
Глюкоза 0', ммоль/л Медиана [25 %; 75%]	4,87 [4,57; 5,33]	4,88 [4,57; 5,14]	4,67 [4,54; 5,11]	0,48	0,58
Глюкоза 120', ммоль/л Медиана [25 %; 75%]	6,12 [5,36; 7,26]	5,45 [4,69; 6,33]	5,37 [4,62; 6,06]	0,029*	0,06
Инсулин, пмоль/л Медиана [25 %; 75%]	133,0 [5; 178]	115,6 [84,40; 193,90]	99,8 [68,0; 136,7]	0,41	0,23
Индекс НОМА Медиана [25 %; 75%]	4,18 [3,15; 5,30]	2,9 [2,40; 5,80]	2,86 [1,88; 4,6]	0,19	0,12
HbA1c, % Медиана [25 %; 75%]	5,37 [5,17; 5,71]	5,18 [5,05; 5,55]	5,38 [5,17; 5,46]	0,42	0,35
ОХ, ммоль/л Медиана [25 %; 75%]	4,55 [3,85; 5,34]	4,64 [3,96; 5,1]	3,94 [3,65; 4,80]	0,62	0,48
ЛПВП, ммоль/л Медиана [25 %; 75%]	1,02 [0,87; 1,22]	1,04 [0,88; 1,22]	1,15 [1,11; 1,17]	0,36	0,5
ЛПНП, ммоль/л Медиана [25 %; 75%]	2,68 [2,13; 3,34]	2,52 [2,22; 2,98]	2,51 [2,01; 3,12]	0,71	0,70
ТГ, ммоль/л Медиана [25 %; 75%]	1,10 [0,91; 1,65]	1,35 [0,96; 1,73]	1,0 [0,78 – 1,09]	0,38	0,30
Примечание: Сравнительный анализ количественных значений проведен с использованием критерия Манна-Уитни p1 - сравнительный анализ метаболических показателей у детей с ожирением между группами с уровнем 25(OH)D<20 нг/мл и 25(OH)D ≥ 30 нг/мл p2 - сравнительный анализ метаболических показателей у детей с ожирением между группами с уровнем 25(OH)D20-29 нг/мл и 25(OH)D ≥ 30 нг/мл * - уровень статистической значимости <0,05					

Анализируя полученные в данном подразделе результаты, можно сделать заключение о том, что старт полового развития у подростков с ожирением и дефицитом витамина D является независимым фактором, неблагоприятно влияющим на метаболический статус, а именно на повышение уровня стимулированной глюкозы. В целом, можно предполагать, дефицит витамина D, у

детей с ожирением приводит к повышению уровня инсулина натощак, усилению инсулинорезистентности, повышению уровня стимулированной глюкозы и к частному варианту дислипидемии – повышению уровня триглицеридов. Данные метаболические нарушения у детей с ожирением и дефицитом витамина D находят подтверждение так же в работах других исследователей, так по данным Reuman M. (2014 г) и Kelly A. (2011 г) снижение 25(OH)D приводит к повышению индекса инсулинорезистентности и уровня инсулина натощак [54, 208]. Что касается атерогенных липидных нарушений, то результаты большей части исследований в детской популяции в целом, свидетельствуют о взаимосвязях липидного профиля и дефицита 25(OH)D, однако варианты дислипидемии различные. По данным Rusconi R.E. и соавторов (2015 г) в группе детей с ожирением уровнем 25(OH)D < 20 нг/мл имеет негативная взаимосвязь с уровнем общего холестерина [212]. В другом крупном пролонгированном в течение 2 лет и опубликованном в 2018 г исследовании Censani M. и соавторов представлены данные о том, что у 60 из 178 обследованных детей и подростков с ожирением и уровнем 25(OH)D < 20 нг/мл достоверно выше уровень ЛПНП, ТГ, соотношения ТГ/ЛПВП, соотношения ХС/ЛПВП [207]. В работах Sriram S. et al. (2016 г) и Iqbal A. et al. (2017 г) представлены схожие данные об ассоциации дефицита витамина D у детей с ожирением и снижением фракции ЛПВП [176, 205].

### **3.4. Оценка профиля адипоцитокинов у детей с ожирением в зависимости от уровня обеспеченности витамином D**

Активно обсуждаемыми являются взаимосвязи содержания витамина D и уровней адипоцитокинов, их взаимовлияние на метаболизм жировой ткани, параметры углеводного обмена (инсулинорезистентность) и липидного обмена (уровни атерогенных липопротеидов) [19, 42]. Получаемые в ходе исследований

результаты не всегда сонаправлены, что определяет научный интерес и актуальность продолжения изучения данных аспектов. В связи этими данными, на следующем этапе, мы проанализировали уровни лептина и адипонектина у детей основной и контрольной группы (таблица 17).

Таблица 17 – Содержание лептина и адипонектина у детей с/без ожирения

Показатель Медиана, [25%;75%]	Дети с ожирением, n = 85	Дети без ожирения, n = 15	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			

При анализе содержания лептина в группе детей и подростков с ожирением по сравнению с контрольной группой, получены данные, о кратно более высоких значениях уровня этого адипоцитокина у детей и подростков с ожирением. Медиана уровня лептина у детей с ожирением составила 51,6 нг/мл и была более чем десятикратно выше, чем медиана уровня лептина в контрольной группе (p=0,001). Однако уровень адипонектина в нашем исследовании статистически не различался, как в группе детей и подростков с ожирением, так и в группе детей с нормальной массой тела (5,9 мкг/мл и 6,3 мкг/мл соответственно, p=0,3).

На следующем этапе мы проанализировали вклад выраженности ожирения на уровень адипоцитокинов (таблица 18).

Таблица 18 – Лептин и адипонектин у детей с различной выраженностью ожирения

Показатель Медиана [25%;75%]	ИМТ $\geq +2$ -<+3 SDS, n=53	ИМТ $\geq +3$ SDS, n=32	p
Адипонектин, мкг/мл	6,0 [4,89 ;8,39]	5,54 [4,88; 9,35]	0,6
Лептин, нг/мл	46,95 [27,91; 56,13]	76,47 [53,36; 96,81]*	0,001
Примечание: Сравнительный анализ количественных значений проведен с использованием критерия Манна-Уитни; * - уровень статистической значимости <0,05			

Получены ожидаемые данные о том, что уровень лептина достоверно возрастает в группе детей и подростков с более выраженным ожирением в сравнении с детьми с ИМТ до +3 SDS (46,95 нг/мл и 76,47 нг/мл соответственно,  $p=0,001$ ). Что касается адипонектина — значение его при разной степени выраженности ожирения существенно не менялось и, в нашем исследовании, медиана составила 6,0 мкг/мл в группе детей с ожирением и ИМТ  $\geq+2<+3$  SDS и 5,54 мкг/мл в группе детей с ИМТ свыше +3 SDS ( $p=0,6$ ).

Корреляционный анализ исследуемых адипоцитокинов с параметрами жировой ткани выполнялся в группах детей с ожирением разной степени. Согласно представленным в таблице 12 данным, уровень лептина был прямо ассоциирован с ИМЖ во всех подгруппах по тяжести ожирения, однако именно в группе детей с более выраженным ожирением и ИМТ  $\geq+3$  SDS лептин имел прямую связь с количеством наиболее метаболически неблагоприятной андройдной жировой ткани ( $R=+0,69$ ;  $p<0,05$ ) по сравнению с группой детей с ИМТ  $\geq+2<+3$  SDS (таблица 19).

Таблица 19 –Корреляционный анализ параметров ДРА и лептина у детей с ожирением

Исследуемые показатели	Значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R)		
	при анализе уровня лептина в группе детей с ожирением	при анализе уровня лептина в группе детей с ИМТ $\geq+2<+3$ SDS	при анализе уровня лептина в группе детей с ИМТ $\geq+3$ SDS
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	+0,46*	0,21	+0,35*
SDS ИМТ	+0,51*	+0,41*	+0,32
ИМЖ, кг/м <sup>2</sup>	+0,53*	+0,41*	+0,52*
A/G	-0,14	+0,14	-0,35
A%	+0,51*	+0,26	+0,69*
G%	+0,35*	-0,1	+0,60*
Ж%	+0,44*	0,08	+0,70*
ОКЖ, кг	+0,51*	+0,44*	+0,38
БЖ, г	0,07	0,22	0,07

Примечания (обозначения параметров композиционного состава тела): ИМЖ — индекс массы жира, кг/м<sup>2</sup>; A/G — соотношение жира андройдной и гиноидной локализации; A% - процентное содержание жира андройдной локализации; G% - процентное содержание жира гиноидной локализации; Ж% - процентное содержание общей жировой ткани; ОКЖ — общее содержание жира, кг; БЖ — масса тканей и органов без жира; \* - уровень статистической значимости  $p < 0,05$

При корреляционном анализе содержания адипонектина с параметрами композиционного состава тела, получены данные о том, что в группе детей с менее тяжелым ожирением и  $\text{ИМТ} \geq +2 < +3$  SD уровень этого протекторного в отношении метаболических расстройств адипоцитокина был обратно ассоциирован с большим весом безжировой ткани ( $R = -0,44$ ,  $p < 0,05$ ) и преобладанием гиноидной жировой ткани ( $R = 0,42$ ,  $p < 0,05$ ). Однако в группе детей с более тяжелым ожирением данные взаимосвязи не прослеживались, что позволило высказать предположение об утрате протекторной взаимосвязи при нарастании тяжести ожирения (таблица 20).

Таблица 20 – Корреляционный анализ параметров ДРА и адипонектина у детей с ожирением

Исследуемые параметры	Значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R)		
	при анализе уровня адипонектина в группе детей с ожирением	при анализе уровня адипонектина в группе детей с $\text{ИМТ} \geq +2 < +3$ SDS	при анализе уровня адипонектина в группе детей с $\text{ИМТ} \geq +3$ SDS
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	-0,2	-0,11	-0,28
SD ИМТ	-0,4	-0,14	-0,08
ИМЖ, кг/м <sup>2</sup>	-0,05	-0,09	+0,03
A/G	-0,31	-0,61*	+0,17
A%	+0,15	+0,05	+0,3
G%	+0,28	+0,42*	+0,14
Ж%	+0,22	+0,21	+0,16
ОКЖ, кг	-0,21	-0,36	-0,08
БЖ, г	-0,40*	-0,44*	-0,3

Примечания (обозначения параметров композиционного состава тела): ИМЖ — индекс массы жира, кг/м<sup>2</sup>; A/G — соотношение жира андройдной и гиноидной локализации; A% - процентное содержание жира андройдной локализации; G% - процентное содержание жира гиноидной локализации; Ж% - процентное содержание общей жировой ткани; ОКЖ — общее содержание жира; БЖ — масса тканей и органов без жира  
\* - уровень статистической значимости  $p < 0,05$

На следующем этапе мы проанализировали вклад наличия старта пубертата у детей с ожирением на уровень адипоцитокинов и метаболические параметры, что явилось целесообразным учитывая указания о их взаимосвязях со стадиями полового развития. По данным Петерковой В.А. и соавторов (2011 г), а так же

других научных наблюдений, наиболее высокий уровень адипонектина отмечается у детей в препубертате, а снижение уровня адипонектина особенно выражено при наличии инсулинорезистентности [42, 138]. Однако, некоторые крупные исследования, например, работа 2009 г под руководством Brufani C. et al., в которую было включено 228 девочек и 291 мальчиков, не показали значимых различий в уровнях лептина и адипонектина во время полового созревания [186]. Среди обследованных нами пациентов с ожирением и допубертатом медиана уровня адипонектина составила 7,71 мкг/мл, со стартом полового развития – 5,74 мкг/мл, а медиана уровня лептина 47,54 нг/мл и 51,84 нг/мл соответственно, что не имело статистически значимых различий во взаимосвязи со стартом пубертата (таблица 21).

Таблица 21 – Содержание лептина и адипонектина у детей с ожирением и различными стадиями полового развития

Показатель Медиана [25%;75%]	Tanner I n=18	Tanner II-V n=67	p
Адипонектин, мкг/мл	7,71 [5,17 ;10,25]	5,74 [4,58; 7,98 ]	0,13
Лептин, нг/мл	47,54 [32,21; 70,34]	52,84 [40,26; 75,68]	0,43
Примечание: Сравнительный анализ количественных значений проведен с использованием критерия Манна-Уитни			

Что касается метаболических параметров, то медиана уровня лептина у детей ожирением и нарушенной гликемией натощак составила 74,57 нг/мл [55,66; 79,57], а в группе детей с ожирением нормальной гликемией натощак 51,21 [31,90;71,55] ( $p>0,05$ ). При выявлении нарушенной толерантности к глюкозе медиана лептина у детей с ожирением составила 53,97 нг/мл [26,0;71,95], без нарушения толерантности к глюкозе – 51,16 нг/мл [36,47;74,03]( $p>0,05$ ). При выявлении инсулинорезистентности по данным НОМА-IR уровень лептина у детей с ожирением составил 55,90 нг/мл [41,05;77,50], а без инсулинорезистентности – 47,83 нг/мл [31,05;68,62] ( $p>0,05$ ). Из метаболических параметров, характеризующих углеводный обмен, лишь повышение уровня HbA1c было

статистически значимо ассоциировано с уровнем лептина у детей с ожирением, так, медиана лептина в группе детей с HbA1c более 6,0% составила 74,57 нг/мл [71,21;96,38], а в группе детей с ожирением и HbA1c менее 6% - 49,11 нг/мл [31,90;75,69] ( $p=0,04$ ). Липидные нарушения у детей и подростков с ожирением, по нашим данными, не были ассоциированы с уровнем лептина. Так медиана лептина при гиперхолестеринемии составила 71,55 нг/мл [64,95;94,31], а у детей с ожирением и референсными значениями холестерина медиана лептина – 50,91 нг/мл [31,55;70,86] ( $p>0,05$ ). При снижении уровня ЛПВП медиана лептина составила 51,12 нг/мл [31,90;77,59], а при целевых значениях ЛПВП медиана лептина составила 51,55 нг/мл [27,91;71,55] ( $p>0,05$ ). Медиана уровня лептина при дислипидемии за счет повышения ЛПНП составила 82,2 нг/мл [59,15; 104,05], а у детей с референсными значениями ЛПНП медиана лептина была измерена как 50,7 нг/мл [30,90;71,38] ( $p>0,05$ ). Медиана лептина при гипертриглицеридемии составила 59,14 нг/мл [33,97;82,76], а у детей с ожирением и нормальным содержанием триглицеридов медиана лептина – 49,46 нг/мл [31,90;71,90] ( $p>0,05$ ). Данные представлены на рисунке 10.

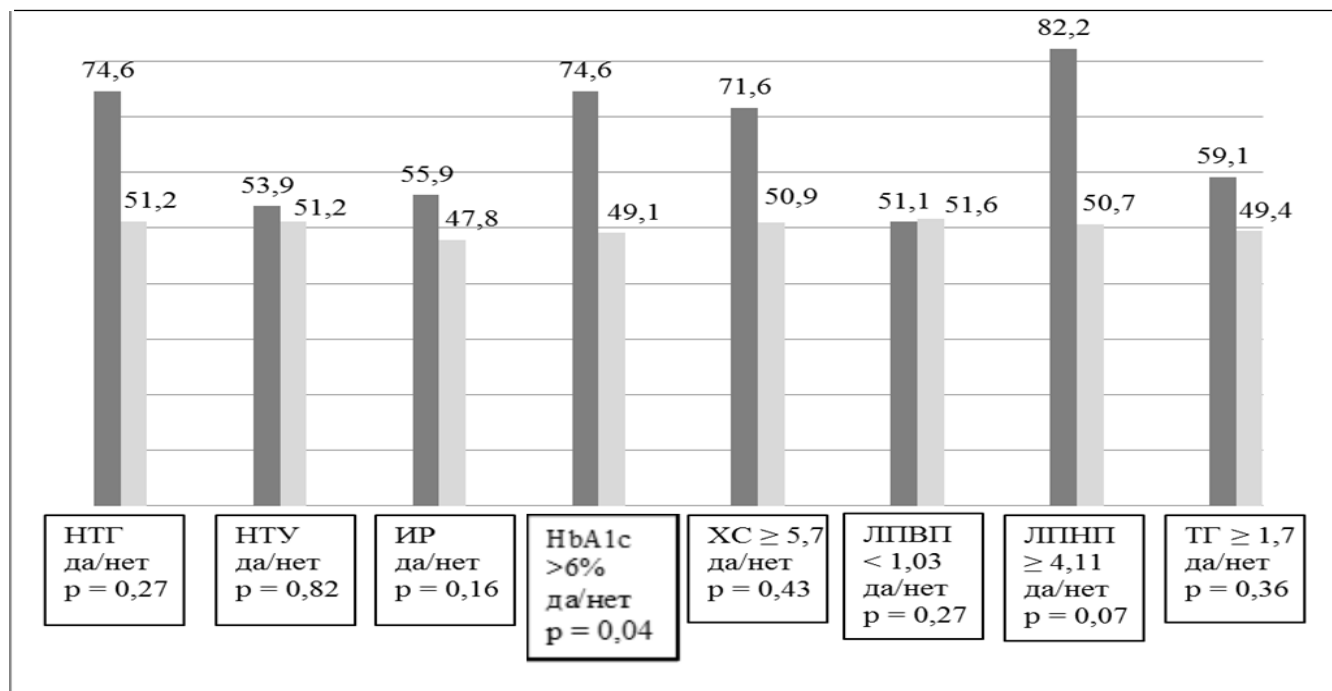


Рисунок 10 - Сравнительный анализ содержания лептина у детей с ожирением при различных формах метаболических нарушений



Принимая во внимание полученные ранее данные о более высоком содержании лептина в группе детей с ИМТ  $\geq +3$  SDS, мы провели сравнительный анализ содержания лептина при метаболических нарушениях (таблица 22).

