

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я.ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я.ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ШУЛЬГАЙ АННА-МАРІЯ АРКАДІЇВНА

УДК 616.391:577.161.2-06:616-008.6-053.6

ДИСЕРТАЦІЯ
ДІАГНОСТИКА ТА ПРОГНОЗУВАННЯ КАРДІОМЕТАБОЛІЧНИХ
ПОРУШЕНЬ ТА ВІТАМІН D СТАТУСУ У ДІТЕЙ ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ
З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ

228 – Педіатрія
22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____ Шульгай А.-М.А.

Науковий керівник: **Павлишин Галина Андріївна**, доктор медичних наук,
професор

Тернопіль – 2020

АНОТАЦІЯ

Шульгай А.-М.А. Діагностика та прогнозування кардіометаболічних порушень та вітамін D статусу у дітей підліткового віку з надмірною масою тіла та ожирінням. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2020.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2020.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання педіатрії, що полягає в удосконаленні ранньої діагностики та прогнозуванні кардіометаболічних порушень і вітамін D статусу у дітей підліткового віку з надмірною масою тіла та ожирінням, шляхом визначення основних предикторів їх формування.

Проведено обстеження 60 дітей з надмірною масою тіла, 76 дітей з ожирінням та 60 дітей з нормальною масою тіла віком від 12 до 17 років. У дослідженні використано епідеміологічні, загальноклінічні, антропометричні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи дослідження.

У дітей підліткового віку виявлено низький рівень забезпечення вітаміном D і його залежність від маси тіла. Вміст 25(OH)D у сироватці крові дітей з нормальною масою тіла становить 17,90 (12,16-24,93) нг/мл, з надмірною масою тіла – 14,69 (10,27-20,30) нг/мл, з ожирінням – 12,71 (9,36-17,37) нг/мл, і є достовірно меншим від показників у дітей з нормальною масою тіла. Частота прояву дефіциту вітаміну D у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням складає 74,26 %, а у дітей з нормальною масою тіла – у 56,67 % випадків ($p < 0,05$).

Важливими чинниками, що впливають на стан забезпечення вітаміном D у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням, є особливості їх харчового

анамнезу, режиму дня. Встановлено достовірний зв'язок між рівнем забезпечення вітаміном D та фізичною активністю ($r=0,575$; $p=0,000$); доходом сім'ї ($r=0,406$; $p=0,001$); вживанням молока ($r=0,374$; $p=0,001$); вживанням добавок вітаміну D (або риб'ячого жиру з вітаміном D) ($r=0,299$; $p=0,009$); щоденним перебуванням на свіжому повітрі ($r=0,248$; $p=0,032$); часом, проведеним за комп'ютером, телевізором або гаджетами ($r=-0,318$; $p=0,005$); частотою прийому їжі ($r=-0,297$; $p=0,016$).

Визначено, що забезпеченість вітаміном D у підлітків з ожирінням має достовірні взаємозв'язки з основними антропометричними показниками: індексом маси тіла ($r=-0,624$; $p=0,000$), окружністю талії ($r=-0,462$; $p=0,000$), окружністю стегон ($r=-0,369$; $p=0,001$), відношенням окружності талії до окружності стегон ($r=-0,398$; $p=0,000$), відношенням окружності талії до зросту ($r=-0,406$; $p=0,000$).

У підлітків при надмірній масі тіла та ожирінні у крові збільшується кількість проатерогенних холестерин не-ліпопротеїнів високої щільності ($p<0,05$), глюкози ($p<0,05$), інсуліну ($p<0,05$) та зменшується кількість антиатерогенних холестерин ліпопротеїнів високої щільності ($p<0,05$). Показник відносного ризику розвитку метаболічних порушень при ожирінні за рівнем холестерин ліпопротеїнів високої щільності становить $RR=9,74$ (95 % ДІ 3,15-30,04), холестерин ліпопротеїнів низької щільності – $RR=2,01$ (95 % ДІ 1,22-3,27), тригліцеридів – $RR=8,29$ (95 % ДІ 2,02-33,96), базальної глюкози – $RR=5,26$ (95 % ДІ 1,64-16,87).

Забезпеченість вітаміном D достовірно корелює з показниками ліпідного обміну: рівнем загального холестерину ($r=-0,193$; $p=0,025$), холестерин ліпопротеїнів низької щільності ($r=-0,217$; $p=0,011$), холестерин не-ліпопротеїнів високої щільності ($r=-0,219$; $p=0,011$), індексом атерогенності ($r=-0,284$; $p=0,001$); показниками вуглеводного обміну: рівнем інсуліну ($r=-0,483$; $p=0,000$), індексом інсулінорезистентності HOMA-IR ($r=-0,454$; $p=0,000$).

Виявлено, що у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням при дефіциті вітаміну D розвиваються розлади вегетативного гомеостазу, які

проявляються зменшенням активності парасимпатичного відділу автономної нервової системи із зниженням часових і спектральних характеристик (зменшення величини стандартних відхилень середніх значень R–R інтервалів SDNN ($p=0,011$); зменшення величини квадратного кореня із суми квадратів різниці величин послідовних пар R–R-інтервалів RMSSD ($p=0,003$); зменшення частки пар послідовних R-R інтервалів, з різницею більше 50 мс pNN50% ($p=0,000$); зменшення загальної потужності спектра TP ($p=0,001$); зменшення потужності високочастотних коливань, які вказують на активність парасимпатичного відділу автономної нервової системи HF ($p=0,001$), питомої частки високочастотних коливань ($p=0,010$)) та підвищенням активності симпатичного відділу автономної нервової системи зі збільшенням питомої частки низькочастотних коливань LF ($p=0,046$), та їх потужності у загальній структурі варіабельності серцевого ритму. Проба з керованим диханням у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням, в поєднанні з дефіцитом вітаміну D, підтверджує стабільну симпатикотонію та виснаження регуляторних систем.

Зміни адипокінів при дефіциті вітаміну D у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням визначаються у 95,0 % випадків гіперлептинемією і у 62,3 % – гіпоадипонектинемією, яка поєднується із зростанням симпатичної активності автономної нервової системи.

Встановлено, що рівень лептину достовірно корелює з 25(OH)D ($r=-0,498$; $p=0,000$) та основними характеристиками метаболічного синдрому – кількістю холестерин ліпопротеїнів високої щільності ($r=-0,631$; $p=0,000$), холестерин ліпопротеїнів низької щільності ($r=0,189$; $p=0,028$), тригліцеридів ($r=0,384$; $p=0,000$), інсуліном ($r=0,788$; $p=0,000$), індексом інсулінорезистентності НОМА-IR ($r=0,743$; $p=0,000$). Вміст у крові адипонектину корелює з рівнем 25(OH)D ($r=0,592$; $p=0,000$), холестерин ліпопротеїнів високої щільності ($r=0,587$; $p=0,000$), холестерин ліпопротеїнів низької щільності ($r=-0,244$; $p=0,004$), тригліцеридів ($r=-0,359$; $p=0,000$), інсуліну ($r=-0,755$; $p=0,000$), індексом інсулінорезистентності НОМА-IR ($r=-0,719$; $p=0,000$).

У підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням, в поєднанні з дефіцитом вітаміну D, спостерігається підвищення рівня паратгормону. Встановлено сильний зворотний кореляційний зв'язок між показниками паратгормону та 25(OH)D ($r=-0,867$; $p=0,000$). У дітей з надмірною масою тіла та ожирінням при підвищеному рівні паратгормону визначається достовірно збільшення окружності талії ($p=0,002$), рівня тригліцеридів ($p=0,017$), індексу атерогенності ($p=0,040$), рівня інсуліну ($p=0,001$), індексу НОМА-IR ($p=0,001$), потужності низькочастотних коливань у варіабельності серцевого ритму LF ($p=0,028$).

Розроблено алгоритм діагностики кардіометаболічних порушень у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням залежно від вітамін D статусу, який включає оцінку антропометричних вимірювань та індексу маси тіла, спадкової обтяженості за ожирінням та генетично детермінованими порушеннями обміну, вітамін D статусу, систолічного та діастолічного тиску, варіабельності серцевого ритму, абдомінального ожиріння, рівня лептину, адипонектину, паратгормону, тригліцеридів, холестерин ліпопротеїнів високої щільності, холестерин ліпопротеїнів низької щільності, індексу атерогенності, індексу інсулінорезистентності НОМА-IR.

Прогностична модель кардіометаболічних порушень у підлітків з ожирінням та дефіцитом вітаміну D включає такі чутливі предиктори, як індекс маси тіла, окружність талії, рівень 25(OH)D, адипонектину та індекс атерогенності ліпідів.

Наукова новизна одержаних результатів. На основі комплексного епідеміологічного, клініко-анамнестичного, лабораторного та інструментального обстеження встановлено, що для дітей підліткового віку характерним є низький рівень забезпеченості вітаміном D, який найбільш виражений у дітей з ожирінням.

Доведено, що предикторами, які виступають як фактори відносного ризику розвитку дефіциту вітаміну D, є дохід на члена сім'ї, вживання кількості молока на добу, добавок вітаміну D (або рибацького жиру з вітаміном D),

фізична активність та тривалість проведеного часу за комп'ютером чи телевізором.

Вперше розроблено спосіб визначення рівня забезпеченості вітаміном D з використанням клініко-анамнестичних даних та антропометричних вимірювань, за допомогою якого можна спрогнозувати вітамін D статус.

Встановлено, що глибина розвитку кардіометаболічних порушень залежить від забезпеченості організму вітаміном D. Доведено, що при дефіциті вітаміну D збільшується кількість атерогенних та зменшується кількість антиатерогенних ліпідів. Зростання рівня атерогенних ліпідів, артеріального тиску супроводжується інсулінемією, інсулінорезистентністю. Встановлено, що додатковими факторами розвитку кардіометаболічних порушень, які зростають при дефіциті вітаміну D, є збільшення рівня паратгормону, лептину та зниження рівня адипонектину.

Вперше встановлено, що у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням визначається зміна активності стану автономної нервової системи у вигляді зниження активності парасимпатичної та зростання активності симпатичної нервової системи, які залежать від забезпеченості вітаміном D.

Вперше запропоновано діагностичний алгоритм кардіометаболічних порушень, який включає визначення вітамін D статусу, абдомінального ожиріння, базальної глікемії, активності симпатичного та парасимпатичного відділів автономної нервової системи, рівня артеріального тиску, лептину, паратгормону, адипонектину, інсуліну, холестерин ліпопротеїнів високої щільності, холестерин ліпопротеїнів низької щільності, індексу атерогенності, тригліцеридів.

Вперше розроблено модель прогнозування розвитку кардіометаболічних порушень у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням на фоні дефіциту вітаміну D, який базується на основних критеріях діагностичного алгоритму, та запропоновано спосіб оцінки якості даної моделі.

Практичне значення одержаних результатів. Вперше розроблено спосіб визначення забезпеченості вітаміном D, що базується на даних клініко-

анамнестичних та антропометричних досліджень і може використовуватися лікарями первинної ланки медичної допомоги при проведенні скринінгових досліджень та профілактики гіповітамінозу D у дітей.

На основі детального вивчення клінічних, лабораторних, функціональних показників запропоновано алгоритм ранньої діагностики кардіометаболічних порушень у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням, що дає можливість проведення їх своєчасної корекції.

Отримані результати дослідження розширили розуміння негативних взаємовпливів ожиріння та дефіциту вітаміну D, що необхідно враховувати в практичній педіатрії при розробці способів лікування у дітей.

Ключові слова: кальцидіол, 25(OH)D, вітамін D, діти, надлишкова маса тіла, ожиріння, кардіометаболічні порушення, адипоцитокіни, прогнозування.

ANNOTATION

Shulhai A.-M.A. The diagnostics and prediction of cardiometabolic risk and vitamin D status in overweight and obese adolescents. – Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

PhD thesis, specialty 228 «Pediatrics» (22 «Health Care»). Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2020.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2020.

The thesis has devoted to the theoretical generalization and a new solution for the actual scientific and practical pediatrician problem, which consists in improving the early diagnostics and prediction of cardiometabolic disorders and vitamin D status in overweight and obese adolescents, by determining the main predictors of their formation.

60 overweight, 76 obese children, and 60 children with normal body weight, aged 12 to 17 years, were examined. Epidemiological, clinical, anthropometric, laboratory, instrumental and statistical research methods have been used in the study.

It has been found that adolescents have a low level of vitamin D and it depends on body weight. The mean values of 25(OH)D in the blood serum in adolescents with normal body weight were 17.90 (12.16-24.93) ng/ml, in overweight – 14.69 (10.27-20.30) ng/ml, in obesity – 12.71 (9.36-17.37) ng/ml, which significantly differs from the data of adolescents with normal body weight. The frequency of vitamin D deficiency in adolescents with overweight and obesity was 74.26 %, and in children with normal body weight – in 56.67 % ($p < 0.05$).

The important factors that influence the vitamin D status in overweight and obese adolescents were the features of their nutritional history and daily regimen. A significant relationship between the vitamin D levels and physical activity ($r = 0.575$; $p = 0.000$), family income ($r = 0.406$; $p = 0.001$), daily servings of milk ($r = 0.374$; $p = 0.001$), vitamin D supplementation (or fish oil with vitamin D) ($r = 0.299$; $p = 0.009$), spent out time in fresh air ($r = 0.248$; $p = 0.032$), time spent watching TV, using a computer or other gadgets ($r = -0.318$; $p = 0.005$), meal frequency ($r = -0.297$; $p = 0.016$) have been found.

The vitamin D status in obese adolescents has significant relationships with the main anthropometric data: BMI ($r = -0.624$; $p = 0.000$), WC ($r = -0.462$; $p = 0.000$), HC ($r = -0.369$; $p = 0.001$), WC/HC ($r = -0.398$; $p = 0.000$), WC/height ($r = -0.406$; $p = 0.000$) has been established.

In overweight and obese adolescents in the blood increases the proatherogenic non-HDL cholesterol ($p < 0.05$), glucose ($p < 0.05$), insulin ($p < 0.05$), and decreases the anti-atherogenic HDL-C ($p < 0.05$), it has been defined. The relative risk of developing metabolic disorders in obese adolescents with metabolic criteria HDL-C levels was $RR = 9.74$ (95 % CI 3.15-30.04), LDL-C – $RR = 2.01$ (95 % CI 1.22-3.27), TG – $RR = 8.29$ (95 % CI 2.02-33.96), basal plasma glucose – $RR = 5.26$ (95 % CI 1.64-16.87).

Vitamin D levels have been significantly correlated with lipid metabolism data: total cholesterol ($r = -0.193$; $p = 0.025$), LDL-C ($r = -0.217$; $p = 0.011$), non-HDL cholesterol ($r = -0.219$; $p = 0.011$), atherogenic index of plasma (AIP) ($r = -0.284$; $p = 0.001$); carbohydrate metabolism data: insulin level ($r = -0.483$; $p = 0.000$), HOMA-IR ($r = -0.454$; $p = 0.000$), Caro index ($r = 0.467$; $p = 0.000$).

It was established that in overweight and obese adolescents with vitamin D deficiency develop dysfunction of autonomic nervous system in the form of decreased parasympathetic activity of the autonomic nervous system with a decrease in temporal and spectral characteristics (SDNN ($p = 0.011$), RMSSD ($p = 0.003$), pNN50 % ($p = 0.000$), a decrease in the total power of the spectrum TP ($p = 0.001$), the power of high-frequency oscillations HF ($p = 0.001$), the fraction of high-frequency oscillations HF norm ($p = 0.010$)), and increased sympathetic activity of the autonomic nervous system with the fraction rise of low-frequency oscillations ($p = 0.046$) and their power in the general structure of heart rate variability. Controlled deep breathing test in overweight and obese children, combined with vitamin D deficiency have shown confirms stable sympathicotonia and depletion of regulatory mechanisms.

In adolescents with overweight and obesity with vitamin D deficiency were determined adipokines changes. In 95.0 % of cases were defined hyperleptinemia, and in 62.3 % – hypo adiponectinemia, which has combined with increases in the sympathetic activity of the autonomic nervous system.

There were found a significant correlation between leptin serum levels and 25(OH)D ($r = -0.498$; $p = 0.000$), and the main characteristics of metabolic syndrome – HDL-C ($r = -0.631$; $p = 0.000$), LDL-C ($r = 0.189$; $p = 0.028$), TG ($r = 0.384$; $p = 0.000$), insulin levels ($r = 0.788$; $p = 0.000$), HOMA-IR ($r = 0.743$; $p = 0.000$). Correlations between adiponectin and the 25(OH)D levels ($r = 0.592$; $p = 0.000$), HDL-C ($r = 0.587$; $p = 0.000$), LDL-C ($r = -0.244$; $p = 0.004$), TG ($r = -0.359$; $p = 0.000$), insulin ($r = -0.755$; $p = 0.000$), HOMA-IR ($r = -0.719$; $p = 0.000$) have been determined.

There were determined an increase in parathyroid hormone levels in overweight and obese adolescents with a vitamin D deficiency. A strong inverse correlation was found between the parameters of the parathyroid hormone and 25(OH)D ($r = -0.867$; $p = 0.000$). In children with overweight and obesity with an increased level of parathyroid hormone, significant increases in WC ($p = 0.002$), TG levels ($p = 0.017$), AIP ($p = 0.040$), insulin levels ($p = 0.001$), HOMA-IR ($p = 0.001$), power of low-frequency oscillations LF ($p = 0.028$).

An algorithm has been developed for diagnosing cardiometabolic disorders in overweight and obese adolescents, depending on vitamin D status, which includes the assessment of anthropometric measurements and BMI, heritability obesity and genetically predispose metabolic disorders, vitamin D status, systolic and diastolic pressure, heart rate variability, abdominal obesity, leptin, adiponectin, parathyroid hormone, triglycerides, HDL-C, LDL-C, AIP, insulin resistance index (HOMA-IR).

A predictive model of cardiometabolic disorders in obese adolescents with vitamin D deficiency includes such sensitive predictors as BMI, WC, 25(OH)D level, adiponectin, and atherogenic index of plasma.

Scientific novelty of the research results. A comprehensive basis epidemiological, clinical, anamnestic, laboratory, and instrumental examination, has shown that adolescents were characterized by a low level of vitamin D, which was most pronounced in obese children.

Such predictors as income per family member, daily servings of milk, vitamin D supplementation (or vitamin D supplemented fish oil), physical activity, and time spent watching TV or using a computer, have been defined as risk factors for vitamin D deficiency.

For the first time, a method was developed for determining the vitamin D status using clinical and anamnestic data, and anthropometric measurements, with the help of which vitamin D status can be predicted.