Таблица 22 – Содержание лептина у детей с различной выраженностью ожирения и коморбидности

Показатель	Лептин в группе детей с ИМТ $\geq +2 < +3$ SDS		Лептин в группе детей с ИМТ $\geq +3$ SDS		p1	p2
	Да (n)	Значение [min; max]	Да (n)	Значение [min; max]		
НГТ	Да (n=3)	71,5 [39,77;77,50]	81,55 [81,55; 81,55]	да (n=1)	0,14	0,18
	нет (n=49)	46,75 [26,39; 55,90]	76,46 [51,55; 98,10]	нет (n=30)		
НТУ	да (n=7)	31,21 [23,46; 67,34]	72,76 [52,76; 87,58]	да (n=4)	0,73	0,67
	нет (n=45)	46,95 [31,17;55,90]	80,00 [49,31;98,10]	нет (n=27)		
НОМА $\geq 3,2$	да (n=27)	48,33 [31,13;60,17]	78,27 [54,09;93,70]	да (n=20)	0,34	0,9
	нет (n=25)	46,75 [26,39;51,21]	76,38 [32,21;103,60]	нет (n=11)		
HbA1c $\geq 6\%$	Да (n=2)	74,57 [71,55;77,59]	93,27 [71,38;115,17]	да (n=2)	0,029	0,44
	нет (n=38)	42,72* [26,39;52,59]	80,77 [48,66;97,34]	нет (n=24)		
ХС $\geq 5,7$ ммоль/л	да (n=6)	51,54 [46,75;66,29]	94,31 [92,93;109,48]	да (n=5)	0,36	0,33
	нет (n=46)	44,31 [31,13;55,90]	73,88 [49,31;96,38]	нет(n=26)		
ЛПВП $< 1,03$ ммоль/л	да (n=20)	48,18 [31,17;58,53]	92,93 [31,21;103,62]	да (n=11)	0,036	0,57
	нет (n=26)	44,31* [26,11;55,90]	80,0 [54,2;98,10]	нет (n=13)		
ЛПНП $\geq 4,11$ ммоль/л	Да (n=1)	46,75 [46,75;46,75]	92,93 [71,55;115,17]	да (n=3)	0,42	0,14
	нет (n=45)	46,95 [26,30;51,13]	78,19 [45,77;98,10]	нет (n=22)		
ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л	Да (n=7)	52,59 [24,49;75,69]	70,94 [54,7;87,94]	да (n=8)	0,49	0,44
	нет (n=43)	45,31 [26,39;53,10]	80,0 [49,31;10,62]	нет (n=23)		

Примечания: сравнительный анализ количественных значений проведен с использованием критерия Манна-Уитни; \* - уровень статистической значимости  $< 0,05$ ; p1 - сравнительный анализ содержания лептина при метаболических нарушениях в группе с ИМТ  $\geq +2 < +3$  SDS; p2 – сравнительный анализ содержания лептина при метаболических нарушениях в группе с ИМТ  $\geq +3$  SDS

Согласно полученным данным, в группе детей и подростков с более тяжелым ожирением содержание лептина статистически значимо не различалось при выявлении коморбидных метаболических нарушений, однако, в группе детей с менее тяжелым ожирением и ИМТ  $\geq +2 < +3$  SDS, уровень лептина был значимо выше при выявлении низкого уровня антиатерогенных фракций холестерина (ЛПВП) (48,18 нг/мл и 44,31 нг/мл,  $p < 0,05$ ), а так же при выявлении повышенного уровня гликированного гемоглобина (74,57 нг/мл и 42,72 нг/мл,  $p < 0,05$ ) (Таблица 22).

При анализе вклада пубертата в содержание лептина у детей с ожирением и различными метаболическими нарушениями получены следующие данные. Среди детей с ожирением и допубертатом не было выявлено случаев нарушенной толерантности к глюкозе, повышения HbA1c, гиперхолестеринемии и дислипидемии за счет повышения ЛПНП. НГТ была отмечена у 1 ребенка с ожирением и допубертатом и уровень лептина в этом случае составил 81,55 нг/мл, у детей с ожирением и нормальной гликемией натощак уровень лептина имел значение 45,77 нг/мл ( $p > 0.05$ ). При наличии ИР, уровень лептина у детей с допубертатом составил 59,14 нг/мл, у детей с ожирением и нормальной чувствительностью к инсулину уровень лептина составил 40,36 нг/мл ( $p > 0.05$ ). Уровень лептина при дислипидемии за счет снижения ЛПВП у детей без старта полового развития составил 40,36 нг/мл, в отсутствии данной дислипидемии уровень лептина имел значение 45,77 нг/мл ( $p > 0.05$ ). При наличии гипертриглицеридемии у детей с ожирением и допубертатом медиана уровня лептина составила 64,74 нг/мл, у детей с нормальным уровнем триглицеридов - 41,74 нг/мл ( $p > 0.05$ ). У подростков, вступивших в пубертат, были представлены все варианты метаболические нарушений, обследование на которые было проведено в рамках нашей работы. Статистически значимым было различие в уровне лептина при выявлении повышенного уровня гликированного гемоглобина (51,38 и 74,57 нг/мл,  $p < 0.05$ ). Уровень лептина у подростков с нарушенной гликемией натощак составил 71,55 нг/мл, без данных нарушений – 52,84 нг/мл ( $p > 0.05$ ) (таблица 23).

Таблица 23 – Содержание лептина у детей с различной выраженностью ожирения и разными стадиями пубертата

Показатель Медиана [25%;75%]	Лептин (нг/мл) в группе детей с ожирением и допубертатом, n=18		Лептин (нг/мл) в группе детей с ожирением и Tanner II – IV, n=67		p1	p2
Нарушенная гликемия натощак	да (n=1)	81,55 [81,55;81,55]	71,55 [39,77; 77,59]	да (n=3)	0,9	0,62
	нет (n=17)	43,7 [31,55; 64,70]	52,84 [40,26; 75,69]	нет (n=64)		
Нарушенная толерантность к глюкозе	да (n=0)	0	57,07 [31,21; 71,55]	да (n=11)	n/a	0,89
	нет (n=18)	45,77 [32,21; 70,34]	52,59 [40,26; 76,55]	нет (n=56)		
ИР (НОМА $\geq 3,2$ )	да (n=5)	59,14 [45,77; 81,55]	55,90 [42,13; 76,55]	да (n=43)	0,39	0,28
	нет (n=13)	40,36 [31,55; 60,52]	49,11 [29,56; 68,62]	нет (n=24)		
HbA1c $\geq 6$	да (n=0)	0	74,57 [71,46; 96,38]	да (n=5)	n/a	0,04
	нет (n=18)	41,74 [32,21; 76,38]	51,38 * [35,83; 73,62]	нет (n=62)		
ХС $\geq 5,7$ ммоль/л	да (n=0)	0	71,55 [46,95; 94,31]	да (n=12)	n/a	0,07
	нет (n=18)	45,77 [32,21; 70,34]	51,72 [31,90; 71,38]	нет (n=55)		
ЛПВП $< 1,03$ ммоль/л	да (n=7)	40,36 [33,97; 50,70]	53,97 [31,21; 91,26]	да (n=32)	0,84	0,48
	нет (n=11)	45,77 [26,39; 81,55]	51,90 [42,13; 67,34]	нет (n=35)		
ЛПНП $\geq 4,11$ ммоль/л	да (n=0)	0	82,24 [59,15; 104,05]	да (n=8)	n/a	0,08
	нет (n=18)	41,74 [30,90; 76,38]	51,55 [31,13; 71,38]	нет (n=59)		
ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л	да (n=4)	64,74 [46,55; 86,46]	54,83 [24,49; 82,76]	да (n=13)	0,17	0,81
	нет (n=14)	41,74 [30,90; 50,70]	51,38 [40,01; 73,96]	нет (n=54)		

Примечания: сравнительный анализ количественных значений проведен с использованием критерия Манна-Уитни; \* - уровень статистической значимости  $<0,05$ ; n/a - сравнение невозможно; p1 - сравнительный анализ содержания лептина с метаболическими параметрами в группе с детей допубертатом; p2 – сравнительный анализ содержания лептина с метаболическими параметрами в группе подростков со стадиями пубертата Tanner II-IV

Содержание лептина при нарушении толерантности к глюкозе у подростков и без нее значимо не различалось (57,07 и 52,59 нг/мл,  $p>0,05$ ). Наличие

инсулинорезистентности не вносило вклад в содержание лептина у подростков с ожирением (55,9 и 49,11 нг/мл,  $p>0,05$ ). Уровни лептина при гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и дислипидемиях у подростков с ожирением статистически значимо не различались.

Корреляционный анализ показал: уровень лептина среди детей с ожирением положительно ассоциирован с уровнями инсулина натощак ( $R=0,34$ ,  $p<0,05$ ) и индексом инсулинорезистентности НОМА-IR ( $R=0,23$ ,  $p<0,05$ ). Однако при корреляционном анализе в подгруппах по тяжести ожирения данной взаимосвязи выявлено не было (таблица 24).

Таблица 24 – Корреляционный анализ между уровнем лептина и метаболическими параметрами в группе детей с разной выраженностью ожирения

Исследуемые параметры	Значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R) при анализе уровня лептина в основной группе детей с ожирением	Значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R) при анализе уровня лептина в группе детей с ожирением и ИМТ $\geq+2$ - $<+3$ SD	Значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R) при анализе уровня лептина в группе детей с ожирением и ИМТ $\geq+3$ SD
Глюкоза 0', ммоль/л	+0,03	+0,077	-0,11
Глюкоза 120', ммоль/л	+0,17	+0,09	+0,24
Инсулин, пмоль/л	+0,34*	+0,25	+0,26
Индекс НОМА	+0,23*	+0,22	+0,09
HbA1c, %	+0,06	+0,06	-0,004
ОХ, ммоль/л	+0,06	+0,02	+0,2
ЛПВП, ммоль/л	-0,04	-0,13	+0,03
ЛПНП, ммоль/л	-0,06	-0,21	-0,008
ТГ, ммоль/л	+0,21	+0,18	+0,10
* - уровень статистической значимости $<0,05$			

При поиске фактора, за счет которого в общей группе детей с ожирением имелись ассоциации лептина с уровнем инсулина и индексом НОМА, был проведен корреляционный анализ. Получены данные о том, что у детей без старта полового развития уровень лептина не был ассоциирован с метаболическими нарушениями, а у подростков - лептин имел прямую взаимосвязь с ранее выявленными факторами

– уровнем инсулина натощак ( $R=0,37$ ,  $p<0.05$ ) и значением индекса НОМА ( $R=0,26$ ,  $p<0.05$ ). Данные представлены в Таблице 25.

Таблица 25 – Корреляционный анализ лептина и метаболических параметров у детей с ожирением и разными стадиями пубертата

Исследуемые параметры	Значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R) при анализе уровня лептина в группе детей без старта полового развития	Значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R) при анализе уровня лептина в группе подростков с стадиями полового развития Tanner II-IV
Глюкоза 0', ммоль/л	0,36	-0,05
Глюкоза 120', ммоль/л	0,32	0,12
Инсулин, пмоль/л	0,39	0,37*
Индекс НОМА	0,34	0,26*
НbA1c, %	-0,18	0,08
ОХ, ммоль/л	0,18	0,07
ЛПВП, ммоль/л	-0,28	-0,02
ЛПНП, ммоль/л	-0,05	-0,04
ТГ, ммоль/л	0,59*	0,16
* - уровень статистической значимости $<0,05$		

Таким образом, подводя итог по метаболическим ассоциациям лептина, можно заключить, что в нашем исследовании этот адипоцитокин у детей и подростков с ожирением был преимущественно взаимосвязан с обменом углеводов, а именно с повышением уровня НbA1c, наличием ИР и повышением уровня инсулина натощак; данные взаимосвязи имели место, в основном, среди подростков вступивших в пубертат.

Что касается взаимосвязи содержания адипонектина и метаболических нарушений, то, в исследовании было установлено, что медиана уровня адипонектина у детей ожирением и НГТ составила 5,61 мкг/мл [5,16; 5,84], а у группе детей с ожирением нормальной гликемией натощак 5,8 мкг/мл [4,70;8,51] ( $p>0,05$ ). При выявлении НГУ медиана адипонектина у детей с ожирением составила 5,29 мкг/мл [3,64;6,0], без НГУ – 5,97 мкг/мл [4,91;8,41] ( $p>0,05$ ). При выявлении ИР по данным НОМА-IR уровень адипонектина у детей с ожирением

составил 5,69 мкг/мл [4,38;8,18], а без ИР – 5,96 мкг/мл [5,17;8,66] ( $p>0,05$ ). При повышении уровня  $\text{HbA1c}$  более 6% медиана адипонектина составила 5,10 мкг/мл [4,07;5,71], а в группе детей с ожирением и  $\text{HbA1c}$  менее 6% - 5,64 мкг/мл [4,19;8,41] ( $p>0,05$ ). Липидные нарушения у детей и подростков с ожирением, по нашим данными, так же не были ассоциированы с уровнем адипонектина. Так медиана адипонектина при нормальном значении ХС сыворотки составила 5,60 мкг/мл [4,65;8,16], а у детей с ожирением и гиперхолестеринемией - 6,20 мкг/мл [4,47;10,0] ( $p>0,05$ ). При снижении уровня ЛПВП медиана адипонектина 5,35 мкг/мл [4,19;6,6], а при целевых значениях ЛПВП - 6,20 мкг/мл [5,40;8,66] ( $p>0,05$ ). Уровень адипонектина при дислипидемии за счет повышения ЛПНП 5,61 мкг/мл [4,62; 5,90], а у детей с референсными значениями ЛПНП - 5,97 мкг/мл [4,71;8,35] ( $p>0,05$ ). Медиана адипонектина при гипертриглицеридемии 5,90 мкг/мл [4,65;8,01], а у детей с ожирением и нормальным содержанием триглицеридов – 5,62 мкг/мл [4,81;8,50] ( $p>0,05$ ) (рисунок 11).

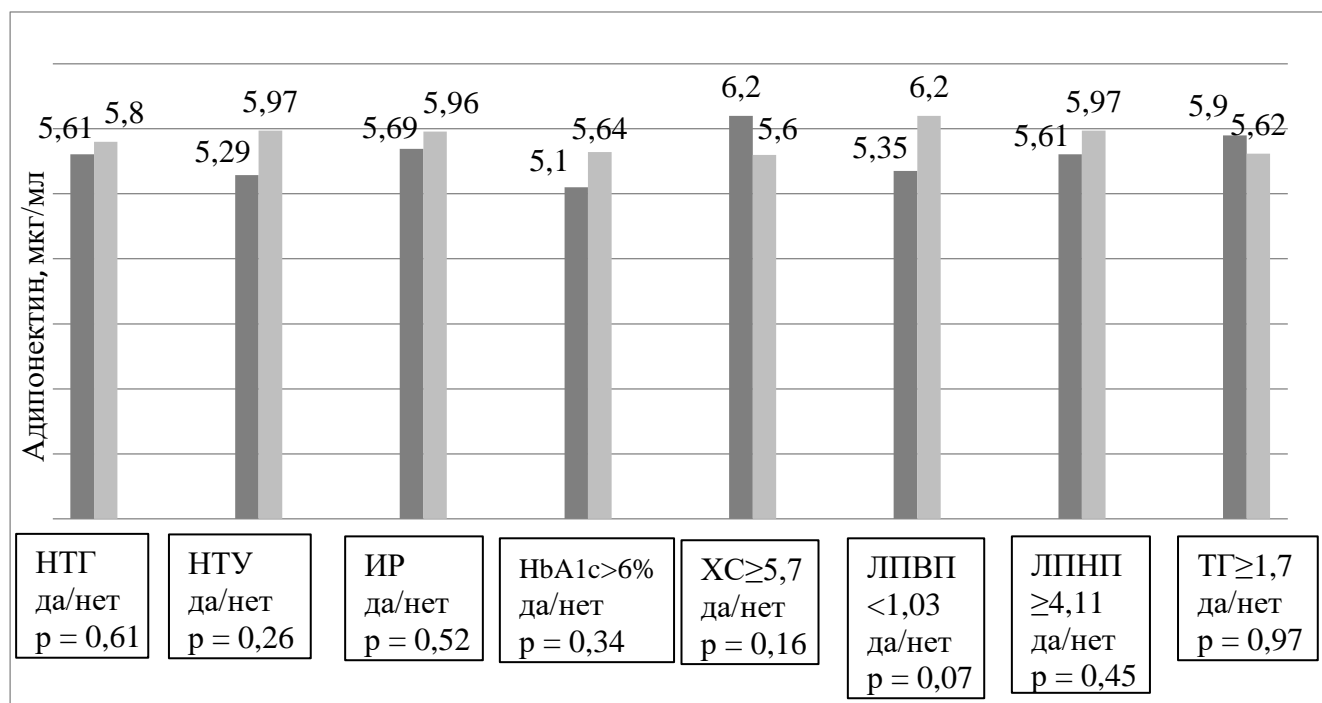


Рисунок 11 – Сравнительный анализ содержания адипонектина у детей с ожирением при различных метаболических нарушениях

При анализе вклада старта полового созревания в содержание адипонектина у детей с ожирением и различными метаболическими нарушениями получены следующие данные. Так же, как при сравнительном анализе содержания лептина, среди детей с ожирением и допубертатом не было выявлено случаев НТУ, повышения HbA1c, гиперхолестеринемии и дислипидемии за счет повышения ЛПНП. НГТ была отмечена у 1 ребенка с ожирением и допубертатом и уровень адипонектина в этом случае соответствовал 5,54 мкг/мл, а в группе детей с ожирением и нормальной гликемией натощак уровень адипонектина имел значение 7,71 мкг/мл ( $p=0,9$ ). При наличии ИР, уровень адипонектина у детей с допубертатом составил 5,14 мкг/мл, у детей с ожирением и нормальной чувствительностью к инсулину уровень адипонектина составил 7,71 мкг/мл ( $p=0,46$ ). Уровень адипонектина при дислипидемии за счет снижения ЛПВП у детей без старта полового развития составил 6,15 мкг/мл, в отсутствии данной дислипидемии уровень адипонектина имел значение 8,67 мкг/мл ( $p=0,31$ ) (таблица 26).