The depth of cardiometabolic disorders development depends on vitamin D status it has been established. It has been proven that with vitamin D deficiency increases amount of atherogenic lipids and decreases amount of anti-atherogenic

lipids. The increase in the level of atherogenic lipids, blood pressure was accompanied by insulinemia and insulin resistance. It has been established that additional factors in the development of cardiometabolic disorders that grow with vitamin D deficiency are an increase in PTH and leptin levels and a decrease in adiponectin levels.

For the first time, in overweight and obese adolescents it was found that a change in the activity of the autonomic nervous system was determined in the form of a decreased activity of the parasympathetic nervous system and increased activity of the sympathetic nervous system, which depend on vitamin D status.

For the first time, a diagnostic algorithm for cardiometabolic disorders was proposed, what include the determination of vitamin D status, abdominal obesity, basal glucose, activity of the sympathetic and parasympathetic divisions of the autonomic nervous system, blood pressure levels, parathyroid hormone, leptin, adiponectin, basal insulin, HDL-C, LDL-C, atherogenic index of plasma, triglycerides.

For the first time, a model for predicting the development of cardiometabolic disorders in overweight and obese adolescents with vitamin D deficiency was developed, which is based on the main criteria of the diagnostic algorithm. Also, a method for assessing the quality of this model was proposed.

The practical significance of the attained results. For the first time, for determining the vitamin D status has been developed a method based on data from anamnesis, clinical examination, and anthropometric measurements, and can be used by primary care physicians in screening and prevention of hypovitaminosis D.

On the basis of a detailed study of clinical, laboratory, and functional data was proposed an algorithm for early diagnostic of cardiometabolic disorders in overweight and obese children, which makes it possible to correct them in time.

The obtained study results expanded understanding of the negative interactions between obesity and vitamin D deficiency, which should be taken into account in practical pediatrics when developing treatment methods.

Key words: calcidiol, 25(OH)D, vitamin D, children, overweight, obesity, cardiometabolic disorders, adipocytokines, prediction.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Павлишин ГА, Шульгай А-МА. Вітамін D-статус у патогенезі розвитку захворювань дітей. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;1:25-31. DOI 10.11603/24116-4944.2018.1.8800.

2. Shulhai AMA, Pavlyshyn HA, Shulhai OM. Peculiarities of the prevalence and risk factors for vitamin D deficiency in overweight and obese adolescents in Ukraine. Arch Balk Med Union. 2019;54(1):57-63. doi.org/10.31688/ABMU.2019.54.1.08.

3. Шульгай А-МА, Павлишин ГА. Рівень вітаміну D і кардіометаболічні фактори ризику у дітей підліткового віку з ожирінням. Світ медицини та біології. 2019;68(2):148-53. doi 10.26724/2079-8334-2019-2-68-148-153.

4. Shulhai AMA, Pavlyshyn HA. Features of lipid metabolism in overweight and obese adolescents depending on the various levels of vitamin D. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2019;2:37-43. https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v0.i2.10367.

5. Shulhai A, Pavlyshyn H, Shulhai O. Relation of carbohydrate exchange markers with vitamin D status in adolescents with overweight and obesity. Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism. 2019;25(4):169-76. doi:10.5114/pedm.2019.89640.

6. Павлишин ГА, Шульгай А-МА. Вплив метаболічних порушень на забезпеченість вітаміном D підлітків з ожирінням. Український журнал дитячої ендокринології. 2019;4(32):23-9. doi: http://doi.org/10.30978/UJPE2019-4-23.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Павлишин ГА, Шульгай А-МА. Забезпеченість вітаміном D підлітків та визначення факторів ризику розвитку її недостатності. В: Макеєва НІ, Алексеєва

НП, Ярова КК, Головачова ВО, редактори. Матеріали Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією; 2018 Бер.22-23; Харків. Харків: ХНМУ; 2018. с.252-253.

8. Сивик МР, Шульгай А-МА. Обеспечение витамином D и кальцием детей с эндокринной патологией. И: Баротов АК, редактор. Материалы XIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием Медицинская наука: Новые возможности; 2018 Апр. 27; Таджикистан, Душанбе. Душанбе: ТГМУ; 2018. с.342.

9. Шульгай А-МА. Функціональний стан вегетативної нервової системи у дітей з гіпоталамічним синдромом. В: Корда ММ, редактор. Матеріали XXII міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених; 2018 Квіт. 23-25; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2018. с.160.

10. Шульгай А-М. Статус вітаміну D у дітей з метаболічними порушеннями. В: Майданник ВГ, редактор. Матеріали в Міжнародному журналі педіатрії, акушерства та гінекології з XIII конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії»; 2018 Лист. 8-9; Київ. Київ: НМУ; 2018. с.65.

11. Павлишин ГА, Шульгай А-МА. Асоціація між рівнем вітаміну D і кардіометаболічними ризиками у дітей підліткового віку з надмірною масою тіла та ожирінням. В: Макєєва НІ, Головачова ВО, Алексеєва НП, Ярова КК, редактори. Матеріали Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією; 2019 Бер. 19-20; Харків. Харків: ХНМУ; 2019. с.159-160.

12. Шульгай А-МА. Дефіцит вітаміну D у дітей підліткового віку. В: Корда ММ, редактор. Матеріали XXIII міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2019 Квіт. 15-17; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2019. с.180.

13. Шульгай А-МА. Характеристика факторів ризику метаболічного синдрому у підлітків. В: Майданник ВГ, редактор. Матеріали наук.-практ.

конф. з міжнар. участю Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування дитячих хвороб; 2019 Квіт. 18-19; Київ. Київ: НМУ; 2019. с.32.

14. Шульгай А-М, Павлишин Г. Особливості метаболічного синдрому у дітей з ожирінням при дефіциті вітаміну D. В: Кліщ ІМ, редактор. Матеріали LXII наук.-практ. конф. Здобутки клінічної та експериментальної медицини (присвяченої 165-річчю від дня народження І.Я. Горбачевського); 2019 Черв. 13; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2019. с.77-78.

15. Shulhai A-M. Prevalence of metabolic syndrome among adolescents with excessive weight. In: Pogorielov M, editor. Abstract book of International Scientific and Practical Conference of Students, Postgraduates and Young Scientist Biomedical Perspectives; 2019 Oct. 16-18; Sumy. Sumy: Sumy State University; 2019. p.39.

16. Shulhai A-M, Pavlyshyn H, Shulhai O. Metabolic disorders in adolescents with overweight and obesity. In: Mazur A, editor. XXXV Zjazd Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego; 2019 Sep. 05-07; Rzeszow, Poland. Rzeszow: Grupa Medica; 2019. p.147.

17. Павлишин ГА, Шульгай А-МА, Шульгай ОМ. Особливості харчування дітей підліткового віку з дефіцитом вітаміну D та ожирінням. В: Макєєва НІ, Головачова ВО, Прийма ЮС, редактори. Матеріали Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією; 2020 Бер. 17-18; Харків. Харків: ХНМУ; 2020. с.142-143.

18. Shulhai AA. Prevalence of metabolic syndrome among obese adolescents in Ternopil region. В: Бойчук ТМ, редактор. Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених ВІМСО 2020; 2020 Квіт. 07-08; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2020. с.303.

19. Шульгай А-МА. Фактори впливу на розвиток ожиріння у дітей підліткового віку. В: Шульгай А, Кліщ І, Мазур ЛП, редактори. Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2020 Квіт. 13-15; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020. с.123.

20. Шульгай А-МА, Павлишин ГА. Взаємозв'язок адипокінів та вітамін-D статусу у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням. В: Кліщ ІМ, редактор. Матеріали LXIII наук.-практ. конф. Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2020 Черв. 12; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2020. с.54-55.

21. Шульгай А-МА, Павлишин ГА, винахідники; Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», патентовласник. Спосіб корекції метаболічного синдрому у дітей. Патент України на корисну модель 133234. Опубл. 2019 Бер. 25.

ЗМІСТ

	стор.
Перелік умовних позначень	18
Вступ	20
Розділ 1 Роль вітамін D статусу в патогенезі розвитку захворювань у дітей (огляд літератури)	27
1.1 Сучасні дані про метаболізм вітаміну D та його основну біологічну роль в організмі людини	27
1.2 Ожиріння, як важлива медико-соціальна проблема здоров'я	40
1.3 Поширеність недостатності та дефіциту вітаміну D у дітей	45
Розділ 2 Матеріали і методи дослідження	50
2.1 Загальна характеристика обстежених груп дітей	50
2.2 Методи дослідження	52
2.3 Статистичні методи дослідження	61
Розділ 3 Клініко-лабораторна характеристика дітей підліткового віку	64
3.1 Клініко-анамнестична характеристика дітей з надмірною масою тіла та ожирінням	64
3.2 Характеристика антропометричних показників досліджуваних груп дітей	73
3.3 Характеристика забезпеченості вітаміном D дітей підліткового віку з надмірною масою тіла та ожирінням	78
3.4 Основні предиктори розвитку недостатності та дефіциту вітаміну D у дітей підліткового віку з надмірною масою тіла та ожирінням	85
Розділ 4 Особливості обмінних порушень та нейровегетативного гомеостазу дітей з надмірною масою тіла та ожирінням залежно від вітамін D статусу	95

4.1	Характеристика ліпідного обміну у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням і його зв'язок з вітамін D статусом	95
4.2	Характеристика показників вуглеводного обміну у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням та його зв'язок з вітамін D статусом	108
4.3	Характеристика адипоцитокінів і паратгормону у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням залежно від забезпеченості вітаміном D	118
4.4	Функціональний стан автономної нервової системи у підлітків залежно від індексу маси тіла та вітамін D статусу	129
Розділ 5 Діагностика та прогнозування кардіометаболічних порушень залежно від вітамін D статусу у дітей підліткового віку з надмірною масою тіла та ожирінням		143
5.1	Діагностика кардіометаболічних порушень та їх зв'язок із забезпеченістю вітаміном D у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням	143
5.2	Прогнозування розвитку кардіометаболічних порушень у підлітків з дефіцитом вітаміну D і надмірною масою тіла та ожирінням	151
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження		155
Висновки		175
Практичні рекомендації		178
Список використаних джерел		179
Додатки		212

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

25(OH)D – 25-гідроксивітамін D, кальцидіол, кальциферол, 25-гідроксикальциферол

1,25(OH)₂D – 1,25-дигідроксивітамін D, 1,25-діоксивітамін D, кальцитріол, 1,25-дигідроксихолекальциферол

HOMA-IR – Homeostasis model assessment for insulin resistance (модель гомеостазу для оцінки резистентності до інсуліну)

IDF – International Diabetes Federation (міжнародна діабетична федерація)

VDR – vitamin D receptor (рецептор вітаміну D)

АГ – артеріальна гіпертензія

АНС – автономна нервова система

ВООЗ – всесвітня організація охорони здоров'я

BCR – варіабельність серцевого ритму

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ЗХС – загальний холестерин

ІА – індекс атерогенності

ІМТ – індекс маси тіла

ІР – інсулінорезистентність

МС – метаболічний синдром

ОС – окружність стегон

ОТ – окружність талії

ОТ/зріст – співвідношення окружності талії до зросту

ОТ/ОС – співвідношення окружності талії до окружності стегон

ПГН – порушення глікемії натще

ПТГ – паратгормон

ПТдГ – порушення толерантності до глюкози

САТ – систолічний артеріальний тиск

ТГ – тригліцериди

ХСЛПВЩ – холестерин ліпопротеїни високої щільності

ХСЛПНЩ – холестерин ліпопротеїни низької щільності

ХСЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїни дуже низької щільності

ХС-не-ЛПВЩ – холестерин не-ліпопротеїни високої щільності

ВСТУП

Актуальність теми. Стрімке зростання поширеності надлишкової маси тіла та ожиріння, дефіциту вітаміну D в останні десятиліття набули пандемічного характеру [1–6]. Особливий інтерес науковці проявляють до збільшення даних патологій у підлітковому віці, адже, за результатами багатьох досліджень, останні формують основні ризики розвитку серцево-судинних, метаболічних, імунних захворювань у дорослому віці, які призводять до зниження якості життя, зростання тимчасової непрацездатності, економічних втрат та зменшення тривалості життя [7–16].

Внаслідок відкриття плейотропних властивостей метаболітів вітаміну D, які пов'язані з їх геномними впливами через VDR-рецептори, що розташовані в різних органах, встановлено здатність вітаміну D впливати на їх функціональну діяльність, процеси проліферації та диференціювання клітин [1–3, 17–22].

Проведеними дослідженнями встановлено, що серед дітей дошкільного та шкільного віку в Україні визначався низький рівень забезпеченості вітаміном D [23–25]. Особливо вирізняється, серед дітей шкільного віку, низькою забезпеченістю вітаміном D підлітковий вік [7, 23, 24, 26, 27].

У науковій літературі широко ведуться дискусії щодо взаємозв'язків вітаміну D та його метаболітів з ожирінням [3, 28–34]. Вважається, що надмірна жирова клітковина сприяє депонуванню вітаміну D у жировій тканині, зменшенню кількості його активних форм, внаслідок порушення процесів гідроксилування в печінці, що супроводжується збільшенням синтезу адипокінів та паратгормону (ПТГ) [2, 9, 28, 35–39].

Відомо, що стан забезпеченості організму вітаміном D визначається багатьма як зовнішніми, так і внутрішніми факторами, які часто залежать від місця проживання та способу життя [4, 28, 40–46]. Проте повідомлення щодо чинників розвитку дефіциту вітаміну D серед підлітків України є поодинокими, та не мають комплексного аналізу. Для клініцистів важливе значення мають встановлені залежності рівня забезпеченості вітаміном D у підлітків з

надмірною масою тіла та ожирінням і проявів у них кардіометаболічних порушень, а також взаємозв'язок встановлених серцево-судинних та метаболічних ризиків зі станом ліпідного, вуглеводного обмінів, діяльністю автономної нервової системи, рівнем у крові ПТГ та адипокінів.

Для своєчасної діагностики хвороб та розробки заходів профілактики важливе місце займають моделі прогнозування розвитку патологій [47, 48]. А тому питання прогнозування розвитку кардіометаболічних порушень за умови різної забезпеченості організму вітаміном D, з врахуванням комплексного аналізу, має важливе значення для клінічної педіатрії.

Отже, діагностика та прогнозування кардіометаболічних порушень у дітей підліткового віку з надмірною масою тіла та ожирінням залежно від вітамін D статусу потребує комплексного різностороннього вивчення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом міжкафедральної науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України «Комплексний підхід до контролю симптомів, безпосереднього і віддаленого прогнозу в умовах коморбідної патології в клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря» (№ державної реєстрації 0118U000361), де автор є її співвиконавцем.

Мета дослідження: удосконалити ранню діагностику та прогнозування кардіометаболічних порушень і вітамін D статусу у дітей підліткового віку з надмірною масою тіла та ожирінням шляхом визначення основних предикторів їх формування.

Завдання дослідження:

1. Визначити стан забезпечення вітаміном D дітей підліткового віку з нормальною масою тіла, надмірною масою тіла та ожирінням і частоту прояву дефіциту вітаміну D.
2. Встановити важливі чинники, що впливають на стан забезпечення вітаміном D підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням.

3. Оцінити показники ліпідного та вуглеводного обмінів у дітей підліткового віку з надмірною масою та ожирінням, їх взаємозв'язок з рівнем вітаміну D.
4. Дослідити і визначити стан автономної нервової системи у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням залежно від забезпеченості вітаміном D.
5. Визначити рівень адипокінів та паратгормону у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням при різній забезпеченості вітаміном D. Оцінити взаємозв'язок адипокінів із кардіометаболічними порушеннями у підлітків з недостатністю та дефіцитом вітаміну D.
6. Розробити алгоритм діагностики та прогнозування кардіометаболічних порушень у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням залежно від вітамін D статусу.

Об'єкт дослідження: вітамін D статус та кардіометаболічні порушення у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням.

Предмет дослідження: взаємозв'язок забезпеченості вітаміну D та клініко-лабораторних чинників кардіометаболічних порушень у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням з наступним виокремленням критеріїв їх ранньої діагностики та прогнозування.

Методи дослідження: епідеміологічні; анкетування; загальноклінічні (скарги, анамнез, дані об'єктивного обстеження); антропометричні (зріст, маса тіла, ОТ, ОС); біохімічні (визначення показників ліпідного, вуглеводного обміну); імуноферментні (визначення рівня 25(OH)D, інсуліну, паратгормону, лептину, адипонектину); інструментальні (визначення показників варіабельності серцевого ритму, електрокардіографічні, рентгенологічні, ехокардіографічні, ехосонографічні); статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. На основі комплексного епідеміологічного, клініко-анамнестичного, лабораторного та інструментального обстеження встановлено, що для дітей підліткового віку

характерним є низький рівень забезпеченості вітаміном D, який найбільш виражений у дітей з ожирінням.

Доведено, що предикторами, які виступають як фактори відносного ризику розвитку дефіциту вітаміну D, є дохід на члена сім'ї, вживання кількості молока на добу, добавок вітаміну D (або риб'ячого жиру з вітаміном D), фізична активність та тривалість проведеного часу за комп'ютером чи телевізором.

Вперше розроблено спосіб визначення рівня забезпеченості вітаміном D з використанням клініко-анамнестичних даних та антропометричних вимірювань, за допомогою якого можна спрогнозувати вітамін D статус у дітей.

Встановлено, що глибина розвитку кардіометаболічних порушень залежить від забезпеченості організму вітаміном D. Доведено, що при дефіциті вітаміну D збільшується кількість атерогенних та зменшується кількість антиатерогенних ліпідів. Зростання рівня атерогенних ліпідів, артеріального тиску супроводжується інсулінемією, інсулінорезистентністю. Встановлено, що додатковими факторами розвитку кардіометаболічних порушень, які зростають при дефіциті вітаміну D, є збільшення рівня паратгормону, лептину та зниження рівня адипонектину.

Вперше встановлено, що у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням визначається зміна активності стану автономної нервової системи у вигляді зниження активності парасимпатичної та зростання активності симпатичної нервової системи, які залежать від забезпеченості вітаміном D.

Вперше запропоновано діагностичний алгоритм кардіометаболічних порушень, який включає визначення вітамін D статусу, абдомінального ожиріння, базальної глікемії, активності симпатичного та парасимпатичного відділів автономної нервової системи, рівня артеріального тиску, лептину, паратгормону, адипонектину, інсуліну, холестерин ліпопротеїнів високої щільності, холестерин ліпопротеїнів низької щільності, індексу атерогенності, тригліцеридів.

Вперше розроблено модель прогнозування розвитку кардіометаболічних порушень у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням в поєднанні з дефіцитом вітаміну D, яка базується на основних критеріях діагностичного алгоритму, та запропоновано спосіб оцінки якості даної моделі.

Практичне значення одержаних результатів. Вперше розроблено спосіб визначення забезпеченості вітаміном D, що базується на даних клініко-анамнестичних та антропометричних досліджень і може використовуватися лікарями первинної ланки медичної допомоги при проведенні скринінгових досліджень й профілактики гіповітамінозу D у дітей.

На основі детального вивчення клінічних, лабораторних, функціональних показників запропоновано алгоритм ранньої діагностики кардіометаболічних порушень у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням, що дає можливість їх своєчасно корегувати.

Отримані результати дослідження розширили розуміння негативних взаємовпливів ожиріння та дефіциту вітаміну D, що необхідно враховувати в практичній педіатрії при розробці способів лікування.

Обґрунтовано та запропоновано ефективний спосіб корекції метаболічного синдрому у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням за допомогою препарату вітаміну D (патент на корисну модель № 13324) [49].

Отримані результати впроваджено в роботу II педіатричного відділення КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» ТОР, педіатричного відділення КНП «Тернопільська міська дитяча лікарня», ендокринологічного відділення КНП «Міська клінічна дитяча лікарня № 16» Харківської міської ради, педіатричного відділення КП «Дитяча міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», педіатричного відділення КНП «Дитяча клінічна лікарня Святої Зінаїди» Сумської міської ради.

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджено у навчальний процес кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедри педіатрії та медичної генетики ВДНЗ України «Буковинський

державний медичний університет», кафедри педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету, кафедри педіатрії Івано-Франківського національного медичного університету і Сумського державного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором дисертаційної роботи самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, вивчення та аналіз джерел наукової літератури за темою наукової роботи, сформульовано мету та завдання дослідження; проведено підбір пацієнтів, анкетування та обстеження. Дисертанткою освоєно та проведено методика дослідження й аналізу варіабельності серцевого ритму та визначення активності автономної нервової системи. Самостійно розроблено спосіб визначення рівня забезпеченості вітаміном D та модель прогнозування кардіометаболічних порушень, проведено статистичну обробку отриманих результатів дослідження, їх аналіз, написано всі розділи дисертації. Опубліковані статті також підготовлено до друку дисертанткою особисто. Висновки та практичні рекомендації сформульовано спільно з науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Основні результати досліджень оприлюднено на: XXXV Zjazd Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego (Rzeszow, 2019); міжнародних медичних конгресах студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2018, 2019, 2020); Всеукраїнських науково-практичних конференціях лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (Харків 2018, 2019, 2020); XIII науково-практичній конференції молодих вчених і студентів ТДМУ ім. Абуалі ібні Сіно з міжнародною участю, присвяченій «Году розвитку туризму и народных ремесел» (Душанбе, 2018); XIII Конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (Київ, 2018); підсумкових науково-практичних конференціях «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2019, 2020); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування дитячих хвороб» (Київ, 2019); International Scientific and Practical Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists «Biomedical Perspectives» (Суми, 2019);

міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених, ВІМСО 2020 (Чернівці, 2020).

Публікації. Результати дисертаційної роботи опубліковано у 21 науковій праці, з них 4 статті у фахових виданнях України (1 – у виданні, що цитується у наукометричній базі Web of Science), 2 – у періодичних виданнях країн, які входять до Організації економічного співробітництва та розвитку та/або Європейського Союзу, з наукового напрямку, за яким підготовлено дисертацію, та індексуються в Scopus, 12 – у матеріалах конференції, з'їздів та конгресів в Україні, 2 – у матеріалах конференції та з'їзду за кордоном, 1 – патент на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 227 сторінках комп'ютерного тексту і складається з анотації, вступу, шести розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (315 найменувань, у тому числі 102 – кирилицею та 213 – латиницею), додатків. Робота, ілюстрована 46 таблицями і 12 рисунками. Основний текст дисертації викладено на 156 сторінках.

РОЗДІЛ 1
РОЛЬ ВІТАМІН D СТАТУСУ В ПАТОГЕНЕЗІ РОЗВИТКУ
ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ
(огляд літератури)

1.1 Сучасні дані про метаболізм вітаміну D та його основну біологічну роль в організмі людини

Широка поширеність недостатності та дефіциту вітаміну D серед дорослого та дитячого населення, яка набрала пандемічного характеру спонукає до різностороннього вивчення його плеiotропних впливів на організм людини на рівні загальних фізіологічних процесів, а також на тканинному та клітинному рівнях [1–3, 17–22]. Серед досліджень існують повідомлення про те, що низький рівень вітаміну D асоціюється не тільки з порушеннями фосфорно-кальцієвого обміну, але і з ризиками розвитку цукрового діабету, серцево-судинних захворювань, онкопатології, зниження когнітивних функцій, ускладнень вагітності та інших [16, 25, 27, 40, 43, 50–53]. Такі плеiotропні властивості вітаміну D здійснюються завдяки гормональній активності його метаболітів [2–5, 21, 28]. Вперше на гормональні властивості метаболітів вітаміну D вказали американські дослідники Гектор Де Лука та Ентоні Норман, які встановили, що для забезпечення вітаміном D процесів кальцифікації скелету необхідне попереднє перетворення такого вітаміну в його гормонально активну форму 1,25-діоксивітамін D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) [28, 54, 55].

Завдяки широкому діапазону проведених в останні десятиліття досліджень встановлено, що метаболіти вітаміну D проявляють свої дії, які подібні до дії стероїдних гормонів, внаслідок взаємодії з рецепторами вітаміну D [3, 17, 18, 22, 28, 60, 61].

На сьогодні досягнуто значних успіхів у вивченні метаболізму вітаміну D в організмі, механізмів і шляхів реалізації його біологічних ефектів [3, 28, 37, 61–65]. Внаслідок детальних наукових досліджень біологічних властивостей та

структури вітаміну D виділено декілька його форм, з яких для організму людини найважливішими вважаються ергокальциферол (вітамін D₂) та холекальциферол (вітамін D₃) [1–3, 28, 66, 67]. Доведено, що обидва види вітаміну D є жиророзчинними формами, які всмоктуються в тонкій кишці разом з жирами [4, 5, 28].

Вітамін D₂, або ергокальциферол, утворюється з ергостеролу в рослинах, який поступає в організм з рослинними продуктами харчування, серед яких його найбільше в злакових і грибах [3, 28, 42]. Всмоктування ергокальциферолу відбувається у дванадцятипалій та тонкій кишці за обов'язкової присутності жовчі [3]. Далі, ергокальциферол, який увійшов у склад хіломікронів транспортується лімфатичною системою у венозне кров'яне русло, а надалі проходить аналогічні з холекальциферолом етапи метаболізму, наслідком яких є утворення активних метаболітів [3, 4, 28, 38, 42, 68]. Загалом, вітамін D₂ забезпечує близько 20–30 % від загальних потреб вітаміну D в організмі людини [1, 2, 8, 9, 34, 36,40].

Вітамін D₃, або холекальциферол, поступає в організм з їжею тваринного походження, а також синтезується у шкірі під впливом ультрафіолетових променів [1–4, 69].

Багато вітаміну D визначається у рибі, що містить велику кількість масла, зокрема такій як лосось, скумбрія, оселедець [1–3, 28].

Синтез вітаміну D₃ у дермальному шарі шкіри відбувається під впливом середніх ультрафіолетових хвиль спектру B, при довжині хвиль 290-315 нм (UVB), шляхом перетворення 7-дегідрохолестеролу в провітамін D₃, який при нагріванні проходить мембранну ізомеризацію та фотоперетворюється у вітамін D₃ [2–4, 28, 42, 51, 70, 71].

На вироблення вітаміну D₃ в шкірі впливають пігментація шкіри, використання сонцезахисних кремів, час доби, пора року, широта, висота над рівнем моря, а також ступінь забрудненості повітря [2–4]. Збільшення зенітного кута сонця зимою, вранці або ввечері призводить до довшого шляху проходження сонячних фотонів UVB через озоновий шар, який їх ефективно

поглинає [2, 51]. У зв'язку з цим найбільша інтенсивність випромінювання UVB, яка необхідна для синтезу вітаміну D₃, спостерігається в основному між 11 та 15 годинами дня [2–4]. Середній спектр ультрафіолетових хвиль не проникає через скло, одяг, сонцезахисні креми, що також створює перепони для утворення холекальциферолу [1–3, 43].

Ергокальциферол та холекальциферол, які поступили в кров'яне русло, самі по собі біологічно інертні [4, 35–37, 69, 72]. Для їх активації та перетворення в активну форму в організмі вони проходять процеси гідроксилювання, в результаті яких утворюються активні гормональні метаболіти: найбільш активний метаболіт (або D-гормон) 1,25(OH)₂D – кальцитріол (або 1,25-дигідроксивітамін D), та менш активний 24,25(OH)₂D (секакальцифедіол) [29, 36, 50, 73].

У кров'яному руслі вітамін D зв'язується з вітамін-D зв'язуючим білком і транспортується близько 90 % до печінки, а близько 10% транспортується в жирову та м'язову тканину, де відбувається його депонування [3, 19, 28, 29, 64]. У куперівських клітинах печінки відбувається перетворення вітаміну D в його активний метаболіт – кальцидіол (25(OH)D), шляхом проходження першого етапу гідроксилювання [38, 64], в якому беруть участь ферменти 25-гідроксилази (CYP2R1), а також ізоферменти цитохрому P-450: CYP2C9 та CYP2D6 [4, 28, 36, 64]. Кальцидіол вважається основним метаболітом вітаміну D, який циркулює в крові [2, 3]. Його період життя складає близько 3-х тижнів і він вважається маркером, або індикатором, який визначає рівень вітаміну D в організмі [2–4, 28]. За його величинами аналізують швидкість накопичення екзогенного та ендогенного вітаміну D [57, 64, 69, 74, 75]. Також дослідниками встановлено, що у гепатоцитах відбувається регулювання процесів гідроксилювання, чим організм саморегулює рівень вітаміну D в крові, попереджаючи його надлишкові концентрації [38]. Можуть бути також і інші причини, зокрема хвороби печінки, при яких порушуються процеси гідроксилювання й утворення кальцидіолу при достатньому надходженні екзогенного та ендогенного вітаміну D [12, 60, 76].

Основна частина метаболітів, які циркулюють у крові знаходяться у зв'язаному з вітамін-D зв'язуючим білком (VDBP) стані, який переносить основну частку 25(OH)D у нирки або інші органи, що містять вітамін D рецептори для проходження другого етапу гідроксилювання та іншу незначну частку у жирову чи м'язову тканину для створення відповідного депо [2–4, 28, 36, 38, 64]. Основна частина другого етапу гідроксилювання відбувається у проксимальних відділах ниркових каналців за участю мітохондріального ферменту 1 α -гідроксилази (CYP27B1) та 24-гідроксилази (CYP24A1), внаслідок чого утворюється активний метаболіт 1,25-дигідроксिवітамін D, або кальцитріол, який має властивості D-гормону та його інший метаболіт 24,25-дигідроксихолекальциферол [2–4, 38, 77]. Також частина другого етапу гідроксилювання вітаміну D з утворенням 1,25(OH)₂D може відбуватися екстрауренально, у клітинах, які містять рецептори вітаміну D під впливом мітохондріального ферменту CYP27B1 та ізоферменту цитохрому P-450 CYP27A1 [4, 17, 18, 28, 54, 78]. Проведеними дослідженнями встановлено, що рецептори вітаміну D, з якими активно взаємодіють його метаболіти, визначено у багатьох органах і тканинах серед яких часто виявляються: підшлункова залоза, клітини імунної системи, головний мозок, різного виду епітелій, плацента, статеві залози, міокард, скелетні м'язи, ендотелій капілярів та інші органи [3, 28, 38, 42, 77, 79]. При цьому у кожній тканині ці процеси відбуваються автономно [42, 63].

Процеси гідроксилювання та утворення кальцитріолу мають взаємозв'язки із вмістом у сироватці крові фосфору, іонізованого кальцію, кальцієвими факторами росту фібробластів, що можуть прискорювати або сповільнювати ниркову продукцію 1,25(OH)₂D через синтез та секрецію паратгормону (ПТГ) [42, 68]. Окрім цього дослідники вказують на здатність гормону росту, статевих гормонів, кальцитоніну стимулювати процеси гідроксилювання кальцитріолу [2–4, 42, 68]. До факторів, які сповільнюють утворення 1,25(OH)₂D належать хіміотерапевтичні препарати глюкокортикоїди та протиепілептичні засоби [3, 4]. Дослідниками встановлено також здатність

організму до саморегуляції концентрації активних метаболітів [18, 54, 80, 81]. У випадку надлишкового синтезу кальцитріолу відбуваються процеси стимуляції ферменту CYP24A1 (24-гідроксилази), який перетворює кальцитріол в неактивну водорозчинну форму кальцитроевої кислоти, з подальшим його виведенням із організму з жовчю [3, 80, 81].

Отже, на сьогодні науковці виділяють окрему вітамін D ендокринну систему, яка забезпечує не тільки регуляцію фосфорно-кальцієвого обміну, але і забезпечує діяльність багатьох органів і систем [2, 9, 35–37, 39].

Активна гормональна форма вітаміну D $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ взаємодіє з органами-мішенями, клітини яких містять специфічні вітамін D рецептори (VDR) [17, 29, 36, 82, 83]. Рецептори вітаміну D належать до сімейства трансактивних регуляторних факторів транскрипції, подібні до рецепторів стероїдних та тиреоїдних гормонів, що підтверджує функціонування вітаміну D як гормону [83]. Внаслідок взаємодії кальцидіолу з VDR можуть виникати багато ефектів, які впливають на різні біологічні процеси організму [79, 83]. Вплив та активація VDR може відбуватися за допомогою геномних або не геномних механізмів [4, 18, 64]. Суть геномного механізму полягає в тому, що в ділянці ядра кальцитріол зв'язується VDR, внаслідок чого утворюється гетеродимер з рецептором ретиноїда X (RXR), що сприяє тому, що активні форми вітаміну D викликають зміни транскрипції на рівні всього геному [84]. В результаті такої геномної активації настає біосинтез нових молекул мРНК і трансляція відповідних білків, які приймають участь у фізіологічній відповіді [28, 63, 85]. Геномні механізми активації VDR мають вплив на рівень гормонів, фактор росту, рівень запалення, білки мітохондрій, гомеостаз кальцію [18, 20, 22, 66, 82, 85].

Не геномні механізми впливу гормонально-активних форм метаболітів вітаміну D полягають в тому, що останні впливають на VDR, які розташовані в плазматичних мембранах шляхом регуляції активності аденілатциклази, фосфоліпази, протеїнкінази [3, 4, 28]. Особливо виразно проявляються не геномні механізми регуляції в клітинах імунної та нервової системи [38, 42].

Для рецепторних генів VDR характерні поліморфізми, які можуть утворювати в популяції різні алельні варіанти [55, 83]. Добре дослідженими варіантами поліморфізму, які визначаються при різноманітних захворюваннях є Bsm I, Fok I, Taq I FokI, Apa I [66, 83]. На сьогодні вивченими є зв'язки поліморфізму генів з метаболічними розладами, онкологічними захворюваннями, хворобами серцево-судинної системи [55, 79, 83]. Так, при вивченні асоціації FokI поліморфізму гена VDR у хворих з артеріальною гіпертензією встановлено, що генотипи CC та TC FokI поліморфізму асоційовані з раннім початком захворювання порівняно з носіями TT генотипу ($p=0,02$) [18]. Дослідженнями L.Wang і співавт. (2013) виявлено взаємозв'язок між BsmI і FokI поліморфізмами з підвищеним ризиком гіпертонії, що підтверджувалося значно більшою частотою алеля G BsmI і алеля T FokI у групі хворих [57].

У зв'язку з встановленням наявності VDR у клітинах багатьох тканин в останні роки широко вивчаються плейотропні біологічні ефекти метаболітів вітаміну D [2, 3, 19]. Так встановлено, що рецептори до вітаміну D знаходяться в понад 40 тканинах, а при взаємодії з ними вітамін D здійснює контроль 3–5 % геному людини [3, 18, 28, 83].

Основними біологічними властивостями вітаміну D здійснюється підтримка кальцій-фосфорного гомеостазу та ремоделювання кісткової тканини [53, 86]. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ шляхом взаємодії з VDR-RXR сприяє експресії епітеліального кальцієвого каналу та кальцій зв'язуючого білка, внаслідок чого підвищується ефективність всмоктування кальцію у кишківнику від 10–15 % до 30–40 % [51, 87, 88]. За результатами проведених експериментальних досліджень встановлено, що $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ збільшує поглинання в просвіті кишки фосфору від 50 % до 80 % [51, 89]. Вітамін D здійснює також опосередкований вплив на кальцій-фосфорний обмін шляхом регулювання рівня ПТГ [9, 90]. Встановлено, що парацитоподібні залози характеризуються активністю CYP27B1, і метаболіти вітаміну D при взаємодії з VDR можуть пригнічувати синтез ПТГ [9, 90]. Дослідники вважають, що дефіцит вітаміну D та низький

рівень у крові іонізованого кальцію стимулює вироблення ПТГ, а їхні високі рівні, навпаки, пригнічують [90].

Метаболіти вітаміну D сприяють також реабсорбції кальцію у дистальних відділах нефрону, чим забезпечують підтримання рівня кальцію у крові [1–3, 28, 36].

Вітамін D, за рахунок плейотропних впливів, здійснює експресію генів, що кодують білки клітинної диференціації, апоптозу, регулювання імунологічних процесів, ліпідного та вуглеводного обміну, а також вважають, що йому характерні протективні властивості розвитку кардіоваскулярних, аутоімунних, онкологічних захворювань [20, 58, 86, 91–95].

Вітамін D здійснює численні впливи на стан м'язової системи [96, 97]. Активний метаболіт $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ може гідроксилуватися безпосередньо у м'язових клітинах, у зв'язку з наявністю в них біоактивного ферменту CYP27B1 [51, 96]. Дослідники вважають, що кальцидіол модулює функцію м'язів через VDR, що знаходиться в скелетних м'язах шляхом регуляції транскрипції генів та стимуляції синтезу білка [98]. За результатами існуючих досліджень можна вважати, що існує два типи м'язових клітин, це ті, які містять VDR та такі, що не мають VDR [50, 51]. Дефіцит вітаміну D пов'язаний з дифузним м'язовим болем, м'язовою слабкістю, в більшості випадків проксимальних м'язових групах та зниженням їхньої функціональної здатності [2, 50, 51, 73]. Проведеними дослідженнями встановлено, що між рівнем $25(\text{OH})\text{D}$, функцією нижніх кінцівок та фізичною працездатністю існує позитивний зв'язок [50, 90, 96].