Таблица 26 – Содержание адипонектина у детей с ожирением при метаболических нарушениях и разных стадиях пубертата

Показатель	Адипонектин (мкг/мл) в группе детей с ожирением и допубертатом, n=18 Медиана [25%;75%]		Адипонектин (мкг/мл) в группе детей с ожирением и Tanner II – IV, n=67 Медиана [25%;75%]		p1	p2
Нарушенная гликемия натощак	да (n=1)	5,54 [5,54; 5,54]	5,69 [4,78; 6,0]	да (n=3)	0,9	0,73
	нет (n=17)	7,71 [5,07; 10,7]	5,72 [4,28; 8,05]	нет (n=64)		
Нарушенная толерантность к глюкозе	да (n=0)	0	5,29 [3,64; 6,00]	да (n=10)	n/a	0,30
	нет (n=18)	7,13 [5,17; 9,13]	5,96 [4,85; 8,01]	нет (n=57)		
ИР (НОМА $\geq 3,2$ )	да (n=5)	5,54 [4,26; 8,67]	5,74 [4,48; 8,14]	да (n=40)	0,46	0,90
	нет (n=13)	7,71 [5,17; 10,1]	5,64 [4,19; 6,67]	нет (n=27)		
HbA1c $\geq 6\%$	да (n=0)	0	5,10 [4,07; 5,71]	да (n=4)	n/a	0,42
	нет (n=18)	7,13 [5,17; 10,25]	5,61 [3,85; 8,01]	нет (n=63)		

Продолжение таблицы 26

Показатель	Адипонектин (мкг/мл) в группе детей с ожирением и допубертатом, n=18		Адипонектин (мкг/мл) в группе детей с ожирением и Tanner II – IV, n=67		p1	p2
	Медиана [25%;75%]		Медиана [25%;75%]			
ХС $\geq$ 5,7 ммоль/л	да (n=0)	0	6,20 [5,47; 10,00]	да (n=11)	n/a	0,08
	нет (n=18)	7,17 [5,13; 9,99]	5,59 [4,00; 7,72]	нет (n=56)		
ЛПВП < 1,03 ммоль/л	да (n=6)	6,15 [4,65; 9,20]	5,35 [3,83; 6,12]	да (n=24)	0,31	0,11
	нет (n=12)	8,67 [5,54; 10,25]	5,99 [5,15; 8,09]	нет (n=43)		
ЛПНП $\geq$ 4,11 ммоль/л	да (n=0)	0	5,61 [4,62; 5,90]	да (n=4)	n/a	0,57
	нет (n=18)	8,30 [5,17; 10,25]	5,64 [4,38; 7,95]	нет (n=63)		
ТГ $\geq$ 1,7 ммоль/л	да (n=4)	5,10 [4,45; 8,97]	6,1 [5,14; 8,01]	да (n=10)	0,42	0,62
	нет (n=14)	8,3 [5,17; 9,99]	5,51 [4,19; 8,10]	нет (n=57)		

Примечания: сравнительный анализ количественных значений проведен с использованием критерия Манна-Уитни  
\* - уровень статистической значимости <0,05  
n/a - сравнение невозможно  
p1 - сравнительный анализ содержания адипонектина с метаболическими параметрами в группе детей с допубертатом  
p2 – сравнительный анализ содержания адипонектина с метаболическими параметрами в группе подростков со стадиями пубертата Tanner II-IV

При проведении корреляционного анализа взаимосвязей адипонектина с метаболическими параметрам, мы получили данные, о том, что уровень адипонектина прямо ассоциирован с уровнем ЛПВП, что согласуется с его антиатерогенной ролью в метаболизме. С другой стороны, адипонектин имеет обратную взаимосвязь с уровнем глюкозы натощак, что является протекторным влиянием на гомеостаз глюкозы и указано ранее в исследованиях [166, 167, 168]. Различия в уровне адипонектина у детей с началом прогрессирования пубертата и его взаимосвязи с метаболическими параметрами, обсужденные ранее, так же были выявлены в ходе нашего исследования. Так, дети до начала полового созревания имели достоверные прямые ассоциации уровня адипонектина со значением



глюкозы крови натощак и уровнем ЛПВП, и обратную ассоциацию с уровнем ТГ. В свою очередь, подростки со стартом полового развития не имели указанных выше ассоциаций, а уровень общего ХС в данной группе имел прямую взаимосвязь с содержанием адипонектина (таблица 27).

Таблица 27 – Корреляционный анализ уровня адипонектина и метаболических параметров у детей с ожирением и разными стадиями пубертата

Исследуемые параметры	Значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R) при анализе уровня адипонектина в группе детей с ожирением	Значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R) при анализе уровня адипонектина в группе детей без старта полового развития	Значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R) при анализе уровня адипонектина в группе подростков с стадиями полового развития Tanner II-IV
Глюкоза 0', ммоль/л	-0,22*	-0,58*	-0,11
Глюкоза 120', ммоль/л	-0,07	0,06	-0,08
Инсулин, пмоль/л	-0,17	-0,34	-0,10
Индекс НОМА-IR	-0,11	-0,33	-0,03
HbA1c, %	-0,09	-0,17	-0,10
ОХ, ммоль/л	0,28*	0,14	0,30*
ЛПВП, ммоль/л	0,27*	0,53*	0,17
ЛПНП, ммоль/л	0,16	0,24	0,10
ТГ, ммоль/л	-0,13	-0,52*	-0,01
* - уровень статистической значимости <0,05			

На следующем этапе нашего исследования мы провели сравнительный анализ ассоциаций адипоцитокинов с содержанием 25(OH)D сыворотки у детей и подростков с ожирением. Согласно полученным результатам, в группе детей с ожирением и нормальной обеспеченностью витамином D уровень лептина сыворотки был статистически значимо ниже, чем у детей с дефицитом и недостаточностью витамина D ( $p=0,048$ ). Уровень адипонектина в нашем исследовании статически значимо не различался в зависимости от статуса витамина D ( $p=0,35$ ) (таблица 28).

Таблица 28 – Содержание лептина и адипонектина у детей с ожирением в зависимости от обеспеченности витамином D

Показатель Медиана [25%;75%]	25(ОН)D < 30 нг/мл n=80	25(ОН)D ≥ 30 нг/мл n=5	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			

Взаимосвязи цитокинов (в том числе и адипоцитокинов) и содержания витамина D в популяции детей и подростков являются дискуссионным вопросом и для современной науки. Экспрессия рецепторов к витамину D и генов 1 $\alpha$ -гидроксилазы в адипоцитах обуславливают их ассоциации, однако характер взаимосвязей не всегда очевиден и иногда противоречив [149, 216]. Так, ряд исследований свидетельствовал об значимых ассоциациях адипонектина с уровнем 25(ОН)D [154, 190, 193, 210].

Уровень лептина значимо не различался в группе детей с ожирением и сниженной обеспеченностью витамином D при различных метаболических нарушениях. Так, в группе детей с ожирением и 25(ОН)D < 30 нг/мл содержание лептина при НГТ и с нормальной гликемией натощак составило 74,67 нг/мл и 52,2 нг/мл (p=0,47); при нарушении толерантности к глюкозе и в отсутствии отклонений уровня глюкозы на 120 минуте ОГТТ составил 53,97 нг/мл и 52,59 нг/мл (p=0,68); при наличии инсулинорезистентности и без нее – 56,01 нг/мл и 49,11 нг/мл соответственно (p=0,32). Содержание лептина при повышении HbA1c выше 6% и при нормальном уровне HbA1c составляло соответственно 74,51 нг/мл и 51,21 нг/мл (p=0,47). В группе детей с ожирением и нормальной обеспеченностью витамином D метаболические нарушения были представлены только ИР, причем уровень лептина не имел значимых различий как при наличии, так и при отсутствии ИР (48,33 нг/мл и 26,20 нг/мл, p= 0,32) (таблица 29).

Таблица 29 – Содержание лептина у детей с ожирением при метаболических нарушениях и разной обеспеченностью витамином D

Показатель Медиана [25%;75%]	Лептин (нг/мл) в группе детей с ожирением и уровнем 25(ОН)D < 30 нг/мл, n=80		Лептин (нг/мл) в группе детей с ожирением и 25(ОН)D $\geq$ 30 нг/мл n=5		p1	p2
НГТ	да (n=4)	74,67 [55,66; 79,67]	0	Да (n=0)	0,47	n/a
	нет (n=76)	52,2 [33,97; 75,69]	26,3 [26,10; 48,33]	Нет (n=5)		
НТУ	да (n=11)	53,97 [26,0; 71,55]	0	Да (n=0)	0,68	n/a
	нет (n=69)	52,59 [39,76; 76,55]	26,3 [26,10; 48,33]	Нет (n=5)		
ИР (НОМА $\geq$ 3,2)	да (n=46)	56,01 [41,05; 77,49]	48,33 [48,33; 48,33]	Да (n=1)	0,32	0,90
	нет (n=34)	49,11 [32,05; 70,08]	26,2 [25,70;37,80]	Нет (n=4)		
HbA1c $\geq$ 6%	да (n=4)	74,57 [71,46; 96,38]	0	да (n=0)	0,47	n/a
	нет (n=76)	51,21 [32,21; 76,28]	26,30 [25,31; 48,33]	Нет (n=5)		
ХС $\geq$ 5,7 ммоль/л	да (n=11)	71,55 [46,95; 94,31]	0	Да (n=0)	0,07	n/a
	нет (n=69)	51,55 [32,21; 71,55]	26,3 [26,10; 48,33]	Нет (n=5)		
ЛПВП < 1,03 ммоль/л	да (n=31)	52,12 [31,90; 71,59]	0	Да (n=0)	0,82	n/a
	нет (n=31)	53,10 [41,05; 75,69]	26,3 [26,10; 48,33]	Нет (n=5)		
ЛПНП $\geq$ 4,11 ммоль/л	да (n=4)	82,24 [59,15; 104,05]	0	Да (n=0)	0,08	n/a
	нет (n=67)	51,21 [31,21; 77,55]	26,3 [26,10; 48,33]	Нет (n=5)		
ТГ $\geq$ 1,7 ммоль/л	да (n=15)	59,14 [33,97; 82,76]	0	Да (n=0)	0,48	n/a
	нет (n=65)	51,12 [38,98; 76,38]	26,3 [26,10; 48,33]	Нет (n=5)		
Примечания: сравнительный анализ проведен с использованием критерия Манна-Уитни; * - уровень статистической значимости <0,05; n/a - сравнение невозможно; p1 - сравнительный анализ содержания лептина с метаболическими параметрами в группе детей с 25(ОН)D<30 нг/мл; p2 – сравнительный анализ содержания лептина с метаболическими параметрами в группе детей с 25(ОН)D $\geq$ 30 нг/мл						

Содержание адипонектина также статистически значимо не различалось в группах детей с ожирением и разной обеспеченностью витамином D при

метаболических нарушениях (таблица 30).

Таблица 30 – Содержание адипонектина у детей с ожирением при метаболических нарушениях и разной обеспеченностью витамином D

Показатель Медиана [25%;75%]	Адипонектин (мкг/мл) в группе детей с ожирением и уровнем 25(ОН)D < 30 нг/мл, n=80		Адипонектин (мкг/мл) в группе детей с ожирением и 25(ОН)D ≥ 30 нг/мл, n=5		p1	p2
НГТ	Да (n=4)	5,61 [5,16; 5,84]	0	Да (n=0)	0,69	n/a
	Нет (n=76)	5,80 [4,38; 8,41]	8,18 [5,64; 8,66]	Нет (n=5)		
НТУ	Да (n=11)	5,29 [3,64; 6,00]	0	Да (n=0)	0,30	n/a
	Нет (n=69)	5,96 [4,85; 8,30]	8,18 [5,64; 8,66]	Нет (n=5)		
ИР (НОМА ≥3,2)	Да (n=46)	5,64 [4,32; 8,25]	8,18 [8,18; 8,18]	Да (n=1)	0,58	0,90
	Нет (n=34)	5,96 [5,17; 8,30]	7,15 [5,30; 9,39]	Нет (n=4)		
HbA1c ≥ 6%	да (n=4)	5,1 [4,07; 5,17]	0	да (n=0)	0,41	n/a
	Нет (n=76)	5,56 [4,06; 8,35]	8,18 [5,64; 8,66]	Нет (n=5)		
ХС ≥ 5,7 ммоль/л	Да (n=11)	6,2 [5,47; 10,00]	0	Да (n=0)	0,13	n/a
	Нет (n=69)	5,57 [4,32; 8,05]	8,18 [5,64; 8,66]	Нет (n=5)		
ЛПВП < 1,03 ммоль/л	Да (n=31)	5,35 [4,19; 6,60]	0	Да (n=0)	0,15	n/a
	Нет (n=31)	6,00 [5,17; 8,60]	8,18 [5,64; 8,66]	Нет (n=5)		
ЛПНП ≥ 4,11 ммоль/л	Да (n=4)	5,61 [4,62; 5,90]	0	Да (n=0)	0,54	n/a
	Нет (n=67)	5,78 [4,51; 8,20]	8,18 [5,64; 8,66]	Нет (n=5)		
ТГ ≥ 1,7 ммоль/л	Да (n=15)	5,90 [4,65; 8,01]	0	Да (n=0)	0,88	n/a
	Нет (n=65)	5,59 [4,38; 8,41]	8,18 [5,64; 8,66]	Нет (n=5)		

Примечания: сравнительный анализ количественных значений проведен с использованием критерия Манна-Уитни; \* - уровень статистической значимости <0,05; n/a - сравнение невозможно; p1 - сравнительный анализ содержания адипонектина с метаболическими параметрами в группе детей с 25(ОН)D<30 нг/мл; p2 – сравнительный анализ содержания адипонектина с метаболическими параметрами в группе детей с 25(ОН)D≥ 30 нг/мл

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(ОН)D < 20 нг/мл) (рисунок 12). 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.

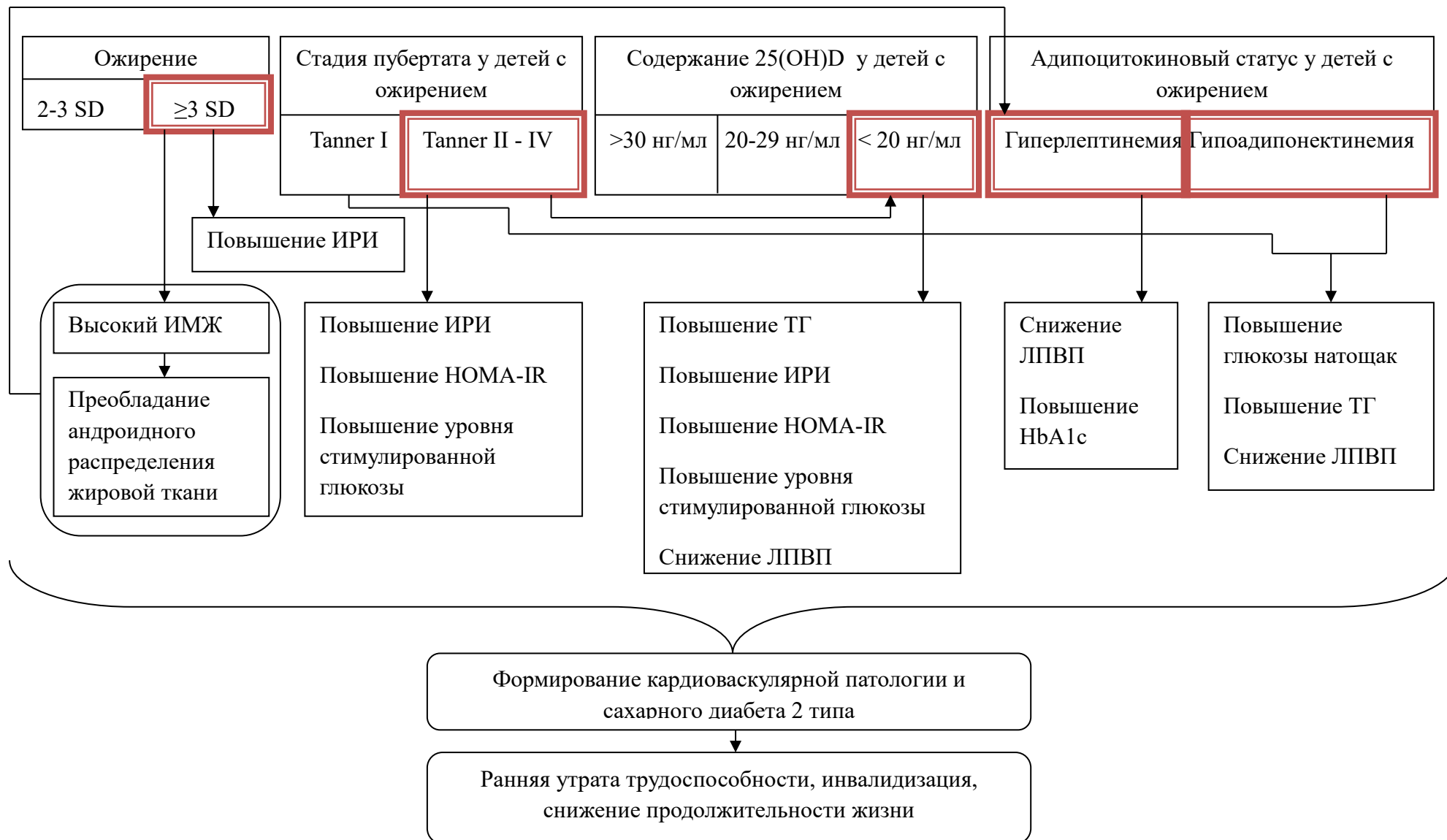


Рисунок 12 – Стратификация кардиометаболических рисков в зависимости от клинико-биохимических особенностей у детей

## ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОЗОЗАВИСИМОЙ КОРРЕКЦИИ СНИЖЕННОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Для анализа дозозависимых эффектов коррекции витамином D был проведен сравнительных анализ в следующих группах детей с ожирением. Группа I состояла из 20 детей и подростков с ожирением (средний возраст  $13,4 \pm 2,1$ ), распределение по полу было равным, медиана ИМТ в группе до начала лечения составила  $29,5 \text{ кг/м}^2$  [28,1; 34,2], медиана SDS ИМТ  $+2,9$  [+2,5; +3,1]. Участники данной группы получили общий курс холекальциферола в течение 6 месяцев, из которых первые 3 месяца принимали 1500 ЕД/сутки, последний 3 месяца – 2000 ЕД/сутки.

Группа II состояла из 14 детей и подростков с ожирением (средний возраст  $13,6 \pm 1,7$ ), распределение по полу составляло 29% девочек, 71% мальчиков, медиана ИМТ в группе до начала лечения составила  $30,8 \text{ кг/м}^2$  [27,8; 31,6], медиана SDS ИМТ  $+2,4$  [+2,2; +2,7]. Участники группы II получили общий курс холекальциферола в течение 3 месяцев в дозе 4000 ЕД ежедневно.

В группе I до начала коррекции медиана 25(OH)D составила  $16,85 \text{ нг/мл}$  [4,9 – 27,0]. Через 3 месяца терапии медиана значительно повысилась -  $27 \text{ нг/мл}$  [20,0 – 43,0], практически не меняясь через 6 месяцев -  $26,9 \text{ нг/мл}$  [17,5 – 56,1] (таблица 31).

Таблица 31 – Уровень 25(OH)D у детей с ожирением на фоне коррекции витамином D в группе I

Показатель	до коррекции	3 мес. (1500 ЕД/сутки)	6 мес. (2000 ЕД/сутки)	p1	p2	p3
25(OH)D, нг/мл	16,85 [4,9 – 27,0]	27 [20,0 – 43,0]	26,9 [17,5 – 56,1]	0,001	0,001	0,51
Примечания: Сравнительный анализ количественных значений проведен с использованием критерия Вилкоксона; p1 - сравнение до и через 3 месяца коррекции; p2 – сравнение до и через 6 месяцев коррекции; p3 – сравнение через 3 и через 6 месяцев коррекции						

До коррекции дефицит витамина D имели 95% детей, недостаточность – 5% детей; через 3 месяца количество детей с недостаточностью витамина D возросло до 59%, с нормальной обеспеченностью соответствовало 41%, с дефицитом выявлено не было. Через 6 месяцев коррекции относительное число детей с недостаточностью витамина D практически не изменилось (60%), с нормальной обеспеченностью снизилось до 20%, с дефицитом – возросло до 20% (рисунок 13).