Дослідженнями останнього десятиліття вивчалася роль вітаміну D у виникненні онкологічної патології та взаємозв'язки між захворюваністю різними видами злоякісних пухлин і насиченістю організму вітаміном D [20, 91, 92, 94, 99]. Вважається, що $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ є також регулятором клітинної проліферації та диференціювання [20, 100]. Впродовж останніх років встановлено, що у більшості ракових клітин кальцитріол пригнічує прогресування клітинного циклу, внаслідок чого забезпечується

антипроліферативний його вплив на ракові клітини [93, 99]. Пригнічення прогресування клітинного циклу дослідники пов'язують зі здатністю $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ регулювати функцію транскрипційного фактора E2F, фосфорилування Rb, активності циклінзалежної кінази, простагландинів [50, 58]. Також $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ може пригнічувати ангиогенез, активувати апоптоз і зменшувати запалення, інвазію та метастазування [50, 58, 93]. Доклінічними експериментальними дослідженнями встановлено, що вітамін D проявляє онкопротекторні властивості шляхом модуляції запалення, проліферації та диференціювання клітин, ангиогенезу [20]. У системному огляді Van der Rhee та інш. [101] за результатами епідеміологічних досліджень прийшли до висновку, що тривале перебування на сонці пов'язане зі зниженим ризиком розвитку колоректального раку, раку молочної залози, передміхурової залози, ходжкінської лімфоми [43, 100–103]. Також в результаті рандомізованих клінічних досліджень встановлено, що у жінок, які приймали щоденно вітамін D в дозі 1100 МО/добу відносний ризик ймовірності захворювання раком знижувався [43, 50, 92].

Таким чином, в науковій літературі висвітлені дані, які вказують на те, що метаболіти вітаміну D здатні впливати на процеси розвитку, росту та метастазування пухлин.

Виконуючи епідеміологічні дослідження з аналізу захворюваності та поширеності серцево-судинної патології дослідники прийшли до висновку, що їх частота має взаємозв'язки з рівнем віддаленості від екватора та порою року, тобто з рівнем впливу сонячних променів [73, 104, 105]. В результаті отримання таких даних й іншими вченими, а також метааналізів, науковці прогнозують високого рівня зворотний зв'язок між рівнем у крові $25(\text{OH})\text{D}$ та серцево-судинними ризиками [106–110]. Метааналіз проспективних досліджень показав, що при наявності високого дефіциту вітаміну D ризик серцево-судинних захворювань може зростати на 83 % ($\text{OR}=1,83$; 95 %ДІ: 1,19–2,80) [106]. Результати проведеного Фрамінгемського дослідження вказують, що в осіб з дефіцитом вітаміну D, при $25(\text{OH})\text{D}$ в сироватці крові <15 нг/мл, з

більшою ймовірністю виникали ускладнення серцево-судинної патології порівняно з особами з рівнем забезпеченості 25(OH)D більше 15 нг/мл (OR=1,62; 95 % ДІ 1,11-2,36) [108]. Дослідники наголошують, що кожне збільшення на 10 нг/мл в сироватці крові кальцидіолу сприяє зниженню смертності на 14 % (OR=0,86; 95 % ДІ 0,82-0,91) [108].

Підтвердження такої концепції вчені отримали також в результаті експериментальних досліджень з використанням мишей в яких були відсутніми рецептори VDR, де отримано результати, що вказують на вплив 1,25(OH)₂D на клітини ендотелію, гладком'язові клітини кровоносних судин та м'язові клітини серця [59, 64]. Відсутність VDR в експериментальних тварин сприяла посиленню тромбоутворення та зниження фібринолізу [64]. Наявність VDR в ендотелії кровоносних судин сприяє тому, що кальцитріол може впливати на констрикційні та дилатаційні процеси, тим самим регулювати просвіт та органний кровотік, а також впливати на функцію гладком'язових клітин судинної стінки [111, 112]. Також дослідниками встановлено, що метаболіти вітаміну D мають здатність впливати на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему шляхом зниження її активності та синтезу реніну [29, 78]. Тобто збільшення кількості метаболіту вітаміну D кальцитріолу впливає на зниження активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, внаслідок чого може відбуватися зниження артеріального тиску [78]. На взаємозв'язок вітамін D статусу та артеріальної гіпертензії вказують результати метааналізів, згідно з якими встановлено зворотний зв'язок між кількістю у крові 25(OH)D та систолічним і діастолічним артеріальним тиском [73, 113]. Вітамін D асоціюється з кардіометаболічними ризиками [105, 114]. Зокрема він характеризується прямим кореляційним зв'язком з антиатерогенними ліпідами та зворотним кореляційним зв'язком з проатерогенними ліпідами [115, 116].

Рівень вітаміну D у сироватці крові та його метаболітів забезпечують функціонування на фізіологічному рівні кальцій-фосфорного обміну, а у випадку дефіциту вітаміну D дані електроліти вимиваються з кісткової тканини внаслідок підвищення рівня ПТГ [81, 117]. Збільшення в крові ПТГ асоціюється

з ремоделюванням кровоносних судин, гіпертрофією кардіоміоцитів, прозапальними процесами у м'язовій оболонці судинного русла, що впливає на підвищення рівня артеріального тиску та розвитку гіпертензії [105]. Дослідження взаємозв'язку вітаміну D з рівнем ПТГ в італійських підлітків встановило, що у 16,4 % підлітків з дефіцитом вітаміну D та 6,5 % з недостатністю рівень ПТГ був підвищений [118].

Сучасними науковими дослідженнями встановлено, що у клітинах імунної системи також визначаються VDR [73]. Аналіз опублікованих результатів досліджень показав, що $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ має здатність пригнічувати адаптивний та стимулювати вроджений імунітет [50, 73, 119]. Причому, імуносупресивний ефект кальцитріолу корелює зі зменшенням кількості запальних цитокінів, в тому числі інтерлейкіну-2 та інтерферону (IFN) $-\gamma$ [50, 54, 73, 120, 121]. Дослідники вказують, що кальцитріол модулює проліферацію Т-лімфоцитів, пригнічує розвиток Th17-клітин, сповільнює диференціювання В-клітин-попередників у плазматичні клітини, пригнічує продукцію Th1-асоційованих цитокінів і молекул (CD40, CD80, CD86), стимулює продукцію Th-2 асоційованих цитокінів [54, 121]. Проведеними дослідженнями доведено, що $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ здатний контролювати фенотип дендритних клітин, та змінювати їхній метаболічний профіль [74]. Дендритні клітини експресують на своїй поверхні фермент CYP27B1, чим забезпечується створення високої локальної концентрації кальцитріолу для модуляції імунної відповіді [122]. Такі протизапальні ефекти передачі сигналів вітаміну D на дендритні клітини та Т-клітини засвідчують взаємозв'язок між статусом вітаміну D, запаленням та аутоімунітетом [74, 122].

Фундаментальні дослідження ділянок геному людини, які пов'язані зі взаємодією з вітаміном D встановили багато генів робота яких регулюється вітаміном D [28, 105]. В результаті визначено, що VDR сприяють виробленню пептиду кателіцидину та β -дефензину, які характеризуються широкою проти-мікробною активністю [54]. Дані пептиди проявляють свою дію проти мікробів, вірусів та грибків [121]. Також встановлено, що кателіцидин та β -дефензини

виявляються в моноцитах, нейтрофілах та кератоцитах [121]. Механізм антимікробної дії кателіцидину полягає в тому, що останній з'єднується з цитоплазматичною мембраною бактерій, що призводить до утворення пор та сприяє руйнуванню бактеріальної клітини [123, 124]. Першим прикладом захисних властивостей вітаміну D було описано лікування туберкульозу, де встановлено, що у хворих з туберкульозом визначається значно нижчий рівень кальцидіолу [50, 121]. У дослідженнях Liu P. (2007) наголошується, що якщо рівень 25(OH)D перевищує 50 нмоль/л, інфікування макрофагів мікобактеріями туберкульозу стимулює синтез кальцитріолу та продукцію кальбідину [125].

Важливе значення у клінічній практиці надають взаємозв'язку рівня насиченості організму вітаміном D з репродуктивним здоров'ям [126]. Встановлено, що у матці, плаценті, яєчниках присутні рецепторні системи вітаміну D (VDR, RXR, CYP27B1, CYP24A1) [127]. Отже, метаболіти вітаміну D можуть впливати як на стан здоров'я жінки, так і на процеси вагітності та розвитку плода [69]. Доведено, що 1,25(OH)₂D належить до ланцюжка імунної системи, яка запускається під час вагітності [69, 126, 127]. При цьому кальцитріол сприяє пригніченню виділення цитокінів Th1 та збільшує виділення цитокінів Th2, кількість яких значно переважає під час імплантації бластоцисти, що забезпечує попередження процесів відторгнення [126, 127]. Також дослідники вказують, що кальцитріол сприяє процесам трансформації ендометрію у децидуальні клітини, регулює виділення і секрецію хоріонального гонадотропіну, сприяє транспорту кальцію в плаценту та регулює експресію генів, що відповідають за розвиток в ембріона статевих органів [69, 126–130].

Дефіцит вітаміну D пов'язують з розвитком ускладнень вагітності, зокрема вторинної артеріальної гіпертензії, преєклампсії, передчасних пологів, а також розвитком бактеріального вагінозу у першій половині вагітності [69, 126–130]. Проведеним аналізом частоти виникнення гестозів вагітності встановлено, що найбільше випадків виявлено у жінок з дефіцитом вітаміну D, і їх частота збільшується зі зниженням в сироватці крові рівня вітаміну D [69].

Дослідники також звертають увагу на те, що у зв'язку з тісним взаємозв'язком між материнським організмом та плодом у випадку дефіциту вітаміну D у матері під час вагітності створюється дефіцитний стан і у дитини в період внутрішньоутробного розвитку та відзначають його вплив на розвиток кісткової тканини й вроджений імунітет [126, 128, 131–133].

На сьогодні все більше уваги приділяється нейротропним впливам вітаміну D [44, 81, 98]. Дослідники пов'язують з дефіцитом вітаміну D цереброваскулярну патологію, розсіяний склероз, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, атеросклероз сонних артерій та епілепсію [134, 135]. Гіповітаміноз D також пов'язують зі збільшенням ризику когнітивних розладів і деменції [136]. Фундаментальними дослідженнями встановлено, що у нейронах та глії виявляють ядерні рецептори вітаміну D [137]. В астроцитах кальцитріол активує синтез нейротрофінів, забезпечує нейропротекторні механізми шляхом гальмування синтезу індукованих синтаз окису азоту [138]. Також вітамін D забезпечує імуномодулюючі ефекти внаслідок зниження запалення та інфільтрації макрофагів [44, 81]. Достатня забезпеченість вітаміном D стимулює процеси ремієлінізації та може суттєво покращити якість життя людей із захворюваннями, які супроводжуються процесами демієлінізації [81]. Дефіцит вітаміну D пов'язують з частотою виникнення у дорослому віці ішемічних інсультів [139, 140]. Так, за результатами метааналізу 9 поздовжніх досліджень, за участю 926 випадків цереброваскулярної патології в осіб з концентрацією в організмі 25(OH)D більше 30 нг/мл порівняно з іншими особами, в яких визначалася недостатність або дефіцит вітаміну D, ризик розвитку ішемічного інсульту знижувався на 40 % (OR 0,60 95 % ДІ 0,48-0,72) [141]. Також дослідники вважають, що рівень 25(OH)D можна використовувати для прогнозування важкості протікання інсульту [81]. Daubail B. та ін. [142] спостерігали, що у пацієнтів з інсультом та високим дефіцитом вітаміну D відмічається вищий ризик розвитку середнього та важкого ступеня інвалідності (OR 2,06; 95 % ДІ 1,06-3,94; $p = 0,03$). Дефіцит вітаміну D асоціюють також з когнітивними та нервово-психічними розладами

[143]. Низькі рівні кальцидіолу мали достовірні взаємозв'язки з низькою успішністю у дітей, а також зі зниженням візуальної пам'яті [144]. Окрім того, існують наукові повідомлення про взаємозв'язок низьких концентрацій вітаміну D у сироватці крові з розвитком розсіяного склерозу [145].

Важливе значення як клініцисти, так і експериментатори, надають ролі вітаміну D в процесах метаболізму вуглеводів [2, 35, 73, 104, 146–148]. Встановлено, що $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ здатний впливати на морфологічний стан β -клітин підшлункової залози та їхню функціональну активність [146]. Експериментальними дослідженнями доведено, що серед всіх острівцевих клітин підшлункової залози лише β -клітини, які продукують інсулін, мають у своїх ядрах VDR [30, 146]. Про зв'язок рівня $25(\text{OH})\text{D}$ з обміном вуглеводів свідчать отримані дані досліджень пацієнтів з глюкозотолерантністю, де за результатами регресійного аналізу встановлено достовірні кореляційні зв'язки між рівнем $25(\text{OH})\text{D}$ в сироватці крові та чутливістю до інсуліну ($p=0,0007$) і рівнем глюкози крові натще ($p = 0,027$) [50]. За результатами метааналізу встановлено, що в осіб при рівні $25(\text{OH})\text{D}$ в крові менше 14 нг/мл на 43 % частіше розвивається діабет 2 типу порівняно з рівнем $25(\text{OH})\text{D} >25$ нг/мл [149]. Біологічні ефекти вітаміну D при цьому пов'язані з експресією VDR [55, 73, 81].

Кальбіндин відіграє важливу роль у захисті β -клітин підшлункової залози від патологічного апоптозу, що підтверджено експериментальними дослідженнями, які проводилися на лінії мишей з делеціями гена кальбіндину [35, 36, 70, 71, 81]. До керованих вітаміном D білків, які приймають участь в регуляції вуглеводного обміну належить субстрат рецептора інсуліну (IRS1), індукований фактор росту (IGF) [81]. Відомими властивостями метаболіту вітаміну D кальцитріолу є вплив на проліферацію та диференціацію клітин [50, 73, 104]. При взаємодії з VDR β -клітин підшлункової залози він може впливати не тільки на їх функціональну активність, але і на регенераторні процеси [2–4, 28, 50].

Таким чином, метаболіти вітаміну D беруть участь у здійсненні процесів захисту β -клітин від апоптозу та можуть регулювати їх кількість, яка необхідна для забезпечення метаболічних процесів [149–152].

В основі патогенезу порушення вуглеводного обміну при цукровому діабеті 2 типу лежить не лише порушення функції β -клітин підшлункової залози, але і зниження чутливості тканин до інсуліну та системне запалення [153]. Існують докази, що окрім геномного, вплив $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ на функціональну активність β -клітин підшлункової залози може бути опосередкованим через механізми зміни кальцієвих потоків [81]. Дослідники наголошують, що процеси секреції інсуліну залежать від кальцію, а тому зміни потоку кальцію можуть негативно впливати на секреторну функцію β -клітин [153, 154].

Вплив вітаміну D на резистентність до інсуліну також може відбуватися двома шляхами [155, 156]. Пряма дія полягає у стимуляції експресії рецептора інсуліну, а опосередкована у регулюванні позаклітинного кальцію, за допомогою якого в чутливих до інсуліну тканинах забезпечується його внутрішньоклітинна дія [157, 158]. Також багато досліджень присвячено впливу вітаміну D на системне запалення, яке пов'язується із цукровим діабетом 2 типу [153]. Вітамін D має здатність знижувати регуляцію активації NF- κ B, що є важливим регуляторним геном, який кодує протизапальні цитокіни, пов'язані з резистентністю до інсуліну [45, 81].

Отже, процеси регуляції вуглеводного метаболізму мають безпосередній зв'язок з вітаміном D статусом, метаболіти якого пов'язані, як з продукцією інсуліну, так і його участю в засвоєнні глюкози.

1.2 Ожиріння, як важлива медико-соціальна проблема здоров'я

Ожиріння дітей та дорослих з кожним роком стрімко зростає та набуло пандемічного поширення [75]. Накопичення надлишкової жирової маси супроводжується формуванням факторів ризику розвитку патології серцево-судинної системи, метаболічного синдрому, цукрового діабету [159–161]. Результатами епідеміологічних досліджень ВООЗ у 2014 році встановлено, що більше як у 1,9 мільярда осіб дорослого віку надмірна маса тіла, серед яких понад як у 600 млн визначалося ожиріння [13]. За даними результатами

вважалось, що 39 % населення планети страждає надмірною масою тіла, а 13 % – ожирінням [75]. За результатами розрахунків темпів приросту прогнозується до 2030 року збільшення на планеті людей з ожирінням до 1,12 млрд, а надмірною масою тіла до 2,16 млрд [162]. Аналізом причин смертності показано, що щорічно надмірна маса тіла та ожиріння, і пов'язані з ними ускладнення, призводять до смерті понад 4 млн осіб, а у 4 % населення щорічно знижується якість життя та ще 4 % стають інвалідами [13, 75, 163, 164]. У 2013 році 42 мільйони дітей віком до 5 років мали надлишкову масу тіла або ожиріння [13]. Найчастіше надмірна маса тіла та ожиріння зустрічаються в економічно розвинених країнах світу. Так, поширеність ожиріння серед дітей та підлітків США у 2015–2016 роках становила 18,5 % [75, 165]. Частота випадків ожиріння серед підлітків США 12-19 років становила 20,6 %, серед дітей шкільного віку (6-11 років) – 18,4 %, серед дітей дошкільного віку – 13,9 % [165].

За останні десятиліття високі темпи приросту ожиріння визначаються також і у країнах з середнім та низьким рівнем доходів [166–168]. Окрім того, значне зростання надмірної маси тіла та ожиріння спостерігалось у країнах, які впродовж останніх десятиліть характеризувалися стрімким економічним зростанням [166]. Серед таких країн найбільш наочно виглядає збільшення приросту частоти ожиріння серед дітей і підлітків Китаю, де за період від 1985 року до 2014 року поширеність ожиріння серед дівчаток та хлопчиків зросла від 0,45 % і 0,16 % у 1985 році до 18,6 % та 6,58 % у 2014 році [75].

Дослідженнями ожиріння в європейському регіоні встановлено, що серед дітей та підлітків ожиріння частіше виявляється у хлопчиків (17,0 %), ніж у дівчаток (14,3 %), а показники поширеності найбільшими визначаються в Португалії, Іспанії та Австрії, а найменшими у Данії, Нідерландах та Бельгії [166].

Ожиріння наносить великі економічні збитки [169]. За даними McKinsey Global Institute світові збитки від ожиріння становлять близько 2,0 трильйонів доларів, або 2,8 % глобального ВВП, у Великобританії 3,0 % ВВП, у США 4,1 % [169].

Поширеність ожиріння в Україні серед дітей і підлітків, за даними офіційної статистики, у 2015 році становила 19,3 % серед усіх зареєстрованих випадків ожиріння [170]. Дослідниками встановлено, що в останні десятиліття має місце збільшення поширеності ожиріння в усіх вікових групах дітей [170, 171]. Згідно з опублікованими даними, темп приросту ожиріння за період 2003-2015 років серед дитячого населення збільшився в 1,6 разів [170, 171]. Найшвидші темпи приросту ожиріння визначалися у віковій групі дітей 15–17 років, серед яких поширеність ожиріння за період 2003-2016 років збільшилася майже у 3 рази (2003 р. – 9,7 на 1000 дітей відповідного віку, 2016 р. – 29,39 на 1000 дітей відповідного віку) [171].

Ожиріння в Україні займає друге місце у структурі ендокринної патології дитячого віку і становить 18,74 % серед вперше виявлених захворювань ендокринної системи дітей [172].

Ожиріння на сьогоднішній час вважається причиною багатьох захворювань, тимчасової та стійкої втрати працездатності, а також смертності [166, 173, 174]. Ожиріння вважається фактором ризику розвитку патології серцево-судинної системи, цукрового діабету 2 типу та інсулінорезистентності, синдрому полікістозних яєчників, захворювань органів травлення, неплідності або ускладнень вагітності [167, 170, 175, 176]. Окрім того, ожиріння погіршує якість життя дітей та підлітків, вважається причиною різних емоційних та поведінкових проблем, які особливо гостро проявляються у підлітковому віці [167]. Встановлено, що близько чотирьох з п'яти випадків проблеми ожиріння, які виникають у підлітковому віці зберігаються впродовж наступних років життя людини, і лежать в основі причин розвитку різноманітних хвороб [164, 166–168]. Численними епідеміологічними дослідженнями встановлено існуючі взаємозв'язки між ожирінням в дитячому віці та успішністю в навчанні, нижчими доходами у зрілому віці [166–168].

Ожиріння вважається багатофакторним захворюванням, в основі якого лежать, як спадкові чинники, так і ті, які пов'язані зі способом життя [13, 167]. До причин розвитку відносять спосіб життя та поведінки, що пов'язані з

розходом енергії (фізична активність, малорухомий спосіб життя, характер харчування, сон), які призводять до енергетичного дисбалансу між споживанням калорій та витратою енергії [13, 168].

Розглядаючи вплив спадкових факторів на розвиток ожиріння дослідники зауважили, що спадковість на 40-70 % визначає його розвиток у дітей [177]. Вивченням спадкових чинників ризику встановлено, що при наявності в одного з батьків ожиріння, відносний ризик його розвитку у дітей становить $RR=1,9$ (95 % ДІ 1,12-3,20) [178]. Проте більшість клініцистів вказують, що при цьому не достатньо розглядати окремо якийсь із факторів ризику, а доцільно розглядати їх поєднання [13, 170]. Так, генетичні фактори необхідно поєднувати із характером харчування, споживанням достатньої кількості овочів і фруктів, фізичною активністю дітей, а також тривалістю сну у дітей та підлітків [13, 167, 168, 178]. За результатами досліджень, проведеними ВООЗ в країнах Європи лише 35 % дітей споживають щоденно овочі та фрукти, а 26 % щоденно вживають солодощі, в тому числі шоколад та газовані напої [166, 167]. Також встановлено, що діти, які сплять 8 годин і менше мають у 2,2 раза більше шансів мати надлишкову масу тіла [178].

Важливе значення у розвитку ожиріння надається фізичній активності [13, 170]. За критеріями ВООЗ фізична активність дітей підліткового віку щоденно повинна становити не менше 60 хвилин і впродовж тижня не менше 4-ьох разів [166, 167]. Встановлено, що в середньому щоденна фізична активність серед дітей підліткового віку є низькою і серед хлопчиків охоплює лише 25 %, а серед дівчаток 15 % [167]. Найнижчою фізичну активність експерти відмічають у підлітків у 15-літньому віці, що складало близько 16 % [167]. Сприяє розвитку ожиріння також і малорухомий спосіб життя, який ведуть більшість підлітків [166, 167]. Так, при проведенні епідеміологічних досліджень, експертами ВООЗ встановлено, що від 50 % до 70 % дітей проводять більше двох годин в день за переглядом телепередач, а від 70 % до 80 % – час за комп'ютером [167].

Окрім того, причинами розвитку ожиріння дослідники вважають і інші фактори, до яких відносять низьку масу тіла при народженні дитини, особливості харчування у грудному віці, старшому шкільному віці [170, 179]. Низька маса тіла при народженні лежить в основі розвитку порушень вуглеводного обміну і може стати причиною розвитку інсулінорезистентності, цукрового діабету 2 типу, збільшення жирової тканини та ожиріння [180].

Розвиток інсулінорезистентності та ожиріння вважаються факторами, що мають взаємообтяжуючі впливи, адже адипоцити здатні продукувати гормони, які негативно впливають на взаємодію інсуліну з клітинами та їхнє засвоєння глюкози [181, 182]. Окрім цього встановлено, що при ожирінні збільшується продукція жировими клітинами лептину, який має здатність підсилювати апетит, що сприяє підвищеному споживанню дітьми їжі [183]. Ряд досліджень вказують, що ожиріння супроводжується прозапальним станом жирової тканини, внаслідок чого знижується чутливість рецепторів клітин до інсуліну та посилюється інсулінорезистентність [75]. У вісцеральній жировій тканині внаслідок недостатності інсулінового ефекту посилюється ліполіз, що призводить до збільшення кількості вільних жирних кислот, які надходять до печінки [184]. У печінці вільні жирні кислоти знижують зв'язування інсуліну гепатоцитами, внаслідок чого посилюється інсулінорезистентність на рівні печінки [184, 185]. При цьому знижується екстракція печінкою інсуліну, що зумовлює посилення периферичної інсулінорезистентності [184–186]. Підвищений вміст інсуліну в крові стимулює синтез печінкою ХСЛПНЦ і ТГ [14]. Окрім того, при інсулінорезистентності знижується активність ліпопротеїнліпази, що супроводжується сповільненням елімінації ХСЛПДНЦ і посиленням катаболізму ХСЛПВЦ [184, 185].

Таким чином порушення вуглеводного обміну та ліпідного обміну при ожирінні поєднані взаємними впливами та направлені на поглиблення як інсулінорезистентності, так і дисліпідемій, і вважаються основними факторами розвитку метаболічного синдрому та серцево-судинної патології.

Отже, проблема ожиріння є актуальною для сучасної медицини та потребує різностороннього вивчення його патогенезу та впливу на стан метаболічних порушень, розвиток ускладнень.

1.3 Поширеність недостатності та дефіциту вітаміну D у дітей

Поширеність недостатності та дефіциту вітаміну D серед дітей і підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням є високою і залежить від багатьох факторів [75]. Holik M. та ін. (2011) дослідили стан забезпеченості вітаміном D різні вікові групи і дійшли висновку, що основним джерелом вітаміну D для дітей та дорослих є вплив сонячних променів, а основною причиною дефіциту вітаміну D є недостатній вплив сонячних променів [51] й використання сонцезахисного крему з фактором 30+, який знижує синтез в шкірі вітаміну D майже на 95 % [1]. Люди з природньо темним відтінком шкіри мають натуральний захист від сонця і потребують збільшення тривалості впливу в 3–5 разів для отримання аналогічної дози порівняно з людьми з білим відтінком шкіри [1, 2, 4, 38]. Також серед причин дефіциту вітаміну D визначено синдроми, які порушують або знижують всмоктування жирів [3, 4, 187]. На рівень вітаміну D можуть впливати фармакотерапевтичні засоби та хвороби або інші фактори, що впливають на функцію паращитовидних залоз [1, 2, 4, 38]. При захворюваннях печінки та нирок може відбуватися порушення процесів гідроксилування та утворення метаболітів вітаміну D, що також призводить до розвитку вітамін D дефіцитних станів [1–4, 81, 189].

Досліджуючи забезпеченість вітаміном D дорослого населення України, Поворознюк В.В. і співавт. (2012) встановили, що у всіх вікових групах рівень 25(OH)D знаходився в межах дефіциту вітаміну D, проте найвищих значень 25(OH)D досягала у віці 20-34 роки, а у віці понад 75 років частота дефіциту сягала 84,3 % [4, 188]. Автори в результатах своїх досліджень вказують, що найвищий рівень 25(OH)D визначається влітку, а найнижчий у зимовий період [4, 188].

За результатами проведеного скринінгового дослідження щодо забезпеченості дітей 10–16 років Тернопільської області вітаміном D встановлено, що зі 118 обстежених дітей дефіцит вітаміну D визначався у 90,7 %, недостатність – 7,6 %, а достатнє забезпечення – 1,7 % [190].

Досліджуючи поширеність дефіциту вітаміну D серед жителів Саудівської Аравії Al-Daghri N. et al. [191] встановили, що дефіцит вітаміну серед дівчаток у віці 13-17 років визначався у 47,2 % та у 19,4 % ($p < 0,001$) серед хлопчиків такого ж віку, а серед дорослих у 36,8 % жінок та 17,7 % чоловіків. Також автори наголошують, що не дивлячись на невелику частоту дефіциту вітаміну D у хлопчиків виявлені значно більші зворотні зв'язки з кардіометаболічними факторами ризику порівняно з дівчатками [191].

При дослідженні вітамін D статусу у жителів підліткового віку США, які були латиноамериканського походження, встановлено, що дефіцит вітаміну D серед них при надмірній масі тіла та ожирінні зустрічався у 33,9 % випадків, що у два рази частіше, ніж у підлітків з нормальною масою тіла [115].

Деяко ширші результати були отримані Turer C. et al. [187], які провели аналіз досліджень NHANES забезпеченості дітей вітаміном D. За результатами аналізу встановлено, що поширеність дефіциту вітаміну D у дітей з нормальною масою тіла склала 21 %, при надлишковій масі тіла 29 %, при ожирінні 34 %, а при важкому ожирінні 49 % [187]. У дітей з ожирінням білої раси дефіцит вітаміну D визначався у 27 %, латиноамериканців – 52 %, афроамериканців – 87 % [187].

Різні рівні забезпеченості вітаміном D залежно від індексу маси тіла (ІМТ) визначалися у іспанських підлітків [117]. Встановлено, що в іспанських дітей з ожирінням дефіцит вітаміну D визначався у 81,1 % випадків, при надмірній масі тіла у 68,2 %, а при нормальній масі тіла у 58,1 % [117]. Іншими дослідженнями забезпеченості вітаміном D дітей і підлітків з ожирінням встановлено, що середній рівень 25(OH)D серед дітей з ожирінням склав 19,5 нг/мл порівняно з 31,6 нг/мл у дітей з нормальною масою тіла [192]. При

цьому дефіцит вітаміну D, за їхніми даними, при ожирінні складав лише 58,3 % [192].

Дослідженнями поширеності гіповітамінозу D серед італійських підлітків встановлено, що серед них у 82,2 % гіповітаміноз вітаміну D, серед якого у 49,9 % визначався дефіцит, у 32,3 % – недостатність, а середній рівень 25(OH)D в сироватці крові становив 50,0 нмоль/л [193].

Для нормального росту та розвитку дитини важливим є достатнє забезпечення вітаміном D впродовж першого року життя [194, 195]. Проведеними дослідженнями встановлено, що у дітей першого року життя у 58,3 % визначався дефіцит вітаміну, без медикаментозної корекції 25(OH)D в сироватці крові дітей, які знаходилися на грудному годуванні й становив 8,7 (6,3–14,8) нг/мл, а у дітей які знаходилися на штучному вигодовуванні – 24,5 (19,0–32,0) нг/мл [194]. Автори вказують, що прийом препарату холекальциферолу в профілактичній дозі (500–1500 МО/добу) підвищує забезпеченість дітей вітаміном D від 19,8 (10,4–26,3) нг/мл до 32,7 (24,5–45,7) нг/мл [194].

Іншими дослідженнями встановлено, що діти раннього віку у 49,2 % випадків мають недостатній рівень забезпеченості вітаміном D, а ймовірність розвитку дефіциту вітаміну D значно зростає до третього року життя (OR=11,8; 95 % ДІ 3,2-43,2) [195].

Поширеність недостатності та дефіциту вітаміну D серед дітей із групи медико-соціального ризику залежала від характеру нозологічних форм захворювання, а також здоров'я матері та її шкідливих звичок [196]. Встановлено, що середні значення 25(OH)D в сироватці крові дітей з дитячим церебральним паралічем становили 19,3 (13,4–26,2) нг/мл, при перинатальному пошкодженні ЦНС 23,8 (16,5–31,4) нг/мл, а у дітей, які народилися від матерів, що зловживали алкоголем або наркотиками 4 нг/мл [196].

Захарова І.Н. і співавт. [197] при вивченні поширеності дефіциту вітаміну D у підлітків великого міста встановили, що забезпеченість вітаміном D менше 20 нг/мл у 15 річних підлітків визначається у 62,5 %, а у віці 18 років 81,3 %.

Причому, у кожного п'ятого підлітка великого міста рівень кальцидіолу не перевищує 10 нг/мл [197].

Таким чином, поширеність дефіциту та недостатності вітаміну D серед дітей та підлітків є високою і пов'язана з багатьма факторами, що впливають на його забезпеченість.

Діагностика забезпеченості вітаміном D пов'язана із визначенням в сироватці крові його метаболітів [198]. Найбільш достовірним відображенням забезпеченості є рівень в крові 25(OH)D, який утворюється в печінці внаслідок гідроксилювання та має період напіввиведення близько 3 тижнів [1–3, 28]. Інший метаболіт, кальцитріол, який вважається гормонально активним метаболітом характеризується коротким періодом напіввиведення (3-4 години) та знаходиться в сироватці крові у 1000 разів менших концентраціях порівняно з кальцидіолом [2, 3, 39]. Враховуючи ще і те, що кальцитріол є кальцій-залежним, та контролюється ПТГ, дослідники не вважають його концентрацію реальним відображенням насиченості організму вітаміном D [1–3, 39].

На сьогоднішній час є різні підходи до встановлення критеріїв дефіциту та недостатності вітаміну D, що ґрунтуються на рекомендаціях різних організацій. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства з клінічних і економічних аспектів остеопорозу та остеоартрозу [199] дефіцит вітаміну D вважається при рівні 25(OH)D в сироватці крові менше 10 нг/мл (менше 25 нмоль/л), недостатність – при менше 20 нг/мл (менше 50 нмоль/л), достатнє забезпечення 20–30 нг/мл (50-75 нмоль/л) [199]. За пропозиціями практичних рекомендацій національного товариства Великобританії з лікування остеопорозу вважають, що дефіцит вітаміну D спостерігається при концентрації 25(OH)D в сироватці крові менше 12 нг/мл (30 нмоль/л), недостатність – при рівні кальцидіолу 12-20 нг/мл (30–50 нмоль/л), а достатнє забезпечення при показниках більших 20 нг/мл (50 нмоль/л) [200]. Найбільш поширеними серед науковців визнані критерії, які запропоновані клінічними рекомендаціями Ендокринологічного товариства США [2] згідно яких дефіцитним станом вважається концентрація кальцидіолу менше 20 нг/мл (50 нмоль/л),

недостатність – при 21–29 нг/мл (51–74 нмоль/л), достатнє забезпечення при рівні 25(ОН)D більше 30 нг/мл (75 нмоль/л). За вказаними клінічними рекомендаціями достатньою вважалася забезпеченість вітаміном D при рівні кальцидіолу від 30 нг/мл до 100 нг/мл [2]. Більше 100 нг/мл визнається як надлишковий рівень вітаміну D [2, 39].

Таким чином, надлишкова маса тіла, ожиріння та дефіцит вітаміну D є актуальною проблемою як громадського здоров'я, так і медицини. Зміна способу життя, зовнішні чинники, особливості харчування в сучасних умовах дітей і підлітків сприяють зростанню поширеності недостатності та дефіциту вітаміну D. Детальними вивченнями біологічної ролі вітаміну D та його метаболітів відкрито багато плейотропних властивостей, які забезпечують діяльність органів та систем. Проте дослідження, що характеризують взаємозв'язок метаболітів вітаміну D з ланками патогенезу захворювань є поодинокими. Особливо актуальним для дітей підліткового віку є визначення впливу вітаміну D на діяльність автономної нервової системи, продукції адипокінів, стан жирового та вуглеводного обміну, оскільки останні можуть бути ініціюючою ланкою розвитку стійкої патології дорослого організму. А тому питання визначення ролі вітамін D статусу в прогнозуванні кардіометаболічних порушень у дітей підліткового віку з надмірною масою тіла та ожирінням є актуальним і потребує різностороннього вивчення.

Результати розділу опубліковані у наукових працях автора [201].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика обстежених груп дітей

Дисертаційна робота виконана на кафедрі педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України на базі КНП «Тернопільська обласна дитяча лікарня» Тернопільської обласної ради (договір про співпрацю від 02.03.2015 р. та від 23.10.2019 р.). При виконанні роботи були дотримані основні положення міжнародних стандартів етичних норм, якості наукових досліджень та належної клінічної практики GCP (1996 р.), засад Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 р.), наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., Declaration of Helsinki «World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects» (2001 р.), кодексу ученого України (2009 р.). Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України засвідчено відповідність проведених досліджень морально-етичним нормам (протокол № 58 від 29 квітня 2020 року).

У всіх випадках при залученні пацієнтів у групи досліджень було отримано інформовану згоду на включення в дослідження та проведення обстеження.

До основної групи включено 136 дітей підліткового віку з надмірною масою тіла та ожирінням, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у I та II педіатричних відділеннях впродовж 2017-2020 рр. Серед обстежених дітей 60 було з надмірною масою тіла (15 дівчат (25,0 %) і 45 хлопців (75,0 %)) та 76 з ожирінням (20 дівчат (26,3 %) і 56 хлопців (73,7 %)). Діти були віком від 12 до 17 років. Середній вік дітей ($15,1 \pm 2,1$) роки.

Всі діти, які були включені в дослідження, знаходилися в різних періодах пубертату (Tanner II-IV) [202, 203].

Критеріями залучення пацієнтів до основної групи дослідження були: вік – 12–17 років, індекс маси тіла більше 85 перцентилія відповідно до віково-статевих номограм, відсутність ознак гострого захворювання, осінньо-зимово-весняний період, отримання інформованої згоди. Критеріями незалучення пацієнтів у дослідження були: ожиріння, яке виникало внаслідок захворювань ендокринної системи (гіперкортицизм, гіпопітуїтаризм, гіпотиреоз, травми гіпоталамо-гіпофізарної ділянки), прийом глюкокортикоїдів або протиепілептичних препаратів, спадкові та вроджені захворювання, інформація про наявність цукрового діабету, використання ліків, які впливають на артеріальний тиск, відсутність інформованої згоди.

Окремо також було сформовано групу контролю, до якої увійшло 60 підлітків з нормальною масою тіла: 45 хлопців (75,0 %) та 15 дівчат (25,0 %). Діти, які входили до контрольної групи були співставимі з основною групою за віком та статтю, залучення пацієнтів контрольної групи відбувалось в осінньо-зимово-весняний період.