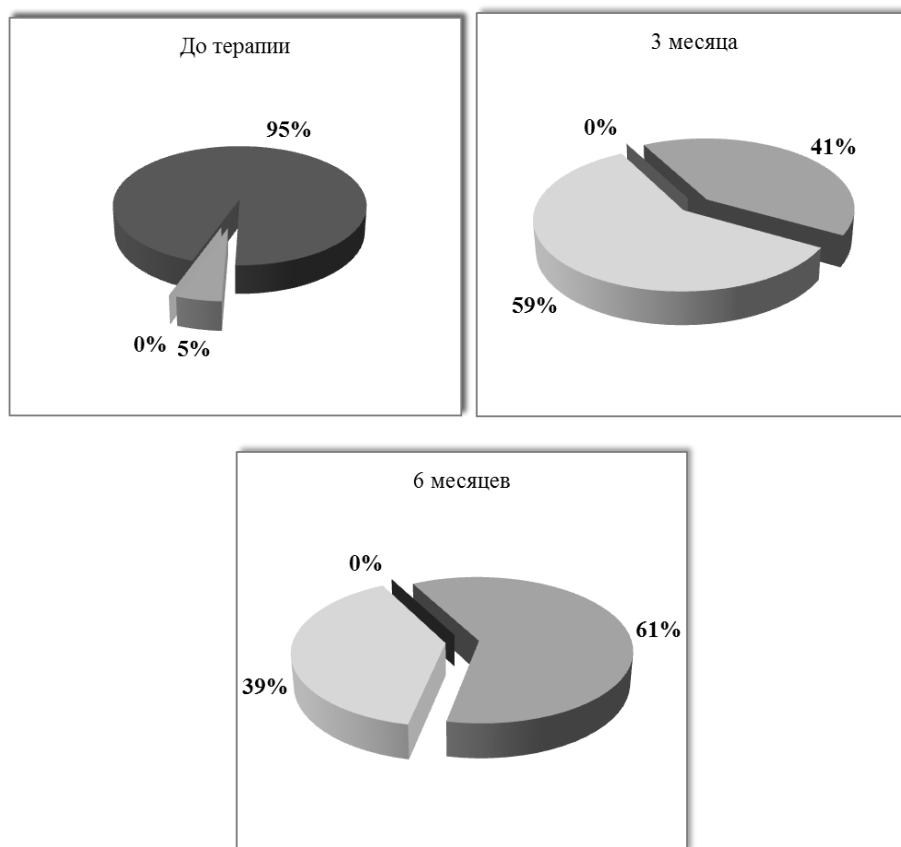


Рисунок 13 – Сравнительный анализ динамики представленности различных вариантов обеспеченности витамином D на фоне коррекции в группе I

Примечание к рисунку 13: ■ - 25(OH)D < 20 нг/мл; ■ - 25(OH)D 20 - 29 нг/мл; □ - 25(OH)D > 30 нг/мл.

В группе I количество детей имеющих ИР на фоне коррекции холекальциферолом в течение 6 месяцев изменений не претерпело и составило 45%, что подтверждает значимый вклад других факторов в инсулинорезистентность. Гипертриглицеридемия имела место у 26% обследованных, через 3 месяца сохранилась у 5%, а через 6 месяцев не отмечалась ни у кого из детей. До коррекции снижение холестерина ЛПВП констатировано у

37%, через 6 месяцев приема витамина D сохранилась лишь у 15%; повышение холестерина ЛПНП до коррекции отмечалось у 5%, а через 3 и 6 месяцев лечения отсутствовало у всех пациентов. Таким образом, на фоне коррекции сниженной обеспеченности витамином D в группе I отмечалась тенденция к снижению количества детей с липидными нарушениями в процентном числе, однако статистически значимых различий по данным параметрам выявлено не было (таблица 32).

Таблица 32 – Сравнительный анализ представленности метаболических нарушений на фоне коррекции холекальциферолом в группе I (1500 и 2000 ЕД)

Показатель	До коррекции N=20, %	3 месяца N=20, %	6 месяцев N=20, %	p1	p2
НОМА-IR $\geq 3,2$	45%	60%	45%	0,87	0,61
ХС > 5,17 ммоль/л	35%	15%	20%	0,28	0,42
ЛПВП < 1,03 ммоль/л	37%	20%	15%	0,54	0,39
ЛПНП > 4,11 ммоль/л	5%	0	0	n/a	n/a
Триглицериды > 1,7 ммоль/л	26%	5%	0%	0,17	n/a

Примечания: Сравнительный анализ представленности метаболических нарушений проведен с использованием критерия  $\chi^2$ ; p1 - сравнение: до и через 3 месяца коррекции; p2 - сравнение: до и через 6 месяцев коррекции

Количественные значения изученных метаболических показателей на фоне терапии 1500 и 2000 ЕД так же не претерпели статистически значимых изменений (таблица 33).

Таблица 33 – Сравнительный анализ метаболических показателей на фоне коррекции холекальциферолом в группе I (1500 и 2000 ЕД)

Показатель Медиана [25 %; 75%]	До лечения N=20	3 месяца N=20	6 месяцев N=20	p1	p2
Глюкоза 0', ммоль/л	4,19 [4,36; 5,26]	5,04 [4,60; 5,24]	4,70 [4,51; 4,91]	0,12	0,62
Глюкоза 120', ммоль/л	5,79 [4,71; 6,58]	5,54 [4,53; 6,23]	5,34 [4,79; 6,07]	0,11	0,33
Инсулин, пмоль/л	127,0 [100,5; 187,95]	144,15 [82,15; 187,7]	125,9 [76,7; 201,9]	0,82	0,80



## Продолжение таблицы 33

Показатель Медиана [25 %; 75%]	До лечения N=20	3 месяца N=20	6 месяцев N=20	p1	p2
Индекс НОМА-IR	3,65 [2,84; 5,01]	4,67 [2,19; 5,80]	3,58 [2,21; 6,39]	0,50	0,33
HbA1c, %	5,36 [5,05; 5,59]	5,26 [4,98; 5,51]	5,21 [5,11; 5,23]	0,21	0,91
ОХ, ммоль/л	4,45 [3,69; 5,35]	4,27 [3,61; 5,04]	4,11 [3,62; 5,18]	0,50	0,45
ЛПВП, ммоль/л	1,03 [0,91; 1,21]	1,09 [0,94; 1,38]	1,07 [1,04; 1,17]	0,64	0,87
ЛПНП, ммоль/л	2,60 [2,17; 3,35]	2,56 [2,15; 3,02]	2,60 [2,16; 3,18]	0,35	0,80
ТГ, ммоль/л	1,24 [0,96; 1,82]	1,05 [0,89; 1,41]	1,08 [0,81 – 1,31]	0,12	0,63
Примечание: Сравнительный анализ количественных значений проведен с использованием критерия Вилкоксона; p1 - сравнение: до коррекции - 3 месяца; p2 - сравнение: до коррекции – 6 месяцев					

Так же представляла интерес оценка изменений ИМТ детей с ожирением на фоне восстановления обеспеченности витамином D. При сравнительном анализе, медианы уровня ИМТ в группе I до и на фоне коррекции показали тенденцию к возрастанию массы тела без статистических значимых различий (29,6 – 31,49 – 32,9 кг/м<sup>2</sup>, p=0,67). Таким образом, можно сделать заключение, о многофакторном генезе ожирения у детей и подростков.

При сравнительном анализе изменений уровня лептина и адипонектина на фоне коррекции в группе I получены достоверные данные о повышении медианы уровня адипонектина у детей с ожирением с 7,09 мкг/мл до 11,9 мкг/мл к завершению курса (p=0,009). Уровень лептина значимо не менялся при устранении дефицита витамина D (p=0,27) (таблица 34).

Таблица 34 – Динамика изменений уровней адипонектина и лептина у детей с ожирением на фоне коррекции витамином D в группе I (1500 и 2000 ЕД/сутки)

Показатель Медиана [25 %; 75%]	До коррекции	3 месяца 1500 ЕД/сут.	6 месяцев 2000 ЕД/сут.	p1	p2
Адипонектин, мкг/мл	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	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 лечения - 3 мес. лечения p2 - сравнение: до лечения – 6 мес. лечения; * - уровень статистической значимости <0,05					

Анализируя результаты коррекции в группе I, следует отметить, что к концу 3 месяца приема холекальциферола ликвидирован дефицит витамина D, количество детей с ожирением, восстановивших обеспеченность витамином D не менялось к окончанию 6 месяца. На фоне данной схемы не было выявлено существенной динамики по параметрам метаболизма, однако к концу курса все дети нормализовали уровень триглицеридов. Из наиболее значимых результатов отмечено снижение уровня адипонектина на фоне приема холекальциферола в течение 6 месяцев, что можно расценивать как метаболически значимый результат. На фоне коррекции холекальциферолом в группе I в течение 6 месяцев вес детей значимо не менялся.

В группе II до начала коррекции медиана 25(OH)D составила 16,45 нг/мл [9,97 – 20,27], медиана 25(OH)D после - составила 40,15 нг/мл [33,9 – 47,37], что статистически значимо выше, чем до начала лечения соответствует нормальной обеспеченности витамином D (рисунок 14).

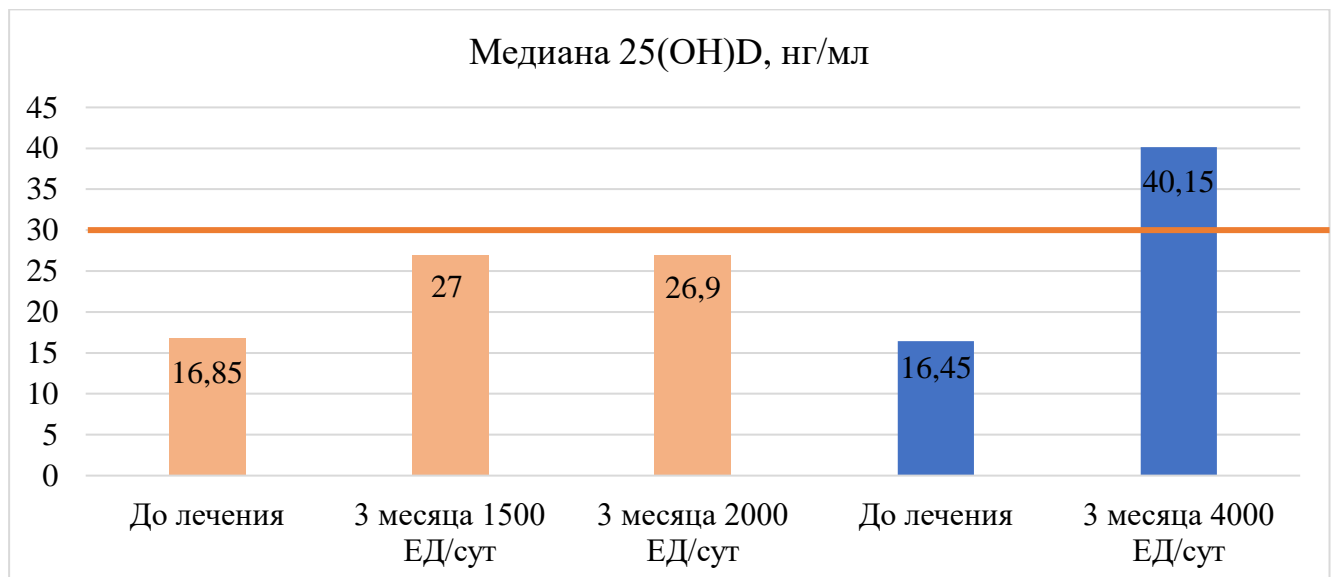


Рисунок 14 – Сравнительный анализ динамики прироста уровня 25(OH)D на фоне терапии в группах I и II

Среди обследованных в группе II до начала коррекции 71% - имели дефицит витамина D; 29% - имели недостаточность витамина D. После приема

холекальциферола 4000 ЕД/сутки в течение 3 месяцев дефицит витамина D представлен не был, 78,5% восстановили нормальную обеспеченность витамином D, чтократно выше, чем после приема в дозе 1500 ЕД/сутки (41% против 78,5%,  $p > 0,32$ ). У троих обследованных сохранилась сниженная обеспеченность 25(OH)D в диапазоне недостаточности (рисунок 15).

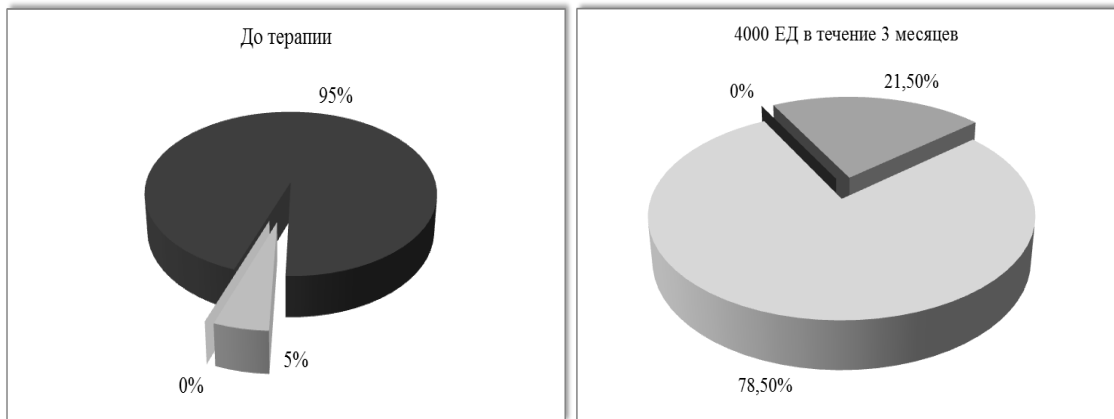


Рисунок 15 – Обеспеченность витамином D до и после коррекции холекальциферолом в группе II

Примечания к рисунку 15: ■ - 25(OH)D < 20 нг/мл; ■ - 25(OH)D 20- 29 нг/мл; ■ - 25(OH)D ≥ 30 нг/мл.

Представленность метаболических нарушений до коррекции в группе II была схожей с группой I, так, ИР в группе II до и после приема холекальциферола была сопоставимо представлена у 40% и 46% детей с ожирением, не претерпев изменений на фоне коррекции сниженной обеспеченности витамином D ( $p=0,82$ ). Отмечалась некоторая тенденция к снижению количества детей и подростков с гиперхолестеринемией (33% против 27%,  $p=0,54$ ) и гипертриглицеридемией (20% против 13%,  $p=0,24$ ) после завершения курса, а также тенденция к уменьшению представленности случаев нарушений углеводного обмена без достоверной динамики ( $p=0,57$ ) Динамических изменений в липидных фракциях отмечено не было, сниженный уровень ЛПВП составил 33% до и после терапии, повышенный уровень ЛПНП – 13% до и после терапии (таблица 35).

Таблица 35 – Динамика количества детей, изменивших метаболические показатели в группе II (Холекальциферол 4000 ЕД/сутки 3 месяца)

Показатель	До коррекции n=14, %	Холекальциферол 4000 ЕД /сутки 3 месяца, n=14, %	p
НОМА-IR $\geq$ 3,2	40	46	0,82
Нарушения углеводного обмена	3	1	0,57
ХС > 5,17 ммоль/л	33	27	0,54
ЛПНП > 4,11 ммоль/л	13	13	n/a
Триглицериды > 1,7 ммоль/л	20	13	0,24
Примечания: Сравнительный анализ представленности метаболических нарушений проведен с использованием критерия $\chi^2$ ; n/a – сравнение невозможно			

Количественные значения исследованных нами метаболических показателей на фоне приема холекальциферола 4000 ЕД/сутки в группе детей с ожирением в большинстве своем так же не претерпели статистически значимых изменений, кроме медианы уровня общего ХС, которая достоверно снизилась у детей с ожирением на фоне коррекции по схеме, использованной в группе II (таблица 36).

Таблица 36 – Динамика метаболических показателей на фоне коррекции холекальциферолом в группе II ( 4000 ЕД/сутки 3 месяца)

Показатель Медиана [25 %; 75%]	До коррекции n=14	3 месяца 4000 ЕД/сутки n=14	p
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
ХС, 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 [2,45; 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			

Что касается динамики веса, то в группе II у одной из пациенток отмечалось снижение ИМТ до нормальных значений. В целом, медиана ИМТ до коррекции составила 30,8 кг/м<sup>2</sup> [28,0 – 31,54], после 3 месяцев приема холекальциферола 4000 ЕД/сутки - 30,3 кг/м<sup>2</sup> [27,52 – 32,12], что не имело статистических различий (p=0,32), однако повышения SDS ИМТ у обследованных не отмечалось.

При проведении сравнительного анализа уровней адипоцитокинов на фоне приема холекальциферола 4000 ЕД/сутки в течение 3 месяцев, статистически значимых изменений в уровнях лептина и адипонектина нами выявлено не было (таблица 37).

Таблица 37 – Динамика уровней адипонектина и лептина у детей с ожирением на фоне коррекции холекальциферолом в группе II (4000 ЕД/сутки 3 месяца)

Показатель Медиана [25 %; 75%]	До коррекции n=14	3 месяца 4000 ЕД/сутки n=14	p
Адипонектин, мкг/мл	7,6 [4,8; 15,7]	8,75 [6,5; 20,2]	0,29
Лептин, нг/мл	48,50 [28,90; 108,2]	50,2 [23,42; 89,17]	0,62
Примечание: Сравнительный анализ количественных значений проведен с использованием критерия Вилкоксона * - уровень статистической значимости <0,05			

Анализируя метаболические параметры по результатам коррекции во II группе, следует отметить, что среди наиболее значимых метаболических изменений было установлено снижение уровня ХС; по прочим метаболическим показателям различия были статистически незначимыми. По анализу динамики веса прогресса ожирения не отмечалось, медианы ИМТ были сопоставимы до и после. Таким образом прием холекальциферола в более низких дозах, но более длительно приводит к ликвидации дефицита D, в отношении метаболических параметров - ликвидирует гипертриглицеридемию, а также ведет к повышению протекторного адипоцитокина - адипонектина. Прием холекальциферола в более высоких дозах, но коротким курсом, привел к ликвидации группы детей с

дефицитом витамина D как и в первой группе, а так же привел к восстановлению медианы 25(OH)D до референсных значений. В отношении метаболической протекции коррекция в дозе 4000 ЕД/сутки имела значимую роль в отношении гиперхолестеринемии. Применение витамина D для коррекции снижения его обеспеченности в исследованных нами дозах и схемах не оказывала существенного позитивного влияния на весовую динамику, однако в более высоких дозах не сопровождалось прогрессией ожирения (рисунок 16).

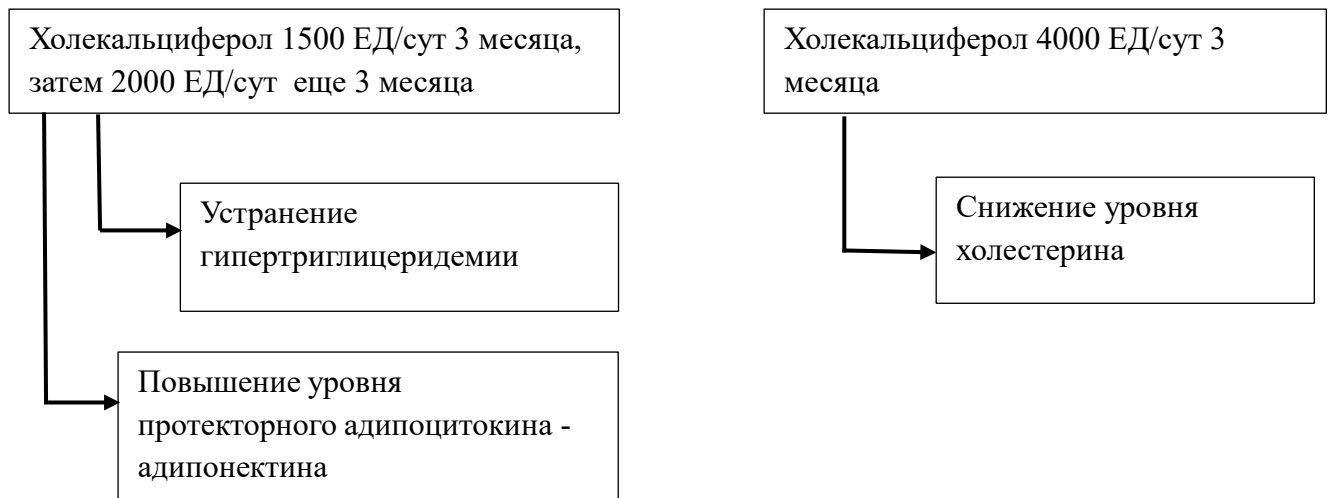


Рисунок 16 – Позитивные метаболические эффекты на фоне коррекции сниженной обеспеченности витамином D у детей с ожирением

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Известно, что 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.

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 рисков. Однако, учитывая значительную представленность обоих состояний, представляет научный интерес и важность понимание характера их взаимного 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 гидроксилирования 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. Данные процессы способны

«замкнуть» порочный круг взаимоотношающего 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. Известно, что большинство патологий взрослого возраста предиктируются в детстве, поэтому объектом нашего исследования стали дети школьного возраста и подростки, проживающие постоянно на Северо-Западе Российской Федерации, где ранее подобных исследований не проводилось.

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, диагностированного в соответствии с существующими критериями ВОЗ и отечественными Федеральными протоколами диагностики эндокринных заболеваний у детей (2014). Группы сравнения среди детей с ожирением формировались по степени выраженности стандартного отклонения:  $>+2$   $<+3$  SDS ИМТ считали более легким ожирением,  $\geq+3$  SDS ИМТ – прогрессирующим и более тяжелым, значимыми рисками которого, по полученным нами данным, были установлены ожирение у родителей и дебют ожирения в раннем возрасте – в первые 3 года жизни.

Известно, что ожирение может быть метаболически значимым, т.е. сопровождаться ростом кардиоваскулярной и другой коморбидности, и метаболически незначимым, а именно не несущим высокого риска неблагоприятных событий. Наиболее известным предиктором коморбидности считается абдоминальный характер ожирения с так называемым андронидным типом перераспределения жировой ткани. Изучение распределения жировой ткани широко используется среди взрослых, у которых являются сформированными



признаки полового диморфизма. Что касается детей, особенно в стадии препубертата, или «нейтрального детства», то у них эти вопросы изучены недостаточно. В структуре нашего 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 использованием метода двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА). Результаты данной части исследования во многих отношениях являются приоритетными. Так, мы установили сильную прямую корреляцию ИМТ с индексом массы жира (ИМЖ), что позволило более уверенно 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. Что касается количественных значений ИМЖ, то, в отличие от взрослой популяции, для детей не разработаны общепринятые референсные нормативы. В литературе нами были найдены сведения о локальных исследованиях в данном направлении, при этом перцентильное распределение значений ИМЖ значительно различалось среди детского населения Великобритании и США (75 перцентиль последних находился на уровне 90 перцентиля британских детей), что свидетельствовало о значительных колебаниях этого показателя среди детей разных стран, этнических групп и национальностей, и о невозможности, подобно взрослым, иметь единые нормативы ИМЖ для детей. По нашим данным, медиана ИМЖ среди обследованных детей и подростков составила 12,3 кг/м<sup>2</sup>, что в 1,5 – 2 раза превышало верхнереференсный диапазон для взрослых, и находилась за пороговыми (90 перцентиль) значениями ИМЖ для детей американской популяции. При анализе компонентного состава тела было установлено, что количество жира андройдной локализации имеет прямую значимую корреляцию с общим количеством жировой ткани и соотношением ОТ/ОБ, что означает, что при прогрессии ожирения наиболее значимо растет количество жира метаболически неблагоприятной андройдной локализации, что

клинически отражается возрастанием окружности талии, измерение которой может и должно быть использовано в качестве оценки клинических рисков коморбидности при ожирении у детей.

В мире проводится большое количество исследований, направленных на формирование дифференцированной тактики в отношении метаболически незначимого и значимого ожирения. Так, по результатам 4-х проспективных когортных исследований (Bodolusa Heart Study, Muscatine Study, Childhood Determinants of Adult Health и Cardiovascular Risk in Young Finns Study) со средней продолжительностью  $23,1 \pm 3,3$  лет было сделано весьма важное заключение о дифференцированном кардиоваскулярном и метаболическом рисках (изучены сахарный диабет 2 типа (СД 2), артериальная гипертензия, дислипидемия и гипертриглицеридемия) при ожирении в разных возрастах – при ожирении в детстве, сохраняющемся во взрослом возрасте, и ожирении у взрослых риски событий были значительно выше, чем в группах с нормальным весом в детстве или ожирением в детстве, которое отсутствовало во взрослом возрасте [78]. Позже подобные результаты были получены и в других исследованиях. Так, в работе Twig G. et al., оценившим связь фатальных кардиоваскулярных событий (инфаркт, инсульт, внезапная смерть от неизвестных причин) с ИМТ в позднем пубертате, сделаны выводы о том, что повышение ИМТ в данном возрасте даже в пределах референсных значений и выше последних (50-75 перцентиль и выше по сравнению с 5-24 перцентилем) было сильно ассоциировано с кардиоваскулярной смертью у молодых взрослых [72]. Таким образом, в ряде независимых исследований были получены данные о метаболической значимости ожирения с дебютом в детстве и сохранением его до взрослого периода жизни. Полученные нами результаты оценки особенностей распределения жировой ткани у детей позволяют предположить, что объяснение этого факта состоит в том, что у детей вклад ИМЖ в значения ИМТ весьма значителен, и при увеличении в целом жировой ткани растет его андроидная, или абдоминальная, локализация, что, если ожирение не подвергнется в детстве обратному развитию, предиктирует высокие метаболические риски во взрослом возрасте.

Как неоднократно упоминалось выше, интерес к исследованию ожирения у детей и подростков обусловлен, в первую очередь, характером представленности сопутствующей коморбидности, при анализе которой на данном этапе 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 группах более тяжелым ожирением гиперинсулинизм был количественно более выражен в сравнении с детьми с умеренной степенью ожирения, а представленность детей с вышеобозначенными расстройствами оказалась сопоставимой в обеих группах, независимо от тяжести ожирения.

На следующем этапе исследования была проведена характеристика метаболического статуса детей с ожирением в зависимости от различной степени обеспеченности витамином D. При оценке статуса витамина D мы придерживались рекомендуемой Европейским обществом эндокринологов и поддерживаемой ведущими мировыми экспертами (M Holick, P. Pludowski и др.) градации обеспеченности этим витамином-гормоном, предусматривающей, кроме дефицита ( $25(\text{OH})\text{D} < 20$  нг/мл) и нормальной обеспеченности ( $25(\text{OH})\text{D} \geq 30$  нг/мл), также зону недостаточности витамина D ( $25(\text{OH})\text{D} 20 - 29,9$  нг/мл). При проведении исследования обеспеченности витамином D в общей группе детей школьного возраста с ожирением в сравнительном аспекте с сопоставимыми по возрасту и полу детьми с нормальной массой, проживающими в Северо-Западном регионе РФ, 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. При сравнении обеспеченности витамином D в зависимости от тяжести ожирения и пола также не было получено значимых различий. Однако представил

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. Более того, при исследовании обеспеченности витамином D внутри группы с ожирением в зависимости от стадии пубертата получены данные о значимо более низких значениях 25(OH)D у вступивших в пубертат по сравнению с детьми допубертате (медианы соответственно 15,8 нг/мл и 21,1 нг/мл,  $p=0,006$ ), причем, подобно предыдущим результатам, за счет более низких значений именно в группе дефицита витамина D (медианы соответственно 13,1 нг/мл и 16,1 нг/мл,  $p=0,02$ ). В группе детей без ожирения наличие пубертата не оказывало подобного влияния на степень обеспеченности витамином D.

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

На основании характеристики особенностей и обусловленных ими рисков ожирения с дебютом в детстве, а также изучения обеспеченности витамином D детей и подростков Северо-Западного региона РФ было проведено исследование степени и выраженности нарушений метаболического статуса в исследуемых группах. Были изучены изменения параметров углеводного и липидного метаболизма у детей с ожирением в препубертате и пубертате в зависимости от обеспеченности витамином D. Следует сразу подчеркнуть, что все статистически значимые нарушения метаболических параметров были установлены в группе детей с ожирением и дефицитом витамина D по сравнению с группой ожирения и нормальной обеспеченностью этим витамином. Так, инсулинорезистентность и снижение уровня ЛПВП чаще встречались среди детей с ожирением и дефицитом витамина D; медианы индекса инсулинорезистентности (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 стандартного 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. При анализе вклада возраста пубертата в исследуемые нарушения был установлен также более высокий, но не выходящий за пределы референсных значений, пик стимулированной в ходе перорального глюкозотолерантного теста гликемии в группе подростков с ожирением и дефицитом витамина D по сравнению с ожирением и нормальной обеспеченностью ( $p=0,029$ ), при этом сравнение данного параметра в сопоставимых группах детей с отсутствием старта пубертата различий не установило ( $p=0,59$ ). Корреляционный анализ показал средней силы обратную связь между 25(OH)D и стимулированным пиком гликемии в группе детей с ожирением.

Подводя итог данного раздела, следует отметить, что наиболее выраженные метаболические нарушения у детей с ожирением ассоциированы с дефицитом витамина D, при этом в возрасте пубертата представленность их возрастает.

В настоящее время накоплены достаточно убедительные данные о роли жировой ткани, как самостоятельном эндокринном органе, способном синтезировать, секретировать и депонировать ряд биологически активных субстратов, к числу которых относятся адипоцитокينات, характеризующиеся ауто-, пара- и эндокринной функциональной активностью. К числу наиболее изучаемых в отношении адипогенной, метаболической и регуляторной функций при ожирении следует отнести лептин и адипонектин. Лептин известен, как локальный гормон, имеющий полифункциональную активность, определяющий ключевые функции в сигналинге «жировая ткань, периферия – анализаторы ЦНС, центр», посредством которого происходит регуляция ремоделирования и накопления жировой ткани, активация гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, управление пищевым поведением и другие функции. Нарушения взаимодействий этой лиганд-рецепторной системы ведет к значительному количеству патологий, включая

серьезные расстройства регуляции жирового обмена. Роль лептина продолжает исследоваться. Есть сведения, что повышение лептина при ожирении способно негативно влиять на обмен витамина D, снижая активность ферментов группы гидроксилаз, участвующих в этих процессах. Что касается адипонектина, то в настоящее время установлена его роль, как антидиабетического, противовоспалительного и антиатерогенного, другими словами, протекторного в отношении метаболических и сердечно-сосудистых рисков адипоцитокина. Снижение уровня адипонектина в крови установлено у лиц, страдающих СД 2 типа, дислипидемией и ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией. Есть данные о снижении уровня адипонектина в период пубертата в подростков с ростом уровня андрогенов. Взаимосвязи и взаимное влияние как лептина, так и адипонектина с уровнем активной формы витамина D при различной степени ожирения являются не до конца изученными и составляют предмет исследовательского интереса [105, 123, 173, 209, 225].

Данный факт стал основанием исследования взаимоотношений изменений метаболического статуса с уровнями лептина и адипонектина у детей с ожирением и различной обеспеченностью витамином D. Было установлено, что при ожирении уровень лептинакратно 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.

При корреляционном анализе получены значимые прямые связи уровня лептина с ИМТ и ИМЖ, а также с ростом как общего жира, так и дифференцированно жира андронидной и гинеоидной локализаций, причем наиболее выраженные зависимости были установлены в группе детей с более тяжелым ожирением.

Анализ ассоциаций уровня лептина с метаболическим статусом детей с ожирением показал достоверную связь повышения его с уровнем  $HbA1c > 6\%$ , т.е.

выше нормы, а также со снижением ЛПВП, причем данные нарушения были также ассоциированы с наличием пубертата.

Таким образом, ассоциации повышенного уровня лептина, с одной стороны, с прогрессированием нарастания массы за счет жировой ткани всех видов локализации, с другой стороны, с предикцией нарушений углеводного обмена, проявляющимися ростом  $HbA1c > 6\%$ , и нарушений липидного обмена, проявляющимися снижением антиатерогенной фракции липидного спектра, наиболее часто ассоциированных с возрастом пубертата, позволяет определить лептин, как маркер метаболического риска, особенно значимый в сочетании с другими факторами риска – более тяжелым ожирением и возрастом пубертата.

При анализе динамики уровня лептина у детей с ожирением в зависимости от обеспеченности витамином D нами были получены интересные 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,  $p=0,048$ ). Это позволило сделать предположение о том, что восстановление обеспеченности витамином D может позитивно влиять на снижение метаболических рисков, ассоциированных с повышенным уровнем лептина.

Изучение динамики изменений адипонектина в исследуемых группах показало более скромные результаты. Не имея значимых различий в количественных значениях 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, плазменный уровень адипонектина в группе детей препубертатного возраста имел статистически значимые прямые корреляции с уровнем ЛПВП и обратные – с уровнем гликемии натощак и уровнем триглицеридов, подтверждая таким образом свою роль, как протектора диабета 2 типа и сосудистой патологии. В группе детей пубертатного возраста уровень адипонектина имел тенденцию к снижению, что, как предполагалось в приведенной выше публикации, могло быть связано с ростом

уровня половых стероидов и вносило свой вклад в известное состояние физиологической пубертатной инсулинорезистентности.

Подводя общий итог первой части нашего исследования, посвященной изучению вклада недостаточной обеспеченности витамином D в формирование метаболических нарушений у детей школьного возраста с ожирением, следует обратить внимание на следующие результаты.

Особенностями ожирения у детей является высокий вклад жировой ткани в ИМТ, причем при нарастании тяжести ожирения происходит накопление жира метаболически наиболее неблагоприятной андройдной локализации, что, вероятно, способно объяснить результаты завершившихся многолетних проспективных исследований о серьезной метаболической и кардиоваскулярной коморбидности у взрослых, страдающих ожирением с детского возраста. Распространенность дефицита и недостаточности витамина D имеет широкую представленность среди школьников Северо-Западного региона РФ, независимо от их массы тела. Однако внутри группы детей с ожирением и дефицитом витамина D более низкие его значения представлены при более тяжелом ожирении и в возрасте пубертата. Метаболические расстройства в когорте детей с ожирением наиболее выражены именно в подгруппе с дефицитом витамина D, причем в возрасте пубертата количество их увеличивается. Несмотря на то, что высокий уровень лептина является типичным при ожирении, установлены его количественные различия среди детей с ожирением и разной степенью обеспеченности витамином D, а именно более низкий уровень лептина у детей с ожирением и нормальным уровнем витамина D. Учитывая значимые, выявленные в ходе настоящего исследования, негативные ассоциации высокого уровня лептина с прогрессией ожирения и ухудшением ряда метаболических параметров, особенно выраженных у детей пубертатного возраста, полученные данные делают вероятным снижение названных рисков при восстановлении уровня обеспеченности витамином D. Полученные результаты показали, что у детей с ожирением установлены качественные различия роли адипоцитокинов, заключающиеся в прямой корреляции лептина с атерогенными (триглицериды), а адипонектина с



неатерогенными (липопротеиды высокой плотности) фракциями липидного спектра.

Таким образом, по совокупности полученных в процессе исследования результатов, представляется целесообразным обозначить «клинический портрет» ребенка с ожирением и предикцией наибольших метаболических и сердечно-сосудистых рисков. Это подросток с наступившим пубертатом, с выраженным ожирением с ИМТ  $>+3$  SDS, имеющий дефицит витамина D (25(OH)D  $< 20$  нг/мл). Среди обозначенных факторов наиболее высокого риска выделены тяжелое ожирение, дефицит витамина D и факт наличия пубертата. (Рисунок 2). С точки зрения оказания помощи и, в первую очередь, превенции неблагоприятных событий, следует оценить «управляемость» названными факторами риска. Очевидно, что пубертат является естественной фазой развития человека, сопровождается известной перестройкой организма с повышением продукции ряда гормонов, временно повышающих метаболические риски. Данный фактор является «неуправляемым», поэтому, с учетом прочих рисков, следует соответствующим образом готовить ребенка к благополучному вступлению в данное физиологическое состояние. Что касается второго фактора – ожирения – то его следует, несомненно, отнести к управляемым, однако известно, насколько трудным является лечение этого состояния, в условиях ограничения возможностей медикаментозной коррекции и акцента лишь на немедикаментозных методах, а именно модификации образа жизни и пищевого поведения. Поэтому влияние на третий фактор риска, связанный с недостаточной обеспеченностью витамином D, является наиболее быстрым и надежным для снижения метаболической и сердечно-сосудистой коморбидности, способных повлиять на продолжительность и качество жизни взрослого пациента.

Вышеизложенное обуславливает содержание финальной части нашего исследования, которая была посвящена 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. Мы исследовали эффективность 2-х схем коррекции. Первая состояла в 6-месячном курсе использования 1500 ЕД/сутки первые 3 месяца, затем 2000 ЕД/сутки, следующие 3 месяца. Вторая схема включала 3-х месячный курс коррекции холекальциферолом в суточной дозе 4000 ЕД ежедневно. В качестве конечных точек были исследованы уровень 25(ОН)D, параметры липидного и углеводного обмена, адипоцитокينات лептин и адипонектин и динамика ИМТ. При применении 1-й схемы 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 старта терапии количество детей с ожирением и дефицитом витамина D составляло 95%, но уже к концу третьего месяца терапии, 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 терапии ситуация практически не изменилась, несколько снизилось количество детей с нормальной обеспеченностью. По динамике метаболических нарушений на фоне терапии, 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. Таким образом, основываясь на мнении большинства исследователей, предлагающих рассматривать адипонектин, как важный предиктор чувствительности к инсулину, опосредованно снижающий глюконеогенез в печени, повышающий транспорт глюкозы в мышцы [56], коррелирующий со снижением витамина D и находящийся в обратной зависимости с ИР [209], полученные нами результаты следует вполне обоснованно расценивать, как подтверждение постулата о том, что повышение уровня витамина D имеет протекторную роль в отношении метаболических и сердечно-сосудистых рисков, реализуя свои эффекты, в том числе, посредством повышения уровня адипонектина. Изменений уровня лептинемии на терапии установлено не было.