Усім підліткам, які включені до основної та контрольної групи дослідження проводили загальноклінічні, лабораторні та інструментальні обстеження.

Відповідно до критеріїв включення усім дітям проводили антропометричні вимірювання зросту та маси тіла, і за їх результатами вираховували індекс маси тіла (ІМТ). Зріст вимірювали за допомогою вертикального ростоміра (з точністю до 0,1 см), а масу тіла за допомогою медичної ваги (з точністю до 0,1 кг). ІМТ вираховували за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{маса (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2) \quad (2.1)$$

При визначенні нормальної маси тіла, надмірної маси тіла чи ожиріння використовували критерії ВООЗ [164], які включені в наказ МОЗ України від 27.04.06 № 254 (в редакції наказу МОЗ України від 03.02.2009 № 55) «Про затвердження протоколів лікування дітей з ендокринними захворюваннями»

[204]. Для підлітків з нормальною масою тіла показники ІМТ знаходилися в межах від 15 перцентилю до 85 перцентилю розподілу. Надмірну масу тіла встановлювали при ІМТ більшому від 85 перцентилю, але меншому 97 перцентилю, ожиріння встановлювали у випадках коли ІМТ був більшим 97 перцентилю [164, 204].

Додатково проводили вимірювання окружності талії (ОТ) та окружності стегон (ОС). За результатами вимірювань вираховували показники відношення ОТ/ОС та ОТ/зріст.

Відповідно до поставлених завдань дисертаційної роботи щодо вивчення взаємозв'язку кардіометаболічних факторів ризику з вітамін D статусом важливим етапом в трактуванні вимірювань було встановити наявність абдомінального ожиріння, як одного з основних компонентів метаболічного синдрому, у дітей основної групи. За критеріями Міжнародної діабетичної федерації 2007 року, з оновленнями 2017 року, для абдомінального ожиріння для дітей у віці 10–16 років характерним є окружність талії ≥ 90 перцентиля відповідно до віку та статі, а для дітей старше 16 років окружність талії більше 94 см для хлопчиків та більше 80 см для дівчаток [176, 205].

Підтвердження наявності абдомінального ожиріння проводили також за показниками відношення ОТ/ОС, у випадку коли останній для хлопців перевищував 0,9, а для дівчат 0,8 [204], та коефіцієнтом відношення ОТ/зріст, який при перевищенні показника 0,52 засвідчує наявність ожиріння [206].

2.2 Методи дослідження

Епідеміологічна оцінка факторів ризику. Для встановлення основних предикторів, які впливають на вітамін D статус дітей підліткового віку з різними показниками ІМТ проводили опитування підлітків та/або їх батьків згідно складеної анкети, яка включала питання детального анамнезу життя, спадкового анамнезу, а також були включені питання «Опитувальника для оцінки статусу вітаміну D у молодих людей» [207].

Дані анкети включали дохід на члена сім'ї (вище чи нижче середнього рівня прожиткового мінімуму), вживання щоденно молока (до 1 склянки в добу, від 1 до 3 склянок і більше), вживання добавок вітаміну D (або риб'ячого жиру з вітаміном D), стан фізичної активності, який визначався кількістю активних годин на тиждень, під час яких відбувалося виконання фізичних навантажень, що передбачали активну ходьбу, заняття на уроках фізкультури в школі, заняття в спортивних секціях (до 2 годин, від 2 до 5 годин, більше 5 годин), тривалість щоденного перебування на відкритому повітрі (до 30 хвилин, більше 30 хвилин), пасивний відпочинок за комп'ютером, телевізором (до 2 годин на добу, 2–4 години/добу і більше) [207].

Також запитували детальний анамнез життя: акушерський, спадковий, харчовий, алергологічний, соціальний, епідеміологічний анамнез.

Оцінка функціонального стану серцево-судинної системи. Функціональний стан серцево-судинної системи визначали за результатами вимірювання артеріального тиску, електрокардіографічного та ехокардіографічного дослідження.

Вимірювання артеріального тиску проводили у стані спокою, в сидячому положенні на плечовій артерії з використанням манжетки відповідної довжини та ширини для дітей підліткового віку та дотримання основних принципів вимірювання артеріального тиску [208]. Тиск вимірювали не менше 3 разів. Інтервал між вимірюваннями тиску становив 2 хвилини. Величину артеріального тиску розраховували, як середнє арифметичне значення проведених вимірювань.

Значення показників артеріального тиску трактували згідно протоколу затвердженого наказом МОЗ України від 19.07.2005 року «Про затвердження протоколів діагностики та лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей» з врахуванням методичних рекомендацій Майданника В.Г. і співавт. «Діагностика та лікування артеріальної гіпертензії у дітей» [208] та рекомендацій 2017 AAP Guidelines [209]. Нормальним вважався артеріальний тиск тоді, коли у віці до 13 років САТ і ДАТ були меншими 90 перцентилію

відповідно до віку, статі та зросту, при рівні САТ та/або ДАТ в межах від 90 перцентиля до 95 перцентиля встановлювали прегіпертензію, а у випадку перевищення 95 перцентиля – артеріальну гіпертензію, а у віці від 13 років і більше нормальний артеріальний тиск вважався при рівні САТ та/або ДАТ <120 / <80 мм рт.ст., прегіпертензія – від 120/<80 до 129/<80 мм рт.ст., артеріальна гіпертензія при рівнях САТ й ДАТ 130/80 мм.рт.ст. і вище [208, 209].

Всім дітям основної та контрольної групи проводили електрокардіографію з використанням електрокардіографа «Юкард-200» (серійний номер – 02872).

Додатково дітям, в яких було діагностовано прегіпертензію та артеріальну гіпертензію виконували ехокардіографічне дослідження з використанням апарата Medison SonoAce-8000 або Siemens Acuson X300.

Оцінка забезпеченості вітаміном D. Для оцінки забезпеченості вітаміном D проводили визначення в сироватці крові рівня 25(ОН)D. Концентрація 25(ОН)D в сироватці крові найбільш достовірно відображає сумарну кількість вітаміну D, має тривалий період напіврозпаду, який становить близько 15 днів [2–4].

Забір крові, для визначення рівня 25(ОН)D в сироватці, проводили зранку, натще, після 10-12 годинного нічного голодування. Для отримання сироватки проводили центрифугування впродовж 15 хвилин при 3000 об/хв. Після центрифугування сироватку об'ємом не менше 0,5 мл відбирали в мікропробірки Eppendorf і зберігали при $t (-80^{\circ}\text{C})$ до проведення дослідження.

Вміст 25(ОН)D визначали за допомогою імуноферментного методу з використанням аналізатора Multiskan FC та тестового набору 25-OH Vitamin D ELISA (EUROIMMUN, Germany), при intra-assay CV 3,2-4,9 % і inter-assay CV 4,0–7,8 %.

Оцінку результатів рівня 25(ОН)D проводили за рекомендаціями Міжнародного товариства ендокринологів [2–4, 39]. Достатній вміст 25(ОН)D відповідав 30–100 нг/мл (76–250 нмоль/л), недостатність вітаміну D вважалася при рівні кальцидіолу в межах від 20 нг/мл до 29 нг/мл (50–75 нмоль/л),

дефіцит вітаміну D встановлювали при рівні 25(OH)D нижче 20 нг/мл (менше 50 нмоль/л), а рівень менше 10 нг/мл (25 нмоль/л) вважали високим дефіцитом. Вміст 25(OH)D вище 100 нг/мл (250 нмоль/л) вважався надлишковим [2, 3].

Для встановлення взаємозв'язку кардіометаболічних факторів ризику з вітаміном D статусом додатково основну групу, до якої входили діти підліткового віку з надмірною масою тіла та ожирінням розділяли на 3 підгрупи, залежно від рівня 25(OH)D в сироватці крові дітей. Виділялися підгрупи з достатнім рівнем забезпеченості вітаміном D, недостатністю вітаміну D та дефіцитом вітаміну D.

Визначення показників ліпідного профілю в сироватці крові. Для проведення дослідження проводили забір крові натще, з попереднім 12-14 годинним нічним голодуванням. При вивченні ліпідного обміну визначали в сироватці крові ферментативно-колориметричним методом загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїни високої щільності (ХСЛПВЩ), а також тригліцериди (ТГ), за допомогою використання набору Cholesterol reagent від Roche Diagnostics та автоматичного аналізатора Cobas c111.

На основі отриманих даних проводили підрахунок рівня холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ), холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХСЛПДНЩ), ХС-не-ЛПВЩ та індексу атерогенності (ІА).

ХСЛПНЩ підраховували за формулою Фрідвальда [210], яка передбачає розрахунок ХСЛПНЩ у випадках не перевищення в крові рівня ТГ 4,5 ммоль/л [210].

$$\text{ХСЛПНЩ} = \text{ЗХ} - (\text{ТГ}/2.2 + \text{ХСЛПВЩ}), \quad (2.2).$$

ХС-не-ЛПВЩ вираховували за формулою [210]:

$$\text{ХС-не-ЛПВЩ} = \text{ЗХ} - \text{ХСЛПВЩ} \quad (2.3).$$

Холестерин ліпопротеїни дуже низької щільності (ХСЛПДНЩ) вираховували за формулою:

$$\text{ХСЛПДНЩ} = \text{ТГ}/2.2, \quad (2.4);$$

Індекс атерогенності вираховували за формулою Клімова:

$$\text{ІА} = (\text{ЗХ} - \text{ХСЛПВЩ}) / \text{ХСЛПВЩ} \quad (2.5).$$

Відповідно до (AACE 2017 Guidelines (American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease) [211] результати дослідження ліпідного обміну трактували наступним чином:

1. ЗХС норма $< 4,25$ ммоль/л; пограничний рівень ЗХС: 4,25–4,99; високий рівень ЗХС $\geq 5,0$ ммоль/л;
2. ХСЛПНЩ норма $< 2,58$ ммоль/л; пограничний рівень ХСЛПНЩ: 2,58 – 3,33 ммоль/л; високий рівень ХСЛПНЩ $> 3,33$ ммоль/л;
3. ТГ норма $\leq 1,69$ ммоль/л; пограничний рівень ТГ: 1,7–2,24 ммоль/л; високий рівень ТГ: 2,25–5,6 ммоль/л; дуже високий рівень ТГ $\geq 5,649$ ммоль/л;
4. ХСЛПВЩ норма $> 1,03$ ммоль/л; низький рівень ХСЛПВЩ $\leq 1,03$ ммоль/л;
5. ХС-не-ЛПВЩ норма $< 3,4$ ммоль/л, пограничний рівень від 3,4 ммоль/л до 4,13 ммоль/л; високий рівень $> 4,13$ ммоль/л;
6. ІА – < 3 мінімальний ризик, 3–4 – несприятливий ризик, > 4 – високий ризик.

При визначенні критеріїв метаболічного синдрому користувалися критеріями IDF [176], згідно з якими рівень ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л та рівень ХСЛПВЩ менше 1,03 ммоль/л вважалися кардіометаболічними ризиками. Окремо, для підлітків старше 16 років, згідно з IDF, показники нижньої межі норми ХСЛПВЩ для дівчат вважалися 1,29 ммоль/л, а для хлопців – 1,03 ммоль/л [176, 205].

Дослідження показників вуглеводного обміну. Для проведення дослідження вуглеводного обміну визначали в сироватці крові рівень глікемії, базального інсуліну та розраховували індекс інсулінорезистентності НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) та індекс Caro.

Рівень глікемії в крові визначали за допомогою глюкозо-оксидазного методу. Забір крові з вени для дослідження проводили зранку, натще, після 12–14 годинного голодування, попередньо, протягом 3–5 днів, звичайного

харчування. Референтні значення глюкози в сироватці крові становили від 3,8 ммоль/л до 5,59 ммоль/л [176].

Для проведення диференціації глікемічних порушень та встановлення порушення толерантності до глюкози чи глікемії проводили оральний глюкозо толерантний тест з навантаженням глюкозою. Рівень глюкози в капілярній крові визначали через 2 години після перорального прийому глюкози з розрахунку 1,75 г/кг маси тіла, але не більше 75 г. Порушення глікемії та толерантності до глюкози діагностували за критеріями, затвердженими наказом МОЗ України № 254 від 27.04.2006р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» [204].

Рівень інсуліну в крові визначали методом ELISA (імунохімічний з електрохемілюмінесцентною детекцією) з використанням аналізатора Cobas 6000 і тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія). Референтні значення рівня інсуліну становили від 3 мкОд/мл до 25 мкОд/мл [211].

За даними базального рівня інсуліну та базального рівня глюкози вираховували індекс інсулінорезистентності HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance) за формулою [181, 212]:

$$\text{HOMA-IR} = (\text{глюкоза крові натще, ммоль/л} \times \text{інсулін крові натще, мкОд/мл}) / 22.5 \quad (2.6)$$

Інсулінорезистентність константували при значеннях індекса HOMA-IR 3,19 і вище [181, 212].

Індекс Саго вираховували за формулою [212]:

$$\text{Саго} = \text{Базальна глюкоза} / \text{базальний інсулін} \quad (2.7)$$

Значення індексу Саго менше 0,33 у.о. вважалося інсулінорезистентністю [212].

Глюкозу в крові натще $\geq 5,6$ ммоль/л вважали одним з критеріїв метаболічного синдрому, за рекомендаціями IDF [176, 205].

Визначення паратгормону. Рівень паратгормону визначали за допомогою імуноферментного методу при використанні аналізатора та тест системи Cobas

6000, Roche Diagnostics (Швейцарія). Референтні значення рівня паратгормону як для хлопців, так і дівчат становили 15,0–65,0 пг/мл [213].

Визначення лептину та адипонектину. Визначення рівня лептину та адипонектину в крові проводили імуноферментним методом з використанням наборів реактивів «Human Leptin ELISA Kit» і «Human Adiponectin ELISA Kit» виробництва США.

Референсними значеннями норми лептину для хлопців вважалися показники 2,0–5,6 нг/мл, а для дівчат 3,7–11,1 нг/мл [214]. Референсними значеннями норми адипонектину для дітей у віці 12–14 років вважалися показники 4,5–13,2 мкг/мл, для підлітків 14–16 років 3,67–13,7 мкг/мл, а для підлітків старше 16 років 2,74–13,3 мкг/мл [215].

Дослідження варіабельності серцевого ритму. Варіабельність серцевого ритму є найбільш інформативним методом, який за допомогою кількісних характеристик підтверджує зміни автономної нервової системи [216]. Враховуючи наявність кардіометаболічних факторів ризику у дітей підліткового віку з надмірною масою тіла та ожирінням важливим є встановлення змін вегетативної нервової системи у таких дітей залежно від рівня забезпеченості вітаміном D [217].

Визначення варіабельності серцевого ритму проводили із застосуванням комп'ютерного кардіографічного комплексу «КардіоЛаб» з додатком «ВСР» (Україна) (номер – 10423230). Для діагностики стану вегетативної нервової системи проводили записи ЕКГ в спокої (фоновий запис), що дає можливість отримати вихідні дані, які характеризують загальний вегетативний тонус пацієнта, і при виконанні проби з глибоким керованим диханням (дихальна проба), яка дає можливість провести оцінку реакції на стимуляцію парасимпатичного відділу нервової системи [216]. Нормальна реакція дихальної проби полягає в тому, що відбувається перехід від переважання симпатичної до переважання парасимпатичної активності, або виражене посилення парасимпатичних впливів [216, 218, 219]. У випадку, якщо переважання симпатичних впливів залишається без суттєвої динаміки або

навпаки посилюється, то такий результат засвідчує знижену реактивність [216, 217, 219].

Фоновий запис ЕКГ проводили через 2 години після прийому їжі у затемненій кімнаті, в лежачому положенні, при спокійному диханні. Перед проведенням запису ЕКГ дотримувалися періоду адаптації протягом 10 хвилин для стабілізації ритму.

Запис ЕКГ з глибоким керованим диханням (дихальну пробу) проводили безпосередньо після фонового запису. Суть полягала в наступному: пацієнту проводиться протягом 5 хвилин фоновий запис ЕКГ потім, по команді, пацієнт починає глибоко і регулярно дихати з частотою шість разів в хвилину – протягом 5 секунд вдих і 5 секунд видих, керування диханням відбувалось програмно. При частоті дихання 6 разів в хвилину найбільше відбувається стимулювання блукаючого нерва, у зв'язку з чим обрано дану частоту дихання. Клінічне значення проби полягає у виявленні вегетативного дисбалансу, який є підтвердженням кардіометаболічних змін. Аналіз ВСР проводили за часовими та спектральними показниками.

З часових показників визначали:

- mRR, мс – середнє значення інтервалів R-R ;
- SDNN, мс — стандартне відхилення середніх значень R–R інтервалів, свідчить про посилення активності симпатичного відділу АНС;
- RMSSD, мс – квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар R–R-інтервалів, показує активність парасимпатичного відділу АНС;
- pNN50, % – частка пар послідовних R-R інтервалів, з різницею більше 50 мс, в % до загального числа інтервалів, отриманих під час запису ЕКГ, показує перевагу парасимпатичної ланки регуляції над симпатичною.

Серед спектральних показників визначали:

- TP, мс² – сумарна потужність спектра ВСР;

- VLF, mc^2 – потужність дуже низькочастотного компонента спектра ВСР, характеризує центральні, гуморально-метаболичні механізми надсегментарного рівня регуляції серцевого ритму;
- VL, mc^2 – показує потужність низькочастотної складової ВСР, характеризує активність симпатичної ланки АНС;
- HL, mc^2 – показує потужність високочастотної складової ВСР, характеризує активність парасимпатичної ланки АНС;
- LF norm, % – потужність низькочастотного компонента спектра у % від сумарної потужності спектра ВСР;
- HF norm, % – потужність високочастотного компонента спектра у % від сумарної потужності спектра ВСР;
- HF,% і LF,% – питома частка високо- або низькочастотного компонента;
- LF/HF – відношення потужностей низькочастотного до високочастотного спектрів ВСР, характеризує симпатико-вагусний баланс.

В нормі переважає активність парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи [217, 220–222]. Збільшення величин параметрів ВСР розцінюється як посилення парасимпатичних впливів, а їхнє зниження – як активація симпатичних впливів [216, 218, 219].

Важливе значення належить загальній потужності спектра ВСР, який за даними літератури повинен знаходитися в межах від 1000 mc^2 до 5000 mc^2 [219]. За відношеннями спектрів визначали вегетативний тонус. Згідно літератури, до ваготонічного типу вегетативного тонузу належать діти з індексом відношення LF/HF 0,5-0,7; ейтонічного 0,7-1,0; симпатотонічного 1,0-1,3 [217, 223].

За результатами досліджень потужностей спектра ВСР можна встановити ряд особливостей, які вказують на функціональний стан серцево-судинної системи у дітей [218, 219].