Сравнительный анализ значений ИМТ, повышенных, как подтвердило исследование композиционного состава тела, за счет увеличения количества жира, показал отсутствие каких-либо значимых изменений данного показателя как на фоне первых 3-х, так и в течение последующих 3 месяцев приема витамина D. Медианы ИМТ до и на фоне терапии составили, соответственно, 29,6 - 31,49 - 32,9 кг/м<sup>2</sup>, не имея, таким образом, статистически значимых различий а, напротив, показывая умеренную тенденцию к возрастанию массы тела. Так, через 3 мес. терапии витамином D не изменили ИМТ 10%, повысили – 45%, понизили также 45% по сравнению с исходным ИМТ. Однако, сравнивая динамику ИМТ через 3 и 6 месяцев терапии, следует отметить, что в группе 6 месяцев не изменили ИМТ 5%, повысили 64%, понизили – 18%. Отсутствие значимой динамики в ИМТ и степени ожирения объясняют отсутствие изменений уровня лептина, несмотря на восстановление обеспеченности витамином D, так как известно, что гиперлептинемия типично сопровождает избыток жировой ткани, определяя возрастание кардиоваскулярного риска у лиц с ожирением.

Анализ эффективности второй схемы коррекции, заключающейся в более короткой и более высокодозной терапии витамином D, показал, что по окончании курса терапии имела место позитивная динамика уровня 25(OH)D, характеризующего состояние обеспеченности этим витамином. На данной схеме коррекции медиана 25(OH)D свидетельствовала о нормализации уровня витамина D: соответственно 16,45 нг/мл до терапии и 40,15 нг/мл по ее окончании ( $p < 0,05$ ). Как и в предыдущем случае, по окончании курса отсутствовали дети с дефицитом витамина D, а количество детей с нормальной обеспеченностью достигло 78,5%. Что касается метаболических нарушений, то по окончании терапии 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. Значимой весовой динамики по анализу ИМТ также установлено не было.

В целом, анализируя результаты использования различных схем коррекции сниженного статуса витамина D, следует отметить, что все использованные дозы

приводили к купированию наиболее метаболически значимого снижения уровня 25(OH)D, соответствующего его дефициту. Полная нормализация обеспеченности витамином D носила в дальнейшем дозозависимый характер и была более эффективна при суточной дозе 4000МЕ.

В отношении влияния на метаболические риски более длительный курс коррекции оказывал позитивное воздействие на повышение уровня протекторного в отношении отдаленных нежелательных событий адипонектина в то время, как более короткий курс коррекции оказывал значимое влияние лишь на снижение медианы холестерина крови. Учитывая, что в данном случае речь идет о плейотропных эффектах витамина D, следует предполагать более длительный курс проспективного наблюдения (годы) для формирования окончательного суждения в отношении протекторного эффекта использованным нами схем коррекции витамином D.

В отношении динамики массы тела и влияния на собственно ожирение значимого воздействия приема витамина D установлено не было, что лишь указывает на многофакторный генез ожирения и отсутствие прямых причинно-следственных связей снижения обеспеченности витамином D и прогрессией адипогенеза. Также следует подчеркнуть, что терапия в обозначенных дозах холекальциферола была безопасна, не сопровождалась нежелательными побочными действиями и не влияла 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(OH)D < 20нг/мл), имеющего наиболее высокий проспективный риск реализации метаболических заболеваний и кардиоваскулярных событий, очевидно, что к старту «неуправляемого» фактора риска – пубертата – подросток должен быть максимально подготовлен с точки зрения протекции и, по возможности, купирования остальных неблагоприятных расстройств. Это означает, что в допубертатном возрасте каждый ребенок должен активно наблюдаться педиатром и, по показаниям, детским эндокринологом со

стратификацией факторов наиболее высокого риска. Алгоритм наблюдения представлен на рисунке 17. Ребенку допубертатного возраста с нормальной массой тела достаточно иметь регулярное наблюдение педиатра и выполнять общепринятые рекомендации по поддержанию «здорового образа жизни». Перед наступлением пубертата рекомендуется определение уровня 25(ОН)D и, при снижении менее 30 нг/мл, получить коррекцию с применением холекальциферола в дозе 4000 ЕД/сутки в течение 3 месяцев до восстановления нормальной обеспеченности, с последующим переходом на профилактическую дозу витамина D. Ребенку допубертатного возраста с избытком веса или ожирением рекомендуется наблюдение совместно педиатра и детского эндокринолога, регулярный контроль выполнения рекомендаций, направленных на снижение веса, а также определение уровня 25(ОН)D не реже 1 раза в год. При выявлении сниженной обеспеченности витамином D в допубертатном возрасте рекомендуется назначение холекальциферола по схеме I (1500-2000 ЕД/сутки в течение 6 месяцев) с последующим контролем и переходом на профилактическую дозу при восстановлении обеспеченности витамином D. В возрасте, соответствующем старту пубертата, всех детей следует вновь оценить с точки зрения динамики веса (нормализация, сохранение ожирения, прогрессия ожирения), а также определить уровень 25(ОН)D. При установлении сниженной обеспеченности витамином D рекомендуется коррекция по схеме II (4000 МЕ/сутки на 3 месяца) с последующим контролем и переходом на профилактическую дозу витамина D в соответствии с Национальными рекомендациями. В группе наиболее высокого риска (ожирение с SDS ИМТ  $\geq +3$  и уровнем 25(ОН)D  $< 20$  нг/мл при старте пубертата) дополнительно целесообразно рекомендовать оценку метаболического статуса (определение гликемии натощак и стимулированной в ходе стандартного глюкозотолерантного теста, индекс инсулинорезистентности, уровень холестерина, триглицеридов и ЛПВП (рисунок 17).

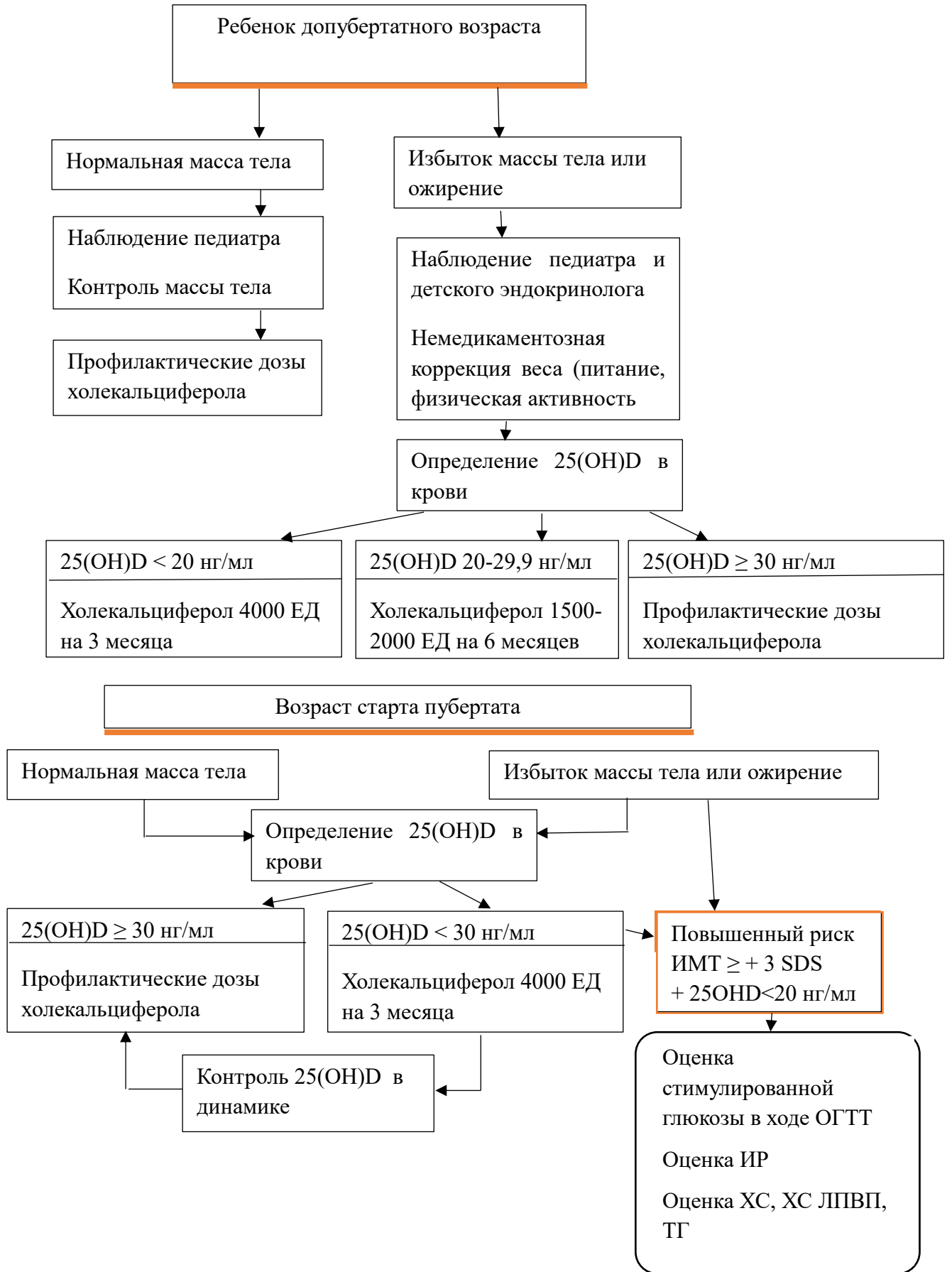


Рисунок 17 – Дифференцированная схема коррекции недостаточности витамина D

Кратность диспансерного наблюдения также должна быть выше именно в этой группе. Выбор же схемы коррекции базировался на полученных нами ранее результатах эффективности каждой из них. Было очевидно, что в результате использования обеих схем к концу 3 месяца лечения дефицит витамина D, являющийся наиболее метаболически неблагоприятным, купировался полностью, но при I схеме значительно большее количество детей оставались в зоне недостаточной обеспеченности. Однако применение этой схемы, вероятно, за счет более длительного периода лечения, отмечался рост уровня протекторного адипокина адипонектина, что позволило предположить более выраженные проспективные следствия в отношении плеiotропных метаболических эффектов витамина D. Выбор же II схемы коррекции обусловлен более быстрым восстановлением нормального уровня витамина D, что требуется у детей, вступающих в пубертат и, таким образом, присоединяющих еще один известный и неуправляемый фактор риска. Именно поэтому, на основании всех ранее полученных нами результатов, представляется крайне важным сфокусировать внимание клиницистов – педиатров и детских эндокринологов – на программах полноценной и функциональной подготовки детей, вступающих в период гормональной перестройки, сопутствующей физиологическому течению пубертата, для достижения конечной цели, заключающейся в сохранении продолжительности и качества жизни выросших пациентов.

## 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(OH)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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

1,25(OH)2D3 – Кальцитриол

25(OH)D – Кальцидиол

A% – Процентное содержание андройдной жировой ткани в организме

БЖ – 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

ОКЖ – Общее количество жировой ткани в организме

ОБ – Окружность бедер

ОГТТ оральный глюкозотолерантный тест

ОТ – Окружность талии

НГТ – Нарушенная гликемия натощак

НТУ – Нарушенная толерантность к глюкозе

ХС – Общий холестерин

ТГ – Триглицериды

ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ПТГ – Паратгормон

A/G – Соотношение андройдной и гиноидной жировой тканей

G% – Процентное содержание гиноидной жировой ткани в организме

СУРЗА – 25-гидроксилаза

CYP27B1 – 1 $\alpha$ -гидроксилаза

CYP24A1 – 24-гидроксилаза

HbA1c – Гликированный гемоглобин

HOMA-IR – Индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment)

SDS – Standard deviation score

VDR – Рецепторы к витамину D

VDRE – Витамин-D-реагируемые элементы

UVB – Ультрафиолетовое излучение, спектра В, длина волны 315—280 нм

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абатуров, А.Е. Витамин-D-зависимая продукция антимикробных пептидов / А.Е. Абатуров, Н.А. Завгородняя // Здоровье ребенка. – 2012. – Т.1, № 36. – С. 105-111.
2. Албулова, Е.А. Обмен витамина D и его активных метаболитов при целиакии / Е.А. Албулова, А.И. Парфенов, В.И. Дроздов // Клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 10. – С. 15-17.
3. Борисенко, Е.П. Обеспеченность витамином D детского и взрослого населения амурской области / Борисенко Е.П. // Бюллетень патологии и физиологии дыхания. – 2016. – №. 60. – С. 57-61.
4. Борисенко, Е.П. Витамин D обеспеченность у детей с частыми респираторными заболеваниями в городе Благовещенске / Е.П. Борисенко, Е.Б. Романцова, В.М. Берендеева // VII Съезд врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока. – 2017. – С. 58-63.
5. Васюкова, О.В. Инсулинорезистентность при ожирении у детей: спорность оценки / О.В. Васюкова, А.. Витебская // Проблемы эндокринологии. – 2009. – №. 55 ( 3). – С. 8-12.
6. Вахлова, И.В. Состояние здоровья и обеспеченность витамином D детей раннего возраста / И.В. Вахлова, Н.А. Зюзева // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2017. – Т. 2, № 14. – С. 200-208.
7. Витамин D и репродуктивное здоровье женщины / И.Е. Зазерская [и др.] – Санкт-Петербург: ООО ‘Эко-Вектор’, 2017. – 151 с.
8. Громова, О.А. Витамин D – Смена парадигмы / О.А. Громова, И.Ю. Торшин; под ред. И.Н. Захаровой – Москва: Торус-Пресс, 2015. – 463 с.
9. Дедов, И.И. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / И.И. Дедов, В.А. Петеркова. – Москва: Практика, 2014. – 442 с.
10. Дефицит витамина D — фактор риска развития ожирения и сахарного

- диабета 2-го типа у женщин репродуктивного возраста / Т.Л. Каронова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2012. – №. 18 ( 1). – С. 25-31.
11. Дорофейков, В.В. Роль витамина D и его метаболитов во время беременности и современный лабораторный контроль / В.В. Дорофейков, Л.В. Ширинян, И.Е. Зазерская // Клинико-лабораторный консилиум. – 2014. – №. 49 (2). – С. 16-19.
12. Захарова, И.Н. Обеспеченность витамином D и коррекция его недостаточности у детей раннего возраста в Российской Федерации / Захарова И.Н. // Практическая медицина. – 2017. – Т 5, № 106. – С. 22-28.
13. Захарова, И.Н. Известные и неизвестные эффекты витамина D / И.Н. Захарова, С.В. Яблочкова, Ю.А. Дмитриева // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 20-25.
14. Изучение связи генетического полиморфизма RS2228570 гена VDR с обеспеченностью витамином D у жителей российской Арктики / А.К. Батулин [и др.] // Вопросы питания. – 2017. – Т. 86, № 4. – С. 77-84.
15. Каронова, Т.Л. Рассеянный склероз и уровень обеспеченности витамином D / Т.Л. Каронова, И.А. Шмони́на, Н.А. Тоголян // Артериальная гипертензия. – 2015. – № 21(2). – С. 121-129.
16. Климов, Л.Я. Современные взгляды на обогащение рациона детского и взрослого населения витамином D: проблемы и перспективы / Л.Я. Климов, П. Плудовский, И.Н. Захарова // Consilium Medicum. Педиатрия. (Прил.). – 2017. – №. 3. – С. 10-17.
17. Коденцова, В.Н. Состав жирового компонента рациона и обеспеченность организма жирорастворимыми витаминами / Коденцова В.Н. // Вопросы питания. – 2014. –Т. 6, № 83. – С. 4-17.
18. Коровина, Н.А. Современные подходы к профилактике и лечению рахита у детей / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова // Лечащий врач. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 22.
19. Косыгина, А.В. Гормоны жировой ткани – адипонектин и висфатин и экспрессия контролирующих их генов при ожирении у детей [автореф. дисс. канд. мед. наук] / Косыгина А.В. – 2011. – 27 с.
20. Лашкова, Ю.С. Профилактика и лечение дефицита витамина D: современный

- взгляд на проблему / Ю.С. Лашкова // *Pediatric pharmacology*. – 2015. – № 12 (1). – С. 46-51.
21. Майлян, Э.А. Регуляция витамином D метаболизма костной ткани / Э.А. Майлян, Н.А. Резниченко, Д.Э. Майлян // *Медицинский вестник юга России*. – 2017. – № 8 (1). – С. 12-20.
22. Мальцев, С.В. Обеспеченность витамином D детей разных возрастных групп в зимний период / Мальцев С.В. // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2017. – №. 62 (2). – С. 99-103.
23. Мальцев, С.В. Рахит у детей: причины, диагностика, лечение / Мальцев С.В. // *Практическая медицина*. – 2017. – №. 5 (106) – С. 44-48.
24. Мальцев, С.В. Обеспеченность витамином D детей из группы медико-социального риска / С.В. Мальцев, А.М. Закирова // *Практическая медицина*. – 2017. – №. 5 (106) – С. 36-40.
25. Мальцева, Л.И. Клинико-генетические параллели обеспеченности витамином D и доброкачественных заболеваний молочных желез / Л.И. Мальцева, Ю.В. Гарифуллова, О.А. Кравцова // *Акушерство и гинекология*. – 2018. – №. 1. – С. 91-95.
26. Малявская, С.И. Обеспеченность витамином D и коррекция его дефицита в различных возрастных группах населения арктической зоны РФ / Малявская С.И. // *Практическая медицина*. – 2017. – №. 5 (106). – С. 41-44.
27. Малявская, С.И. Актуальность выявления метаболических фенотипов ожирения в детском и подростковом возрасте / С.И. Малявская, А.В. Лебедев // *Альманах клинической медицины*. – 2015. – №. 42. – С. 38-45.
28. Малявская, С.И. Низкий уровень витамина D и метаболические нарушения у подростков / С.И. Малявская, А.В. Лебедев, Г.Н. Кострова. *Инновационные технологии в эндокринологии. Сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов»*. – 2017. – С. 426 .
29. Мартиросов, Э.Г. Технологии и методы определения состава тела человека /

- Э.Г. Мартиросов, Д.В. Николаев, С.Г. Руднева. – Москва: Наука, 2006. – 248 с.
30. Масальский, С.С. Особенности обеспеченности витамином D при различном клиническом течении бронхиальной астмы у детей и подростков / С.С. Масальский, А.. Калмыкова, О.П. Уханова // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2018. – №. 1 ( 52). – С. 25-32.
31. Метаболиты витамина D: роль в диагностике и терапии витамин D-зависимой патологии / О.А. Громова [et al.] // Практическая медицина. – 2017. – №. 5 (106). – С. 4-10.
32. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы / А.В. Отт [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – №. 3. – С. 63-71.
33. Микронутриентный статус у детей с ожирением / Е.В. Павловская [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – №. 4. – С. 152.
34. Молочные продукты в питании детей с недостаточной обеспеченностью витамином D / Л.М. Панасенко [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – №4 ( 62). – С. 113-118.
35. Наумов, А.В. Гормон D3 как витамин для коморбидных состояний: кому, когда и как? / Наумов А.В. // Трудный пациент. – 2018. – №. 16( 3). – С. 20-27.
36. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков российской федерации: современные подходы к коррекции» / И.В. Вахлова [и др.]; под ред А.А. Баранова, В.А. Тутельян, Л.К. Мошетовой. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательство ‘Педиатр’, 2018. – 96 с.
37. Недостаточность витамина D и коморбидные состояния у детей 7–16 лет: интеллектуальный анализ данных / И.Н. Захарова [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2017. – №. 4. – С. 58-67.
38. Недостаточность витамина D и ожирение у детей и подростков: насколько взаимосвязаны две глобальные пандемии. Роль витамина D в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности (часть 1) / Л.Я. Климов [и др.] // Медицинский совет. – 2017. – №. 19. – С. 214-220.
39. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России: результаты многоцентрового когортного исследования РОДНИЧОК (2013–2014 гг.) / И.Н.