Додаткові інструментальні дослідження. Додатково рентгенологічне дослідження черепа проводили дітям з надлишковою масою тіла та ожирінням, за наказом МОЗ України № 254 від 27.04.2006р. «Про затвердження протоколів

надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» [204].

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини проводили в кабінеті ультразвукової діагностики відділення функціональної діагностики КНП «Тернопільська обласна дитяча лікарня» ТОР апаратом Medison SonoAce-8000 або Siemens Acuson X300.

Ультразвукове дослідження щитовидної залози проводили з використанням лінійних датчиків з частотою, яка дозволяє оцінити структуру та встановити об'єм щитовидної залози.

Усі діти підліткового віку з надлишковою масою тіла та ожирінням консультовані за потреби суміжними спеціалістами.

2.3 Статистичні методи дослідження

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили з використанням статистичного пакету Statistica 10,0 і табличного редактора Microsoft Excel 2007. Оцінку нормальності розподілу ознак проводили за критеріями Колмогорова-Смирнова та Шапіро-Уїлка. Кількісні дані представляли залежно від характеру розподілу ознак. У випадку правильного розподілу ознак дані подавали у вигляді середнього значення (M) та стандартного відхилення (SD) або середнього значення (M) та його довірчих інтервалів (95 % ДІ), у випадку відхилення від нормальності розподілу дані подавали як медіана (Me) та її відхилення у вигляді нижнього (25%) та верхнього (75 %) квантилів.

Достовірність відмінностей при порівнянні незалежних вибірок за умови правильного розподілу проводили з використанням t-критерію Стьюдента. Для порівняння незалежних вибірок у випадку відсутності ознак нормального розподілу використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні. Достовірними вважали відмінності між групами порівняння при $p < 0,05$.

Порівняння трьох або більше незалежних груп проводили за Краскелом-Уоллісом.

Статистичні відмінності якісних ознак визначали за допомогою критерію хі-квадрат (χ^2), при рівні статистичної значущості $p < 0,05$.

Для визначення впливу факторів ризику на розвиток дефіциту вітаміну D у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням вираховували показник відносного ризику (RR) та його 95 % довірчий інтервал, специфічність (Sp) та чутливість (Se). Показник відносного ризику показує у скільки разів ризик розвитку патології при наявності у групі фактора ризику вищій, порівняно з відсутністю фактора ризику [312].

Показник відносного ризику розраховували за формулою:

$$RR = a \times (c+d) / c \times (a+b) \quad (2.8)$$

де a, b, c, d – числа конкретного фактора ризику (табл. 2.1)

Таблиця 2.1 – Розрахунок відносного ризику

	Фактор ризику (+)	Фактор ризику (-)
Основна група	a	b
Контрольна група	c	d

Позитивний вплив фактора ризику на розвиток недостатності та дефіциту вітаміну D вважався при значеннях самого показника та його довірчого інтервалу, які були більшими від 1, при специфічності та чутливості більших 0,5.

Для встановлення залежності між отриманими величинами при правильному розподілі проводили визначення коефіцієнта кореляції Пірсона, а при неправильному розподілі коефіцієнта кореляції Спірмена. Оцінювали напрям (прямий, зворотний) та силу взаємозв'язку. При значеннях коефіцієнта кореляції від 0,0 до 0,29 силу зв'язку вважали слабкою, від 0,30 до 0,69 – середньої сили, від 0,70 до 0,99 – сильною.

З метою встановлення факторів, які впливають на розвиток недостатності та дефіциту вітаміну D проводився аналіз впливу незалежних предикторів на концентрацію 25(OH)D в сироватці крові із застосуванням множинного регресійного аналізу, який дозволяє за даними коефіцієнтів регресії та значень факторів ризику в номінальній, порядковій або кількісній шкалі, які мають вірогідний вплив на рівень 25(OH)D в сироватці крові, знайти теоретичне значення рівня 25(OH)D в сироватці крові.

Побудова прогностичної моделі ризику розвитку кардіометаболічних порушень у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням і дефіцитом вітаміну D проводили за допомогою використання методу біноміальної множинної логістичної регресії.

Інформативність моделі визначали за допомогою використання ROC-аналізу (Receiver Operating Characteristic) з побудовою ROC-кривої та розрахунком площі під кривою (AUC) ROC. Визначали чутливість (Se), специфічність (Sp), точність (Ac) результатів.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ

3.1 Клініко-анамнестична характеристика дітей з надмірною масою тіла та ожирінням

Широка поширеність ожиріння у підлітковому віці потребує детального вивчення різноманітних факторів, які сприяють розвитку порушень метаболічних процесів.

Для встановлення основних чинників кардіометаболічних порушень у дітей підліткового віку з надмірною масою тіла та ожирінням та їхнього взаємозв'язку із забезпеченістю вітаміном D нами проведено комплексне обстеження 60 дітей з надмірною масою тіла та 76 дітей з ожирінням у віці 12-17 років, які знаходилися на стаціонарному лікуванні. Серед дітей з надмірною масою тіла було 15 (25,0 %) дівчат та 45 (75,0 %) хлопців, а групу дітей з ожирінням склали 20 (26,3 %) дівчат та 56 (73,7 %) хлопців. За місцем проживання серед дітей з надмірною масою тіла було 28 (46,7 %) жителів сільської місцевості та 32 (53,3 %) жителі міста ($p=0,466$), а серед дітей з ожирінням міських жителів було 42 (55,3 %), сільських – 34 (44,7 %) ($p=0,195$).

До контрольної групи було включено 60 дітей (45 хлопців та 15 дівчат) з нормальною масою тіла, які були співставимі з основною групою дітей за віком, статтю, стадіями статевого дозрівання та не мали відхилень у стані здоров'я.

Причиною госпіталізації серед обстежених дітей з ожирінням у 75 (98,68 %) осіб основним діагнозом був гіпоталамічний синдром, у 1 (1,32 %) дитини ожиріння, порушення толерантності до вуглеводів. Серед дітей з надмірною масою тіла у 2 (3,33 %) випадках діагнозом під час госпіталізації було порушення толерантності до вуглеводів, а у 58 (96,67 %) – гіпоталамічний синдром.

Серед основних скарг, які пред'являли пацієнти з надмірною масою тіла та ожирінням при поступленні були: біль голови, головокружіння, смуги розтягу на шкірі, підвищення артеріального тиску. Серед обстежених дітей 35,5 % з ожирінням та 18,3 % з надмірною масою тіла скаржилися на надлишкову масу (табл. 3.1). Також у 39,5 % дітей з ожирінням та 46,7 % дітей з надмірною масою тіла відзначали болі в суглобах і м'язах, 32,9 % при ожирінні та 23,3 % при надмірній масі тіла – підвищену втомлюваність, 26,3 % і 28,3 % відповідно – парестезії, 21,1 % і 18,3 % – затерпання в кінцівках.

Таблиця 3.1 – Скарги дітей при поступленні в стаціонар (абс., %)

Скарги	Ожиріння, n=76	Надмірна маса тіла, n=60
Головний біль	52 (68,4)	39 (65,0)
Підвищення АТ	28 (36,8)	24 (40,0)
Надлишкова маса тіла	27 (35,5)	11 (18,3)
Смуги розтягу на тілі	33 (43,4)	22 (36,7)
Головокружіння	9 (11,8)	6 (10,0)
Біль у суглобах, м'язах	30 (39,5)	28 (46,7)
Парестезії	20 (26,3)	17 (28,3)
Підвищена втомлюваність	25 (32,9)	14 (23,3)
Затерпання в кінцівках	16 (21,1)	11 (18,3)
Шум у вухах	14 (18,4)	11 (18,3)
Болі в ділянці серця	4 (5,2)	7 (11,7)
Відчуття серцебиття	8 (10,5)	4 (6,7)
Болі в животі	2 (2,6)	5 (8,3)

Окрім того, діти обох груп скаржилися на болі в ділянці серця та відчуття серцебиття, а 2,6 % обстежених з ожирінням та 8,3 % з надмірною масою тіла мали скарги на болі в животі.

Отже, серед скарг дітей можна виділити 2 основні групи, з яких до першої групи віднести скарги на біль голови, головокружіння, шум у вухах, підвищений артеріальний тиск, болі в ділянці серця, що є проявами кардіометаболічних порушень. А до другої групи – скарги на болі у суглобах, м'язах, парестезії, затерпання в кінцівках, підвищену втомлюваність, що пов'язані з проявами дефіциту вітаміну D.

За даними анамнезу підвищене живлення з грудного періоду, періоду раннього дитинства або дошкільного віку спостерігалось у 33 (43,42 %) обстежених дітей з ожирінням та у 23 (38,33 %) з надмірною масою тіла. На підвищене живлення з молодшого шкільного віку вказували 17 (22,37 %) дітей з ожирінням та 15 (25,00 %) з надмірною масою тіла, а у старшому шкільному віці – 26 (34,21 %) пацієнтів з ожирінням та 22 (36,67 %) дитини з надмірною масою тіла.

Окремо серед обстежених дітей проаналізовано перенесені в анамнезі захворювання, які найчастіше зустрічалися (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Перенесені захворювання обстежених дітей (абс., %)

Перенесені захворювання	Ожиріння, n=76	Надмірна маса тіла, n=60	Нормальна маса тіла, n=60 (контроль)
Вітряна віспа	48 (63,16)*	35 (58,33)	26 (43,33)
Кір	6 (7,89)	5 (8,33)	2 (3,33)
Краснуха	15 (19,74)*	12 (20,00)*	4 (6,67)
Епідемічний паротит	9 (11,84)*	7 (11,67)*	1 (1,67)
Алергічні реакції	26 (34,21)*	20 (33,33)*	3 (5,00)
Перенесені травми	14 (18,42)	10 (16,67)	6 (10,00)
Перенесені операції	7 (9,21)	5 (8,33)	2 (3,33)
Перенесені ГРВІ, 3 та більше протягом року	43 (56,58)*	28 (46,67)*	16 (26,67)
Примітка. * – достовірність з контролем $p < 0,05$.			

Встановлено, що серед перенесених захворювань в анамнезі найчастішими були дитячі інфекції та респіраторні вірусні інфекції. З дитячих інфекцій більшість перенесли вітряну віспу та краснуху. Також підлітки з ожирінням та надмірною масою тіла достовірно частіше хворіли респіраторними вірусними інфекціями порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Стан супутньої патології досліджуваних груп дітей представлений у табл. 3.3.

Таблиця 3.3 – Супутні захворювання обстежених дітей (абс., %)

Супутні захворювання	Ожиріння, n=76	Надмірна маса тіла, n=60	Нормальна маса тіла, n=60 (контроль)
Юнацька гінекомастія	20 (26,32)	7 (11,67)	-
Вторинна артеріальна гіпертензія	22 (28,95)	21 (35,00)	-
Дифузний еутиреоїдний зоб	8 (10,53)	6 (10,00)	-
Гіперметропічний астигматизм	10 (13,16)*	5 (8,33)	5 (3,33)
Міопія	9 (11,84)	6 (10,00)	7 (8,33)
Відкрите овальне вікно	1 (1,32)	-	-
Пролапс мітрального клапана	2 (2,63)	3 (5,00)	-
Вегетативна дисфункція	19 (25,00)*	12 (20,00)*	1 (1,67)
- за гіпертонічним типом	15 (19,74)	8 (13,33)	-
- за змішаним типом	4 (5,26)	4 (6,67)	1 (1,67)
Плоскостопість	3 (3,95)	7 (11,67)	4 (6,67)
Патологія ЛОР-органів	6 (7,89)	3 (5,00)	-
Дисменорея	3 (3,95)	2 (3,33)	-
Хронічний гастрит	1 (1,32)	1 (1,67)	1 (1,67)
Хронічний гепатит	2 (2,63)	1 (1,67)	-
Функціональні розлади жовчних шляхів	26 (34,21)*	15 (25,00)	7 (11,67)
Примітка. * – достовірність з контролем $p < 0,05$.			

Встановлено, що найчастішою супутньою патологією у дітей з ожирінням була юнацька гінекомастія, вторинна артеріальна гіпертензія та функціональні розлади жовчних шляхів, а у дітей з надмірною масою тіла вторинна артеріальна гіпертензія, функціональні розлади жовчних шляхів та вегетативна дисфункція за гіпертонічним типом.

Отже, у обстежених дітей можна виділити окремі групи супутньої патології за частотою проявів, серед яких найбільш коморбідною можна вважати патологію органів травлення, а також розвиток дисфункції автономної нервової системи та артеріальну гіпертензію у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням.

Проаналізувавши дані анамнезу життя встановлено, що серед обстежених дітей від першої вагітності народилися 47 (61,84 %) дітей з ожирінням, 41 (68,33 %) дитина з надмірною масою тіла та 44 (73,33 %) дитини з нормальною масою тіла, від другої вагітності відповідно – 19 (25,00 %), 16 (26,67 %) та 13 (21,67 %), а від третьої і більше – 10 (13,16 %), 3 (5,00 %) та 3 (5,00 %). Отже, серед обстежених дітей достовірно ($p < 0,001$), як серед дітей з ожирінням, так і серед дітей з надмірною масою тіла і групи контролю, переважали такі, які були народженими від першої вагітності.

Щодо антенатального анамнезу, фізіологічний перебіг вагітності у матерів дітей з ожирінням виявлено у 46 (60,53 %) обстежених, а при надмірній масі тіла – у 39 (65,00 %). Патологічний перебіг вагітності матері виявлено у 30 (39,47 %) дітей з ожирінням та у 21 (35,00%) пацієнта з надмірною масою тіла. Частою патологією антенатального періоду були гестози – у 12 (40,0 %) випадках серед дітей з ожирінням, у 8 (38,1 %) – серед дітей з надмірною масою тіла, та загроза переривання вагітності, відповідно, у 9 (30,0 %) обстежених з ожирінням та у 7 (33,3 %) осіб з надмірною масою тіла.

Серед обстежених дітей з ожирінням доношеними народилася 71 (93,42 %) дитина, передчасно народжені – 5 (6,58 %) дітей, серед дітей з надмірною масою тіла, відповідно, доношеними – 56 (93,33 %) та передчасно – 4 (6,67 %). В дітей з ожирінням у 70 (92,11 %) випадках пологи відбулися

фізіологічно, а 6 (7,89 %) – кесарів розтин. У підлітків з надмірною масою тіла, відповідно, у 56 (93,33 %) випадках діти народились природнім шляхом, а у 4 (6,67 %) – шляхом кесаревого розтину.

У всіх дітей контрольної групи з нормальною масою тіла після опитування не було встановлено обтяженого акушерського анамнезу, діти народилися в термін, 39–40 тижнів гестації.

Важливе значення в подальшому розвитку дитини має її маса тіла при народженні. При цьому, особливо клініцисти, звертають увагу на масу тіла дітей менше 2500 г та більше 4000 г. Серед обстежених дітей з надмірною масою тіла та ожирінням у 111 (81,62 %) встановлено масу тіла при народженні від 2500 г до 4000 г, у 10 (7,35 %) масу тіла до 2500 г та в 15 (11,03 %) більше 4000 г (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Маса тіла дітей при народженні

Група спостереження	Маса тіла дитини при народженні, (г)		
	< 2500	2500-4000	>4000
Надмірна маса тіла, абс. (%)	5 (8,33)	49 (81,67)	6 (10,00)
Ожиріння, абс. (%)	5 (6,58)	62 (81,58)	9 (11,84)
Нормальна маса тіла (контрольна група), абс. (%)	1 (1,67)	59 (98,33)	-

Таким чином, переважна більшість обстежених дітей народилися доношеними та з масою тіла 2500–4000 г ($p < 0,001$).

При вивченні характеру вигодовування встановлено, що грудне вигодовування мали 63 (82,89 %) пацієнти з ожирінням, з яких у 43 (68,25 %) дітей – до 6 місячного віку, у 15 (23,81 %) – до одного року, у 5 (7,94 %) осіб – більше одного року. Грудне вигодовування серед підлітків з надмірною масою тіла було у 50 (83,33 %) осіб, з яких до 6 місяців у 30 (60,00 %) дітей, до 1 року – 17 (34,00 %) пацієнтів, більше 1 – 3 (6,00 %) дитини. У контрольній групі

грудне вигодовування було у 56 (93,33 %) пацієнтів, з яких у 21 (37,50 %) дитини – до 6 місяців, у 31 (55,36 %) особи – до 1 року та 4 (7,14 %) дітей – більше одного року.

Вигодовування адаптованими молочними сумішами від народження було у 13 (17,11 %) дітей з ожирінням, у 10 (16,67 %) дітей з надмірною масою тіла та у 4 (6,67 %) – групи контролю.

Тривалість грудного вигодовування серед дітей з ожирінням становила ($4,52 \pm 2,81$) місяців, із надмірною масою тіла – ($5,34 \pm 3,17$) місяців, серед дітей контрольної групи – ($8,76 \pm 3,26$) місяців.

Важливе значення у розвитку метаболічних порушень у дітей відіграє спадковість. За результатами опитування встановлено існуючі відмінності у частоті спадкових обтяжень за генетично детермінованими порушеннями обміну у дітей залежно від ІМТ (табл. 3.5). Загалом наявність ожиріння чи надмірної маси тіла у родині в групі дітей з ожирінням зустрічалася в 5,38 рази частіше порівняно з контрольною групою ($p=0,000$), а у групі дітей з надмірною масою тіла – у 4,69 рази ($p=0,000$). Причому, спадкова обтяженість за ожирінням і надмірною масою тіла найбільше визначалася за материнською лінією та родинною спорідненістю 2 рівня (бабусі, дідусі), яка у 1,34 рази переважала серед дітей з ожирінням порівняно з дітьми з надмірною масою тіла.

Спадкова обтяженість цукровим діабетом у родині найбільш вираженою була для дітей з ожирінням. Причому, цукровий діабет за родинною спорідненістю 1 рівня визначався у дітей з ожирінням по лінії матері у 1,3 % обстежених, а по лінії батька у 3,9 % пацієнтів. Значно більш вираженою була спадкова обтяженість цукровим діабетом по лінії родинної спорідненості 2 рівня. Частота проявів діабету по лінії бабусь і дідусів у дітей з ожирінням у 2,06 рази була більшою порівняно з дітьми з надмірною масою тіла та у 5,18 рази більшою порівняно з дітьми з нормальною масою тіла.

Генетична спорідненість артеріальної гіпертензії значно більш виражена як на рівні родини підлітків в цілому, так і окремо на рівні родинної спорідненості першого та другого рівня. Частота прояву артеріальної

гіпертензії на рівні родини підлітків з ожирінням переважала таку у підлітків з надмірною масою тіла в 1,48 рази, та у 2,98 рази контрольну групу ($p=0,000$). Частота АГ в 1 та 2 групі у матерів переважала таку у батьків на 33,3 %. Частота АГ у дідусів та бабусь першої групи була достовірно більшою – у 2,71 рази відносно групи контролю та в 1,74 рази – дітей другої групи.