- Захарова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – №. 13 (6). – С. 30-34.
40. Недостаточность витамина D у подростков: результаты круглогодичного скрининга в Москве / И.Н. Захарова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2015. – №. 12 (5). – С. 528–531.
41. Обеспеченность витамином D детского населения г.Минска и Минской области / А.В. Сукало [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – №. 63(4). – С. 150.
42. Петеркова, В.А. Адипонектинсыворотки крови при ожирении у детей / В.А. Петеркова, А.В. Косыгина, О.В. Васюкова // Проблемы эндокринологии. – 2011. – №. 6. – С. 9-14.
43. Петеркова, В.А. Ожирение в детском возрасте / В.А. Петеркова, О.В. Ремизов // Ожирение и метаболизм. – 2004. – №. 1. – С. 17-23.
44. Распространенность дефицита витамина D в Северо-западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска / Т.Л. Каронова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2013. – №. 1. – С. 3-7.
45. Роль витамина D в системе мать-плацента-плод / С.В. Мальцев [и др.] // Практическая медицина. – 2016. – №. 1(93). – С. 23-31.
46. Романцова, Т.И. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость / Т.И. Романцова, Е.В. Островская // Альманах клинической медицины. – 2015. – №. 1(1). – С. 75-86.
47. Скурихин, И.М. Химический состав пищевых продуктов. Книга 1 / Скурихин И.М. – Москва: Агропромиздат, 1987. – 224 с.
48. Тутельян, В.А. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование / В.А. Тутельян, А.К. Батулин, И.Я. Конь // Педиатрия. Журн. им. Г.Н.Сперанского. – 2014. – №. 93 ( 5). – С. 28-31.
49. Уровень витамина D и его взаимосвязь с количеством жировой ткани и содержанием адипоцитокинов у женщин репродуктивного возраста / И.Л. Каронова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2012. – №. 6. – С. 19-23.
50. Уровни витамина D у представителей различных групп населения города



- Архангельска / С.И. Малявская [и др.] // Экология человека. – 2018. – №. 1. – С. 60-64.
51. Характеристика обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации / В.М. Коденцова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2018. – №. 21. – С. 32-37.
52. Эффективность коррекции гиповитаминоза D у детей старшей возрастной группы, проживающих в Москве / И.Н. Захарован [и др.] // Медицинский совет. – 2017. – №. 9. – С. 137-142.
53. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: Associations with disease and evolution / S. V. Ramagopalan [et al.] // Genome Research. – 2010. – Vol. 20, № 10. – P. 1352-1360.
54. A cross-sectional study of vitamin D and insulin resistance in children / A. Kelly [et al.] // Archives of Disease in Childhood. – 2011. – Vol. 96, № 5. – P. 447-452.
55. A Meta-analysis of Interventions That Target Children's Screen Time for Reduction / D.M. Maniccia [et al.] // Pediatrics. – 2011. – Vol. 128., № 1. – P. 193-210.
56. Adiponectin: an adipokine with protective features against metabolic syndrome. / M. Esfahani [et al.] // Iranian journal of basic medical sciences. – 2015. – Vol. 18, № 5. – P. 430-442.
57. Adorini L. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system / L. Adorini, G. Penna // Nature Clinical Practice Rheumatology. – 2008. – Vol. 4, № 8. – P. 404-412.
58. Advancing social and economic development by investing in women's and children's health: a new Global Investment Framework / K. Stenberg [et al.] // The Lancet. – 2014. – Vol. 383, № 9925. – P. 1333-1354.
59. Age-specific and sex-specific mortality in 187 countries, 1970–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / H. Wang [et al.] // The Lancet. – 2012. – Vol. 380, № 9859. – P. 2071-2094.
60. Antagonistic effects of vitamin D and parathyroid hormone on lipoprotein lipase in cultured adipocytes. / U. Querfeld [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology : JASN. – 1999. – Vol. 10, № 10. – P. 2158-2164.

61. Association of vitamin D with risk of type 2 diabetes: A Mendelian randomisation study in European and Chinese adults [Electronic resource] / L. Lu [et al.] // PLOS Medicine. – 2018. – Vol. 15. – № 5. – P. e1002566. – Available at: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002566>
62. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease / G. Targher [et al.] // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. – 2007. – Vol. 17, № 7. – P. 517-524.
63. Associations of blood pressure and hypertension with lead dose measures and polymorphisms in the vitamin D receptor and delta-aminolevulinic acid dehydratase genes. / B.K. Lee [et al.] // Environmental Health Perspectives. – 2001. – Vol. 109, № 4. – P. 383-389.
64. Atoum, M. Vitamin D and Breast Cancer: Latest Evidence and Future Steps / M. Atoum, F. Alzoughool [Electronic resource] // SAGE Journals. Breast Cancer: Basic and Clinical Research – 2017. – Vol. 11. – P. 117822341774981. – Available at: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1178223417749816>
65. Becker, S. Obesity related hyperinsulinaemia and hyperglycaemia and cancer development / S. Becker, L. Dossus, R. Kaaks // Archives of Physiology and Biochemistry. – 2009. – Vol. 115, № 2. – P. 86-96.
66. Bener, A. High prevalence of vitamin D deficiency in young children in a highly sunny humid country: a global health problem. / A. Bener, M. Al-Ali, G.F. Hoffmann // Minerva pediatrica. – 2009. – Vol. 61, № 1. – P. 15-22.
67. Bid, H.K. Vitamin-D receptor (VDR) gene (Fok-I, Taq-I and Apa-I) polymorphisms in healthy individuals from north Indian population. / H.K. Bid, D.K. Mishra, R.D. Mittal // Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP. – Vol. 6, № 2. – P. 147-52.
68. Bioelectrical impedance analysis—part II: utilization in clinical practice / U.G. Kyle [et al.] // Clinical Nutrition. – 2004. – Vol. 23, № 6. – P. 1430-1453.
69. Bioelectrical impedance analysis to estimate body composition, and change in adiposity, in overweight and obese adolescents: Comparison with dual-energy x-ray absorptiometry / C.S. Wan [et al.] // BMC Pediatrics. – 2014. – Vol. 14, № 1. – P. 249.

70. Bioelectrical impedance is an accurate method to assess body composition in obese but not severely obese adolescents. / J. Verney [et al.] // Nutrition research (New York, N.Y.). – 2016. – Vol. 36, № 7. – P. 663-670.
71. Body-composition reference data for simple and reference techniques and a 4-component model: a new UK reference child. / J.C.K. Wells [et al.] // The American journal of clinical nutrition. – 2012. – Vol. 96, № 6. – P. 1316-1326.
72. Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood / G. Twig [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2016. – Vol. 374, № 25. – P. 2430-2440.
73. Body Fat Content and 25-Hydroxyvitamin D Levels in Healthy Women / S. Arunabh [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2003. – Vol. 88, № 1. – P. 157-161.
74. Body weight status of school adolescents in Terengganu, Malaysia: a population baseline study / A. Ahmad [et al.] // BMC Public Health. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 9.
75. Branca, F. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response. / F. Branca, H. Nikogosian, T. Lobstein z. – World Health Organization (2007), 2009. – 408 p.
76. Cardiovascular Risk Factors and Excess Adiposity Among Overweight Children and Adolescents: The Bogalusa Heart Study / D.S. Freedman [et al.] // The Journal of Pediatrics. – 2007. – Vol. 150, № 1. – P. 12-17.
77. Child growth standards. WHO. [Electronic resource] // Available at: <http://www.who.int/childgrowth/standards/ru/>.
78. Childhood Adiposity, Adult Adiposity, and Cardiovascular Risk Factors / M. Juonala [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 365, № 20. – P. 1876-1885.
79. Childhood obesity, self-esteem and health-related quality of life among urban primary schools children in Kuching, Sarawak, Malaysia. / P.Y. Lee [et al.] // Malaysian journal of nutrition. – 2012. – Vol. 18, № 2. – P. 207-219.
80. Children's Preference for Large Portions: Prevalence, Determinants, and Consequences / C.K. Colapinto [et al.] // Journal of the American Dietetic Association. –

2007. – Vol. 107, № 7. – P. 1183-1190.

81. Clifton-Bligh, R.J. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes / R.J. Clifton-Bligh, P. McElduff, A. McElduff // *Diabetic Medicine*. – 2008. – Vol. 25, № 6. – P. 678-684.

82. Cole, T.J. Body mass index reference curves for the UK, 1990. / T.J. Cole, J. V Freeman, M.A. Preece // *Archives of disease in childhood*. – 1995. – Vol. 73, № 1. – P. 25-29.

83. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial / A.M. Belenchia [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2013. – Vol. 97, № 4. – P. 774-781.

84. Davison, K.K. Cross-sectional and longitudinal associations between TV viewing and girls' body mass index, overweight status, and percentage of body fat. / K.K. Davison, S.J. Marshall, L.L. Birch // *The Journal of pediatrics*. – 2006. – Vol. 149, № 1. – P. 32-7.

85. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity / J. Wortsman [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2000. – Vol. 72, № 3. – P. 690-693.

86. Deeb, K.K. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics / K.K. Deeb, D.L. Trump, C.S. Johnson // *Nature Reviews Cancer*. – 2007. – Vol. 7, № 9. – P. 684-700.

87. DeLuca, H.F. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites / H.F. DeLuca // *BoneKEy Reports*. – 2014. – Vol. 3. – P. 479.

88. Demerath, E.W. Pediatric body composition references: what's missing? / E.W. Demerath, W. Johnson // *The American journal of clinical nutrition*. – 2013. – Vol. 98, № 1. – P. 1-3.

89. Diehl, J.W. Effects of ambient sunlight and photoprotection on vitamin D status / J.W. Diehl, M.W. Chiu // *Dermatologic Therapy*. – 2010. – Vol. 23, № 1. – P. 48-60.

90. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D / eds. C. Ross [et al.]. – Washington, D.C.: National Academies Press, 2011. – 1132 p.

91. Effect of 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on Th17 and Th1 Response in Patients with Behçet's Disease / Y. Tian [et al.] // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2012. – Vol. 53, № 10. – P. 6434-6441.

92. Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D / A.G. Need [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 1993. – Vol. 58, № 6. – P. 882-885.
93. Effects of sunlight and diet on vitamin D status of pulmonary tuberculosis patients in Tbilisi, Georgia / N.S. Desai [et al.] // *Nutrition*. – 2012. – Vol. 28, № 4. – P. 362-366.
94. Eisenkölbl, J. Underestimation of percentage fat mass measured by bioelectrical impedance analysis compared to dual energy X-ray absorptiometry method in obese children. / J. Eisenkölbl, M. Kartasurya, K. Widhalm // *European journal of clinical nutrition*. – 2001. – Vol. 55, № 6. – P. 423-429.
95. El-Hajj Fuleihan, G. Vitamin D Deficiency in the Middle East and its Health Consequences for Children and Adults / G. El-Hajj Fuleihan // *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*. – 2009. – Vol. 7, № 1. – P. 77-93.
96. Elevada prevalencia de déficit de vitamina D entre los niños y adolescentes obesos españoles / S. Gutiérrez-Medina [et al.] // *Anales de Pediatría*. – 2014. – Vol. 80, № 4. – P. 229-235.
97. Ellis, K.J. Measuring body fatness in children and young adults: comparison of bioelectric impedance analysis, total body electrical conductivity, and dual-energy X-ray absorptiometry. / K.J. Ellis // *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. – 1996. – Vol. 20, № 9. – P. 866-873.
98. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline / M.F. Holick [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2011. – Vol. 96, № 7. – P. 1911-1930.
99. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D / T.C. Chen [et al.] // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2007. – Vol. 460, № 2. – P. 213-217.
100. Fat and lean BMI reference curves in children and adolescents and their utility in identifying excess adiposity compared with BMI and percentage body fat. / D.R. Weber [et al.] // *The American journal of clinical nutrition*. – 2013. – Vol. 98, № 1. – P. 49-56.
101. Feldman, D. Vitamin D 2nd Edition / D. Feldman, J.W. Pike, F.H. Glorieux. – San

Diego: Academic Press, 2005. – 1952 p.

102. Fisher, L. Vitamin D and Parathyroid Hormone in Outpatients With Noncholestatic Chronic Liver Disease / L. Fisher, A. Fisher // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2007. – Vol. 5, № 4. – P. 513-520.
103. Fracture risk assessment without bone density measurement in routine clinical practice. / W.D. Leslie [et al.] // *Osteoporosis international*. – 2012. – Vol. 23, № 1. – P. 75-85.
104. Fraser, D.R. Unique biosynthesis by kidney of a biological active vitamin D metabolite. / D.R. Fraser, E. Kodicek // *Nature*. – 1970. – Vol. 228, № 5273. – P. 764-766.
105. Gautron, L. Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance / L. Gautron, J.K. Elmquist // *Journal of Clinical Investigation*. – 2011. – Vol. 121, № 6. – P. 2087-2093.
106. Gender-Dependent Skeletal Effects of Vitamin D Deficiency in a Younger Generation / J.S. Lim [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2012. – Vol. 97, № 6. – P. 1995-2004.
107. Giovannucci, E. Epidemiology of vitamin D and colorectal cancer. / E. Giovannucci // *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*. – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 11-9.
108. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / M. Ng [et al.] // *The Lancet*. – 2014. – Vol. 384, № 9945. – P. 766-781.
109. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets / C.F. Munns [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2016. – Vol. 101, № 2. – P. 394-415.
110. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D / A. Mithal [et al.] // *Osteoporosis International*. – 2009. – Vol. 20, № 11. – P. 1807-1820.
111. Harris S.S. Vitamin D and African Americans / S.S. Harris // *The Journal of Nutrition*. – 2006. – Vol. 136, № 4. – P. 1126-1129.
112. Height-normalized indices of the body's fat-free mass and fat mass: potentially useful indicators of nutritional status. / T.B. VanItallie [et al.] // *The American journal of*

clinical nutrition. – 1990. – Vol. 52, № 6. – P. 953-959.

113. Higher serum 25(OH)D concentration is associated with lower risk of chronic otitis media with effusion: a case-control study / R.E. Walker [et al.] // *Acta Paediatrica*. – 2017. – Vol. 106, № 9. – P. 1487-1492.

114. Hofsteenge, G.H. Fat-free mass prediction equations for bioelectric impedance analysis compared to dual energy X-ray absorptiometry in obese adolescents: a validation study. / G.H. Hofsteenge, M.J.M. Chinapaw, P.J.M. Weijs // *BMC pediatrics*. – 2015. – Vol. 15. – P. 158.

115. Holick, M.F. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health / M.F. Holick // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2006. – Vol. 81, № 3. – P. 353-373.

116. Holick, M.F. McCollum Award Lecture, 1994: Vitamin D—new horizons for the 21st century / M.F. Holick // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 1994. – Vol. 60, № 4. – P. 619-630.

117. Holick, M.F. The D-Lightful Vitamin D for Child Health / M.F. Holick // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. – 2012. – Vol. 36, № 1. – P. 9-19.

118. Holick, M.F. Vitamin D: Its role in cancer prevention and treatment / M.F. Holick // *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. – 2006. – Vol. 92, № 1. – P. 49-59.

119. Holick, M.F. *Vitamin D* / M.F. Holick. – Totowa, NJ: Humana Press, 2010. – 1160 p.

120. Holick, M.F. Vitamin D Deficiency / M.F. Holick // *New England Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 357, № 3. – P. 266-281.

121. Holick, M.F. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application / M.F. Holick // *Annals of Epidemiology*. – 2009. – Vol. 19, № 2. – P. 73-78.

122. Holick, M.F. Evolutionary importance for the membrane enhancement of the production of vitamin D<sub>3</sub> in the skin of poikilothermic animals. / M.F. Holick, X.Q. Tian, M. Allen // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1995. – Vol. 92, № 8. – P. 3124-3126.

123. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. / R. Alemzadeh [et al.] // *Metabolism: clinical and experimental*. – 2008. – Vol. 57, № 2. – P. 183-191.

124. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994 / S. Nesby-O'Dell [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2002. – Vol. 76, № 1. – P. 187-192.
125. Impact of socioeconomic factors on nutritional status in primary school children. / N.F. Babar [et al.] // *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC*. – 2010. – Vol. 22, № 4. – P. 15-18.
126. Insulin resistance and its association with the components of the metabolic syndrome among obese children and adolescents [Electronic resource] / C. Juárez-López [et al.] // *BMC Public Health*. – 2010. – Vol. 10, № 318. – Available at: <https://bmcpublikealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-10-318>
127. MacLaughlin, J.A. Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D3 and its photoisomers in human skin / J.A. MacLaughlin, R.R. Anderson, M.F. Holick // *Science*. – 1982. – Vol. 216, № 4549. – P. 1001-1003.
128. Katsiki, N. Adiponectin, lipids and atherosclerosis / N. Katsiki, C. Mantzoros, D.P. Mikhailidis // *Current Opinion in Lipidology*. – 2017. – Vol. 28, № 4. – P. 347-354.
129. Kelly, T.L. DXA body composition: theory and practice / T.L. Kelly, N. Berger, T.L. Richardson // *Applied Radiation and Isotopes*. – 1998. – Vol. 49, № 5-6. – P. 511-513.
130. Kelly, T.L. Dual Energy X-Ray Absorptiometry Body Composition Reference Values from NHANES [Electronic resource] / T.L. Kelly, K.E. Wilson, S.B. Heymsfield // *PLoS ONE*. – 2009. – Vol. 4, № 9. – P. e7038. – Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0007038>
131. Kyle, U.G. Bioelectrical impedance analysis? Part I: review of principles and methods / U.G. Kyle // *Clinical Nutrition*. – 2004. – Vol. 23, № 5. – P. 1226-1243.
132. Leptin and coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis / S.B. Chai [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 233, № 1. – P. 3-10.
133. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: Systematic review and meta-analysis / J. Parker [et al.] // *Maturitas*. – 2010. – Vol. 65, № 3. – P. 225-236.
134. Lipoprotein lipase links vitamin D, insulin resistance, and type 2 diabetes: a cross-



- sectional epidemiological study [Electronic resource] / Y. Huang [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2013. – Vol. 12, № 17. – Available at: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-17>
135. MacLaughlin, J. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. / J. MacLaughlin, M.F. Holick // *Journal of Clinical Investigation*. – 1985. – Vol. 76, № 4. – P. 1536-1538.
136. Marshall, W.A. Variations in pattern of pubertal changes in girls. / W.A. Marshall, J.M. Tanner // *Archives of disease in childhood*. – 1969. – Vol. 44, № 235. – P. 291-303.
137. Marshall, W.A. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. / W.A. Marshall, J.M. Tanner // *Archives of disease in childhood*. – 1970. – Vol. 45, № 239. – P. 13-23.
138. Matsubara, M. Decreased Plasma Adiponectin Concentrations in Women with Dyslipidemia / M. Matsubara, S. Maruoka, S. Katayose // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2002. – Vol. 87, № 6. – P. 2764-2769.
139. Matsunuma, A. Leptin attenuates gene expression for renal 25-hydroxyvitamin D3-1 $\alpha$ -hydroxylase in mice via the long form of the leptin receptor / A. Matsunuma, N. Horiuchi // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2007. – Vol. 463, № 1. – P. 118-127.
140. McCarthy, H.D. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0-16.9 y. / H.D. McCarthy, K. V Jarrett, H.F. Crawley // *European journal of clinical nutrition*. – 2001. – Vol. 55, № 10. – P. 902-907.
141. McDonnell, S.L. Quantifying the food sources of basal vitamin d input / S.L. McDonnell, C.B. French, R.P. Heaney // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2014. – Vol. 144. – P. 149-151.
142. Mellanby, E. An experimental investigation on rickets. / E. Mellanby // *Lancet*. – 1919. – Vol. 1. – P. 407-412.
143. Mithal, A. Treatment of Vitamin D Deficiency / A. Mithal // *2014 Meet-The-Professor: Endocrine Case Management*. The Endocrine Society. – 2014. – P. 37-39.
144. Munger, K.L. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis / K.L. Munger, L.I. Levin, B.W. Hollis // *JAMA*. – 2006. – Vol. 296, № 23. – P. 2832-2838.

145. National Osteoporosis Society Vitamin D Guideline Summary / T.J. Aspray [et al.] // *Age and Ageing*. – 2014. – Vol. 43, № 5. – P. 592-595.
146. New understanding of the molecular mechanism of receptor-mediated genomic actions of the vitamin D hormone. / M.R. Haussler [et al.] // *Bone*. – 1995. – Vol. 17, № 2 (Suppl). – P. 33-38.
147. Nogueira-de-Almeida, C.A. Different Criteria for the Definition of Insulin Resistance and Its Relation with Dyslipidemia in Overweight and Obese Children and Adolescents / C.A. Nogueira-de-Almeida, E.D. de Mello // *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*. – 2018. – Vol. 21, № 1. – P. 59-67.
148. Norman, A.W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health / A.W. Norman // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2008. – Vol. 88, № 2. – P. 491-499.
149. Obesity, adipose tissue function and the role of vitamin D / A.U. Koszowska [et al.] // *Central European Journal of Immunology*. – 2014. – Vol. 2. – P. 260-264.
150. Obesity and cancer: the role of vitamin D [Electronic resource] / T. Shanmugalingam [et al.] // *BMC Cancer*. – 2014. – Vol. 14, № 712. – Available at: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-14-712>
151. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis / M. Pereira-Santos [et al.] // *Obesity Reviews*. – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 341-349.
152. Obesity is associated with vitamin D deficiency in Danish children and adolescents / J.L. Plesner [et al.] // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. – 2018. – Vol. 31, № 1. – P. 53-61.
153. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future / Q. Tang [et al.] // *Drug Discoveries & Therapeutics*. – 2015. – Vol. 9, № 6. – P. 380-385.
154. Pediatric Obesity and Vitamin D Deficiency: A Proteomic Approach Identifies Multimeric Adiponectin as a Key Link between These Conditions [Electronic resource] / G.E. Walker [et al.] // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. e83685. – Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0083685>

155. Percentiles of fasting serum insulin, glucose, HbA1c and HOMA-IR in pre-pubertal normal weight European children from the IDEFICS cohort / J. Peplies [et al.] // *International Journal of Obesity*. – 2014. – Vol. 38, № 2. – P. 39-47.
156. Phenobarbital suppresses vitamin D3 25-hydroxylase expression: A potential new mechanism for drug-induced osteomalacia / F. Hosseinpour [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2007. – Vol. 357, № 3. – P. 603-607.
157. Physical Activity, Sedentary Time, and Obesity in an International Sample of Children / P.T. Katzmarzyk [et al.] // *Medicine & Science in Sports & Exercise*. – 2015. – Vol. 47, № 10. – P. 2062-2069.
158. Physiological and health implications of a sedentary lifestyle / M.S. Tremblay [et al.] // *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. – 2010. – Vol. 35, № 6. – P. 725-740.
159. Pike, J.W. Vitamin D3 Receptors: Structure and Function in Transcription / J.W. Pike // *Annual Review of Nutrition*. – 1991. – Vol. 11, № 1. – P. 189-216.
160. Pike, J.W. Regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in bone cells: exploiting new approaches and defining new mechanisms / J.W. Pike, S.M. Lee, M.B. Meyer // *BoneKey Reports*. – 2014. – Vol. 3. – P. 482.
161. Ponchon, G. The role of the liver in the metabolism of vitamin D / G. Ponchon, H.F. Deluca // *Journal of Clinical Investigation*. – 1969. – Vol. 48, № 7. – P. 1273-1279.
162. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. / P. Płudowski [et al.] // *Endokrynologia Polska*. – 2013. – Vol. 64, № 4. – P. 319-327.
163. Predicting body composition from anthropometry in pre-adolescent children. / C. V Dezenberg [et al.] // *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. – 1999. – Vol. 23, № 3. – P. 253-259.
164. Prentice, A. Milk Intake, Calcium and Vitamin D in Pregnancy and Lactation: Effects on Maternal, Fetal and Infant Bone in Low- and High-Income Countries / A. Prentice // *Milk and Milk Products in Human Nutrition*. – Basel: Karger, 2011. – P. 1-15.

165. Prevalence and Associations of 25-Hydroxyvitamin D Deficiency in US Children: NHANES 2001-2004 / J. Kumar [et al.] // *Pediatrics*. – 2009. – Vol. 124, № 3. – P. 362-370.
166. Prevalence of Childhood and Adult Obesity in the United States, 2011-2012 / C.L. Ogden [et al.] // *JAMA*. – 2014. – Vol. 311, № 8. – P. 806-814.
167. Prevalence of Obesity and Trends in Body Mass Index Among US Children and Adolescents, 1999-2010 / C.L. Ogden [et al.] // *JAMA*. – 2012. – Vol. 307. – № 5. – P. 483-490.
168. Prevalence of vitamin D deficiency in pre-type 1 diabetes and its association with disease progression / J. Raab [et al.] // *Diabetologia*. – 2014. – Vol. 57, № 5. – P. 902-908.
169. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. / M.C. Chapuy [et al.] // *Osteoporosis international*. – 1997. – Vol. 7, № 5. – P. 439-443.
170. Prosser, D.E. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D / D.E. Prosser, G. Jones // *Trends in Biochemical Sciences*. – 2004. – Vol. 29, № 12. – P. 664-673.
171. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children / C.A. Camargo [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2014. – Vol. 134, № 4. – P. 831-835.
172. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren / M. Urashima [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2010. – Vol. 91, № 5. – P. 1255-1260.
173. Rasouli, N. Adipocytokines and the Metabolic Complications of Obesity / N. Rasouli, P.A. Kern // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2008. – Vol. 93, № 11. – P. 64-73.
174. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians / B. Shashaj [et al.] // *Acta Diabetologica*. – 2016. – Vol. 53, № 2. – P. 251-260.
175. Relation of Serial Changes in Childhood Body-Mass Index to Impaired Glucose Tolerance in Young Adulthood / S.K. Bhargava [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 350, № 9. – P. 865-875.
176. Relationship between 25(OH)D levels and circulating lipids in African American

adolescents / S. Sriram [et al.] // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. – 2016. – Vol. 29. – № 10.

177. Relationship between elevated triglyceride levels with the increase of HOMA-IR and HOMA- $\beta$  in healthy children and adolescents with normal weight / L.E. Simental-Mendía [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. – 2015. – Vol. 174, № 5. – P. 597-605.

178. Relationships of low serum vitamin D<sub>3</sub> with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity [Electronic resource] / A.T. McGill [et al.] // *Nutrition Journal*. – 2008. – Vol. 7, № 4. – Available at: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-7-4>

179. Renaissance of leptin for obesity therapy / C. Quarta [et al.] // *Diabetologia*. – 2016. – Vol. 59, № 5. – P. 920-927.

180. Retinoic acid and vitamin D(3) powerfully inhibit in vitro leptin secretion by human adipose tissue. / C. Menendez [et al.] // *The Journal of endocrinology*. – 2001. – Vol. 170, № 2. – P. 425-431.

181. Role of Leptin Deficiency, Inefficiency, and Leptin Receptors in Obesity / M. Wasim [et al.] // *Biochemical Genetics*. – 2016. – Vol. 54, № 5. – P. 565-572.

182. Romualdo, M.C. Insulin resistance in obese children and adolescents / M.C. Romualdo, F.J. Nóbrega, M.A. Escrivão // *Jornal de Pediatria*. – 2014. – Vol. 90, № 6. – P. 600-607.

183. Schmid, A. Natural Vitamin D Content in Animal Products / A. Schmid, B. Walther // *Advances in Nutrition*. – 2013. – Vol. 4, № 4. – P. 453-462.

184. Serum adiponectin is related to plasma high-density lipoprotein cholesterol but not to plasma insulin-concentration in healthy children: the FLVS II study / A. Kettaneh [et al.] // *Metabolism*. – 2006. – Vol. 55, № 9. – P. 1171-1176.

185. Sexual Dimorphism for the Association between Vitamin D and Insulin Resistance in Chinese People / B. Han [et al.] // *International Journal of Endocrinology*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 1-6.

186. Sexual dimorphism of body composition and insulin sensitivity across pubertal development in obese Caucasian subjects. / C. Brufani [et al.] // *European journal of endocrinology*. – 2009. – Vol. 160, № 5. – P. 769-775.

187. Springbett, P. Photoprotection and vitamin D status / P. Springbett, S. Buglass, A.R. Young // *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. – 2010. – Vol. 101, № 2. – P. 160-168.
188. Stable intergenerational associations of childhood overweight during the development of the obesity epidemic / T.A. Ajslev [et al.] // *Obesity*. – 2015. – Vol. 23. – № 6. – P. 1279-1287.
189. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials on the Effect of Exercise on Serum Leptin and Adiponectin in Overweight and Obese Individuals / N. Yu [et al.] // *Hormone and Metabolic Research*. – 2017. – Vol. 49, № 03. – P. 164-173.
190. The association between vitamin D status and circulating adiponectin independent of adiposity in subjects with abnormal glucose tolerance / H. Nimitphong [et al.] // *Endocrine*. – 2009. – Vol. 36, № 2. – P. 205-210.
191. The clinical and biochemical presentation of vitamin D deficiency and insufficiency in children and adolescents / E. Torun [et al.] // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. – 2013. – Vol. 26, № 5-6. – P. 469-475
192. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. / Z. Lagunova [et al.] // *Anticancer research*. – 2009. – Vol. 29, № 9. – P. 3713-3720.
193. The influence of body mass index and renin–angiotensin–aldosterone system activity on the relationship between 25-hydroxyvitamin D and adiponectin in Caucasian men / A. Vaidya [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2011. – Vol. 164, № 6. – P. 995-1002.
194. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases / F. Frasca [et al.] // *Archives of Physiology and Biochemistry*. – 2008. – Vol. 114, № 1. – P. 23-37.
195. The serum vitamin D level is inversely correlated with nonalcoholic fatty liver disease / G.E. Chung [et al.] // *Clinical and Molecular Hepatology*. – 2016. – Vol. 22, № 1. – P. 146-151.
196. Tissue distribution of 7-dehydrocholesterol, vitamin D<sub>3</sub> and 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in several species of fishes. / A. Takeuchi [et al.] // *Journal of nutritional science and*

vitaminology. – 1986. – Vol. 32, № 1. – P. 13-22.

197. Tracking of overweight status from childhood to young adulthood: the Bogalusa Heart Study / P. Deshmukh-Taskar [et al.] // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2006. – Vol. 60, № 1. – P. 48-57.

198. Trump, D. Vitamin D in prostate cancer / D. Trump, J. Aragon-Ching // *Asian Journal of Andrology*. – 2018. – Vol. 20, № 3. – P. 244-252.

199. Updated analysis of vitamin D receptor gene FokI polymorphism and prostate cancer susceptibility / Y.Y. Mi [et al.] // *Archives of Medical Science*. – 2017. – Vol. 6. – P. 1449-1458.

200. Validation of foot-to-foot bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry in the assessment of body composition in young children: the EarlyBird cohort. / J. Hosking [et al.] // *The British journal of nutrition*. – 2006. – Vol. 96, № 6. – P. 1163-1168.

201. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia in Slack Skin Disease: Evidence for Involvement of Extrarenal 25-Hydroxyvitamin D 1 $\alpha$ -Hydroxylase / H. Karakelides [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2006. – Vol. 21, № 9. – P. 1496-1499.

202. Vitamin D, Inflammation, and Colorectal Cancer Progression: A Review of Mechanistic Studies and Future Directions for Epidemiological Studies / A.S. van Harten-Gerritsen [et al.] // *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. – 2015. – Vol. 24, № 12. – P. 1820-1828.

203. Vitamin D activity of breast milk in women randomly assigned to vitamin D3 supplementation during pregnancy<sup>1,2</sup> / C.R. Wall [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2016. – Vol. 103, № 2. – P. 382-388.

204. Vitamin D and diabetes mellitus: an update 2013. / L.H. Griz [et al.] // *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. – 2014. – Vol. 58, № 1. – P. 1-8.

205. Vitamin D Deficiency: A Potential Modifiable Risk Factor for Cardiovascular Disease in Children with Severe Obesity / A. Iqbal [et al.] // *Children*. – 2017. – Vol. 4, № 9. – P. 80.

206. Vitamin D Deficiency and Bone Health in Healthy Adults in Finland: Could This Be a Concern in Other Parts of Europe? / C.J.E. Lamberg-Allardt [et al.] // *Journal of*

Bone and Mineral Research. – 2001. – Vol. 16, № 11. – P. 2066-2073.

207. Vitamin D Deficiency Associated With Markers of Cardiovascular Disease in Children With Obesity / M. Censani [et al.] // *Global Pediatric Health*. – 2018. – Vol. 5. – P. 1-6.

208. Vitamin D deficiency in childhood obesity is associated with high levels of circulating inflammatory mediators and low insulin sensitivity / M. Reyman [et al.] // *International Journal of Obesity*. – 2014. – Vol. 38, № 1. – P. 46-52.

209. Vitamin D Deficiency in Obese Children and Its Relationship to Insulin Resistance and Adipokines [Electronic resource] / C.L. Roth [et al.] // *Journal of Obesity*. – 2011. – P. 495101. – Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/495101>

210. Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population / M.-H. Gannagé-Yared [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2009. – Vol. 160, № 6. – P. 965-971.

211. Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians. / D. Rucker [et al.] // *CMAJ: Canadian Medical Association journal*. – 2002. – Vol. 166, № 12. – P. 1517-1524.

212. Vitamin D insufficiency in obese children and relation with lipid profile / R.E. Rusconi [et al.] // *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. – 2015. – Vol. 66, № 2. – P. 132-134.

213. Vitamin D insufficiency is associated with insulin resistance independently of obesity in primary schoolchildren. The healthy growth study / G. Moschonis [et al.] // *Pediatric Diabetes*. – 2018. – Vol. 19, № 5. – P. 866-873.

214. Vitamin D receptor gene polymorphisms in relation to Vitamin D related disease states / A.G. Uitterlinden [et al.] // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2004. – Vol. 89-90. – P. 187-193.

215. Vitamin D reduces the differentiation and expansion of Th17 cells in young asthmatic children / A. Hamzaoui [et al.] // *Immunobiology*. – 2014. – Vol. 219, № 11. – P. 873-879.

216. Vitamin D signalling in adipose tissue / C. Ding [et al.] // *British Journal of Nutrition*. – 2012. – Vol. 108, № 11. – P. 1915-1923.



217. Vitamin D supplementation and cancer: review of randomized controlled trials. / M. Lazzeroni [et al.] // *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*. – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 118-125.
218. Vitamin D supplementation guidelines. / P. Pludowski [et al.] // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. – 2018. – Vol. 175. – P. 125-135.
219. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). / R. Rizzoli [et al.] // *Current medical research and opinion*. – 2013. – Vol. 29, № 4. – P. 305-13.
220. Vitamin status after bariatric surgery: a randomized study of gastric bypass and duodenal switch / E.T. Aasheim [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2009. – Vol. 90, № 1. – P. 15-22.
221. Wacker, M. Sunlight and Vitamin D / M. Wacker, M.F. Holick // *Dermato-Endocrinology*. – 2013. – Vol. 5, № 1. – P. 51-108.
222. Webb, A.R. Influence of Season and Latitude on the Cutaneous Synthesis of Vitamin D<sub>3</sub>: Exposure to Winter Sunlight in Boston and Edmonton Will Not Promote Vitamin D<sub>3</sub> Synthesis in Human Skin / A.R. Webb, L. Kline, M.F. Holick // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 1988. – Vol. 67, № 2. – P. 373-378.
223. WHO. Nutrition, Physical Activity and Obesity Russian Federation. WHO-country profile [Electronic resource]. – Available at: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0015/243321/Russian-Federation-WHO-Country-Profile.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0015/243321/Russian-Federation-WHO-Country-Profile.pdf).
224. Yu, S. The vitamin D receptor is required for iNKT cell development / S. Yu, M.T. Cantorna // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2008. – Vol. 105, № 13. – P. 5207-5212.
225. Ziemke, F. Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research / F. Ziemke, C.S. Mantzoros // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2010. – Vol. 91, № 1. – P. 258-261.