Таблиця 3.5 – Спадкова обтяженість за генетично детермінованими порушеннями обміну, абс. (%)

Патологія	Родинна спорідненість	Ожиріння, n=76	Надмірна маса тіла, n=60	Нормальна маса тіла, n=60
		1 група	2 група	контроль
Ожиріння та надлишкова маса тіла	- у родині	68 (89,5) #	47 (78,3) *	10 (16,7) *#
	- у матері	21 (27,6) #	15 (25,0) *	2 (3,3) *#
	- у батька	18 (23,7) #	14 (23,3) *	2 (3,3) *#
	- у бабусі, дідуся	51 (67,1) # ¹	30 (50,0) * ¹	8 (13,3) *#
Цукровий діабет	- у родині	17 (22,4) #	6 (10,0)	2 (3,3) #
	- у матері	1 (1,3)	-	-
	- у батька	3 (3,9)	1 (1,7)	-
	- у бабусі, дідуся	13 (17,1) #	5 (8,3)	2 (3,3) #
Артеріальна гіпертензія	- у родині	49 (64,5) # ¹	26 (43,3) * ¹	13 (21,7) *#
	- у матері	12 (15,8)	8 (13,3)	4 (6,7)
	- у батька	9 (11,8)	6 (10,0)	3 (5,0)
	- у бабусі, дідуся	31 (40,8) # ¹	14 (23,3) ¹	9 (15,0)

Примітка. * – різниця між показниками групи нормальної маси тіла та надмірної маси тіла достовірна ($p<0,05$); # – різниця між показниками групи нормальної маси тіла та ожиріння достовірна ($p<0,05$); ¹ – різниця між показниками групи ожиріння та надмірної маси тіла достовірна ($p<0,05$).

Таким чином, спадкова обтяженість у підлітків з ожирінням та надмірною масою тіла найбільш часто пов'язана з ожирінням та артеріальною

гіпертензією, і проявлялася по материнській лінії та родинній спорідненості 2 рівня (бабусі, дідусі).

Наступним етапом було проаналізовано характер харчування та харчові звички дітей з ожирінням та надлишковою масою тіла. Серед дітей з ожирінням та надлишковою масою тіла регулярно харчувалися – 97 (71,32 %) осіб, а нерегулярно – 39 (28,68 %) осіб, а серед дітей з нормальною масою тіла, відповідно, 58 (96,67 %) та 2 (3,33 %). Кількість прийомів їжі впродовж дня у дітей була різною. Традиційно три рази на день в один і той же час приймали їжу 81 (59,56 %) дитина основної групи та 57 (95,00 %) осіб контрольної групи. Серед обстежених 5 (3,7 %) пацієнтів основної групи приймали їжу один раз в день, переважно у другій половині дня, а впродовж іншого часу прийом їжі характеризувався легкими перекусами, яких могло бути за день 3–4. Два рази на день прийом їжі був у 21 (15,44 %) дитини основної групи та 3 (5,00 %) контрольної групи, а чотири і більше разів – у 29 (21,32 %) дітей з ожирінням та надлишковою масою тіла. Встановлено, що у обстежених дітей, крім основного прийому їжі, були перекуси. Зокрема, протягом дня 1–2 перекуси були у 39 (28,68 %) осіб з надлишковою масою тіла та ожирінням та у 2 (3,33 %) осіб з нормальною масою тіла, 3 і більше перекусів спостерігалось у 33 (24,26 %) осіб лише основної досліджуваної групи. Додатково встановлено, що пропускали сніданок – 49 (36,03 %) дітей основної групи, вечеряли після восьмої години вечора – 54 (39,71 %), під'їдали вночі – 19 (13,97 %), чого не спостерігалось у дітей контрольної групи. Серед обстежених дітей 79 (58,09 %) осіб основної групи та 4 (6,67 %) контрольної вживали їжу перед телевізором, комп'ютером або смартфоном. Серед усіх підлітків основної групи 61 (44,85 %) «заїдають» стресові ситуації, 24 (17,65 %) переїдають, а 14 (10,29 %) вживають їжу без відчуття голоду.

За даними анкетування, активно займалися на заняттях з фізкультури 94 (69,12 %) дитини з надмірною масою тіла та ожирінням, а у групі дітей з нормальною масою тіла – усі 100 % дітей. Додатково відвідування спортивних секцій, тренування в залі або на відкритому повітрі відзначили 11 (8,09 %) дітей

основної групи та 37 (61,67 %) дітей контрольної групи. Впродовж доби за комп'ютером, смартфоном чи перегляді телевізійних передач проводили: до 2 годин 16 (26,67 %) дітей контрольної групи та 35 (25,76 %) основної групи, від 2 до 4 годин, відповідно, 39 (65,00 %) і 77 (56,62 %) дітей, а більше 4 годин – 5 (8,33 %) дітей та 24 (17,65 %) дитини.

Таким чином, проведений аналіз засвідчує, що для дітей з надмірною масою тіла та ожирінням, які включені до основної групи, характерними особливостями є типові для метаболічного синдрому та дефіциту або недостатності вітаміну D скарги, обтяжений анамнез життя, зокрема, спадковий та харчовий анамнез.

3.2 Характеристика антропометричних показників досліджуваних груп дітей

Одними з важливих факторів, які характеризують фізичний розвиток організму є антропометричні показники. Проведено визначення маси тіла, зросту, окружності талії (ОТ) та окружності стегон (ОС), і за результатами вимірювань розраховано показники індексу маси тіла (ІМТ), відношення окружності талії до окружності стегон (ОТ/ОС) та окружності талії до зросту (ОТ/зріст).

Вимірювання проведено у 60 дітей, в яких індекс маси тіла знаходився в межах від 15 до 85 перцентилю, які були віднесені до контрольної групи, в 60 дітей, в яких встановлено надмірну масу тіла, при ІМТ в межах від 85 до 97 перцентилю та в 76 дітей з індексом ІМТ більше 97 перцентилю.

Для аналізу характеру змін антропометричних показників залежно від маси тіла проведено їх визначення у дітей з нормальною, надлишковою масою тіла та ожирінням (табл. 3.6). Встановлено достовірні відмінності ІМТ ($p=0,000$) у групах порівняння. Медіана ОТ у підлітків з нормальною масою тіла становила 73,00 (70,25–78,75) см і була меншою в 1,25 рази від ОТ у підлітків з надмірною масою тіла ($p=0,000$), та в 1,48 рази меншою від ОТ у

дітей з ожирінням ($p=0,000$). ОТ у групі з ожирінням в 1,19 рази ($p=0,000$) перевищувала ОТ при надмірній масі тіла.

Таблиці 3.6 – Характеристика антропометричних показників підлітків залежно від ІМТ, Ме (25–75)

Параметри	Нормальна маса тіла 1 група, n=60	Надмірна маса тіла 2 група, n=60	Ожиріння 3 група, n=76	<i>Рівень достовірності</i>
Маса, кг	62,50 (56,40-73,00)	81,73 (75,26-90,16)	98,00 (90,10-111,34)	$p_{1,2}=0,000$ $p_{1,3}=0,000$ $p_{2,3}=0,000$
Зріст, см	174,00 (162,75-180,55)	180,31 (171,05-184,00)	176,09 (169,50-183,42)	$p_{1,2}=0,043$ $p_{1,3}=0,375$ $p_{2,3}=0,177$
ІМТ, кг/м ²	21,10 (19,56-22,58)	26,28 (25,02- 27,17)	32,23 (30,29-33,65)	$p_{1,2}=0,000$ $p_{1,3}=0,000$ $p_{2,3}=0,000$
ОТ, см	73,00 (70,25-78,75)	90,45 (84,20-96,50)	107,58 (100,27-117,31)	$p_{1,2}=0,000$ $p_{1,3}=0,000$ $p_{2,3}=0,000$
ОС, см	90,00 (87,00-94,00)	104,00 (97,25-109,00)	114,19 (108,75-119,61)	$p_{1,2}=0,000$ $p_{1,3}=0,000$ $p_{2,3}=0,000$
ОТ/ОС	0,82 (0,78-0,86)	0,88 (0,85-0,91)	0,96 (0,92-1,03)	$p_{1,2}=0,008$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{2,3}=0,012$
ОТ/зріст	0,45 (0,40-0,50)	0,54 (0,51-0,58)	0,60 (0,56-0,65)	$p_{1,2}=0,012$ $p_{1,3}=0,000$ $p_{2,3}=0,048$

Оскільки показник ОТ визначає наявність абдомінального ожиріння, що є важливим критерієм метаболічного синдрому, визначено частоту абдомінального ожиріння у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням.

Встановлено, що за показником ОТ ознаки абдомінального ожиріння виявлено у 25 (41,6 %) підлітків з надмірною масою тіла та у 65 (85,52 %) з ожирінням.

Величина ОС у дітей з надмірною масою тіла переважала показники контрольної групи в 1,16 рази ($p=0,000$), а при ожирінні – в 1,27 рази ($p=0,000$).

При цьому відношення ОТ/ОС у дітей 2 групи переважали контрольну групу на 7,3 % ($p=0,008$), а третьої групи – на 17,2 % ($p=0,001$).

Важливою характеристикою ожиріння є показник відношення ОТ до зросту, який у підлітків 3 групи становив 0,60 (0,56–0,65) і на 33,3 % переважав групу контролю.

Серед дітей основної групи з надмірною масою тіла і ожирінням маса тіла хлопчиків на 7,2 % переважала масу тіла дівчат ($p<0,001$), а зріст у хлопців на 8,1 % був більшим порівняно з дівчатами ($p<0,001$) (табл. 3.7).

Таблиця 3.7 – Характеристика антропометричних показників підлітків основної групи залежно від статі, Ме (25–75)

Показники	Хлопці n=101	Дівчата n=35	Рівень достовірності
Маса тіла, кг	96,50 (85,00-105,88)	90,00 (78,00-96,00)	$p<0,001$
Зріст, см	178,50 (173,00-184,00)	165,00 (161,00-171,00)	$p<0,001$
ІМТ, кг/м ²	30,20 (28,65-33,51)	32,78 (29,41-34,77)	$p>0,05$
ОТ, см	102,50 (92,00-112,25)	103,50 (99,25-125,25)	$p>0,05$
ОС, см	112,00 (104,50-117,00)	113,50 (107,50-126,25)	$p>0,05$
ОТ/ОС	0,93 (0,90-0,98)	0,95 (0,92-1,02)	$p>0,05$
ОТ/зріст	0,61 (0,59-0,64)	0,64 (0,60-0,69)	$p>0,05$

Не дивлячись на достовірну різницю маси тіла та зросту між параметрами ІМТ, ОТ, ОС, ОТ/ОС, ОТ/зросту достовірної різниці не визначалося. ОТ та ОС

у дівчат характеризувалися значно більшою амплітудою інтерквартильного розмаху порівняно з хлопцями. А при порівнянні антропометричних показників групи контролю у хлопців та дівчат достовірні відмінності встановлено лише у зрості ($p < 0,05$).

Визначенням кореляційних зв'язків між антропометричними показниками підлітків встановлено, що між ними існують тісні взаємозалежності (табл. 3.8). Так, маса тіла має достовірний прямий сильний кореляційний зв'язок з ІМТ ($r=0,817$), ОТ ($r=0,773$), ОС ($r=0,719$) та середньої сили достовірний кореляційний зв'язок зі зростом ($r=0,567$) та показниками відношення ОТ/ОС ($r=0,586$) та ОТ/зріст ($r=0,431$).

Таблиця 3.8 – Кореляційна залежність між антропометричними показниками у дітей основної групи (коефіцієнт кореляції Спірмена, r)

Параметр	r/p	Маса тіла, кг	Зріст, см	ІМТ, кг/м ²	ОТ, см	ОС, см	ОТ/ОС	ОТ/зріст
Маса тіла, кг	r	1	0,567	0,817	0,773	0,719	0,586	0,431
	p	=....	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,010
Зріст, см	r	0,567	1	0,004	0,108	0,159	0,009	0,529
	p	0,000	=....	0,966	0,267	0,101	0,925	0,001
ІМТ, кг/м ²	r	0,817	0,004	1	0,866	0,770	0,704	0,647
	p	0,000	0,966	=....	0,000	0,000	0,000	0,001
ОТ, см	r	0,773	0,108	0,866	1	0,913	0,779	0,481
	p	0,000	0,267	0,000	=....	0,000	0,000	0,005
ОС, см	r	0,719	0,159	0,770	0,913	1	0,460	0,174
	p	0,000	0,101	0,000	0,000	=....	0,000	0,235
ОТ/ОС	r	0,586	0,009	0,704	0,779	0,460	1	0,407
	p	0,000	0,925	0,000	0,000	0,000	=....	0,048
ОТ/зріст	r	0,431	0,529	0,647	0,481	0,174	0,407	1
	p	0,010	0,001	0,001	0,005	0,235	0,048	=....

ІМТ взаємопов'язаний з усіма вимірювальними показниками, окрім зросту, і характеризується сильними прямими кореляційними зв'язками, окрім показника відношення ОТ до зросту, де коефіцієнт кореляції $r=0,647$, при $p=0,001$. ОТ взаємопов'язана прямим сильним кореляційним зв'язком з масою тіла, ІМТ, ОС, ОТ/ОС, а також з показником ОТ/зріст. ОС достовірно корелювала із масою тіла, ІМТ, ОТ, ОТ/ОС.

Отож, антропометричні показники у дітей підліткового віку з надмірною масою тіла й ожирінням тісно взаємопов'язані між собою сильними або середньої сили кореляційними зв'язками. Одним з важливих показників, з яким пов'язані усі антропометричні виміри та їх співвідношення, є маса тіла, а найбільші коефіцієнти кореляції визначалися для ІМТ. Оскільки, ІМТ належить до чинника, на основі якого визначають наявність надмірної маси тіла та ожиріння, та який з високим рівнем вірогідності корелює з показником ОТ/зріст, то їх поєднання взаємодоповнюють антропометричні характеристики ожиріння.

Визначення показників артеріального тиску у обстежених дітей показало, що у підлітків контрольної групи САТ становив $(109,30 \pm 6,19)$ мм рт.ст., а ДАТ – $(68,51 \pm 5,46)$ мм рт.ст. У дітей з надмірною масою тіла визначалися достовірно вищі показники артеріального тиску порівняно з контрольною групою, де САТ підвищувався до $(128,23 \pm 13,06)$ мм рт.ст., при $p=0,002$, а ДАТ – до $(81,15 \pm 8,81)$ мм рт.ст. при $p<0,001$. Середні показники артеріального тиску у дітей з ожирінням також достовірно переважали контрольні дані, причому САТ становив $(135,26 \pm 12,67)$ мм рт.ст. ($p<0,001$), а ДАТ – $(85,01 \pm 8,96)$ мм рт.ст. ($p<0,001$). У контрольній групі не встановлено випадків підвищеного артеріального тиску. При надмірній масі тіла у 36 (60,0 %) дітей ($p=0,029$), а при ожирінні у 56 (73,6%) визначалося підвищення артеріального тиску ($p<0,001$).

САТ і ДАТ корелювали з показниками антропометричних вимірювань (табл. 3.9). Причому, середньої сили достовірні кореляційні зв'язки САТ

визначалися з масою тіла, а слабкі кореляційні зв'язки з ІМТ, ОТ, ОС, ОТ/зріст. ДАТ достовірно корелював з масою тіла, ІМТ, ОТ, ОС.

Таблиця 3.9 – Кореляційні зв'язки артеріального тиску з показниками антропометричних вимірювань (коефіцієнт кореляції Спірмена, r)

Параметри		Маса тіла	ІМТ	ОТ	ОС	ОТ/ОС	ОТ/зріст
САТ	r	0,394	0,239	0,198	0,206	0,095	0,201
	p	0,000	0,013	0,041	0,033	0,331	0,039
ДАТ	r	0,339	0,295	0,255	0,270	0,145	0,158
	p	0,000	0,002	0,008	0,005	0,137	0,122

Таким чином, у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням встановлено достовірне підвищення артеріального тиску порівняно з дітьми з нормальною масою тіла. У 60,0 % випадків при надмірній масі тіла та в 73,6 % при ожирінні визначався розвиток артеріальної гіпертензії.

3.3 Характеристика забезпеченості вітаміном D дітей підліткового віку з надмірною масою тіла та ожирінням

Для встановлення рівня забезпеченості вітаміном D дітей підліткового віку з нормальною масою тіла, надмірною масою тіла та ожирінням проведено визначення в сироватці крові 25(ОН)D.

Медіана 25(ОН)D у підлітків контрольної групи з нормальною масою тіла становила 17,90 (12,16–24,93) нг/мл, при надмірній масі тіла – 14,69 (10,27–20,30) нг/мл, і була достовірно меншою контролю ($p=0,011$), при ожирінні – 12,71 (9,36–17,37) нг/мл ($p=0,000$) (рис. 3.1).

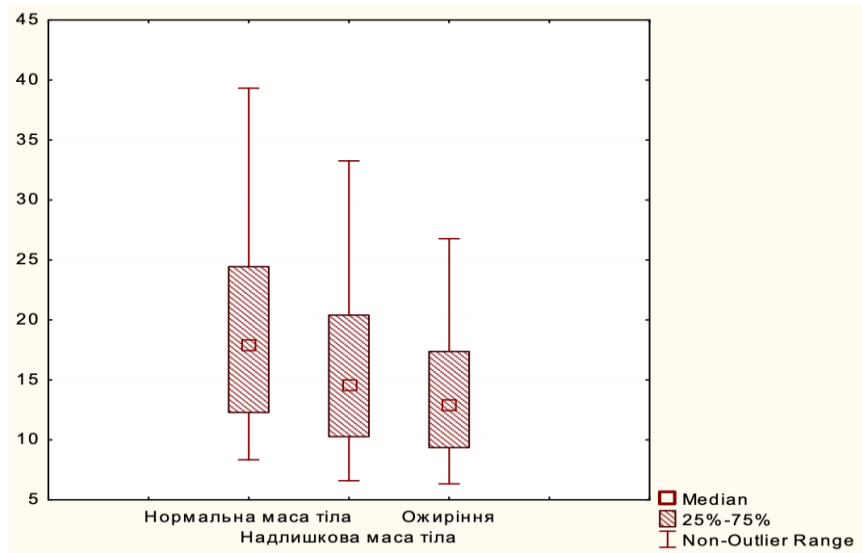


Рисунок 3.1 – Рівень 25(OH)D у підлітків залежно від ІМТ

Питома частка дітей з нормальною масою тіла та достатнім забезпеченням вітаміну D у 2,25 рази перевищувала частку таких дітей з надмірною масою тіла, та в 3,79 рази – частку дітей з ожирінням (рис. 3.2).

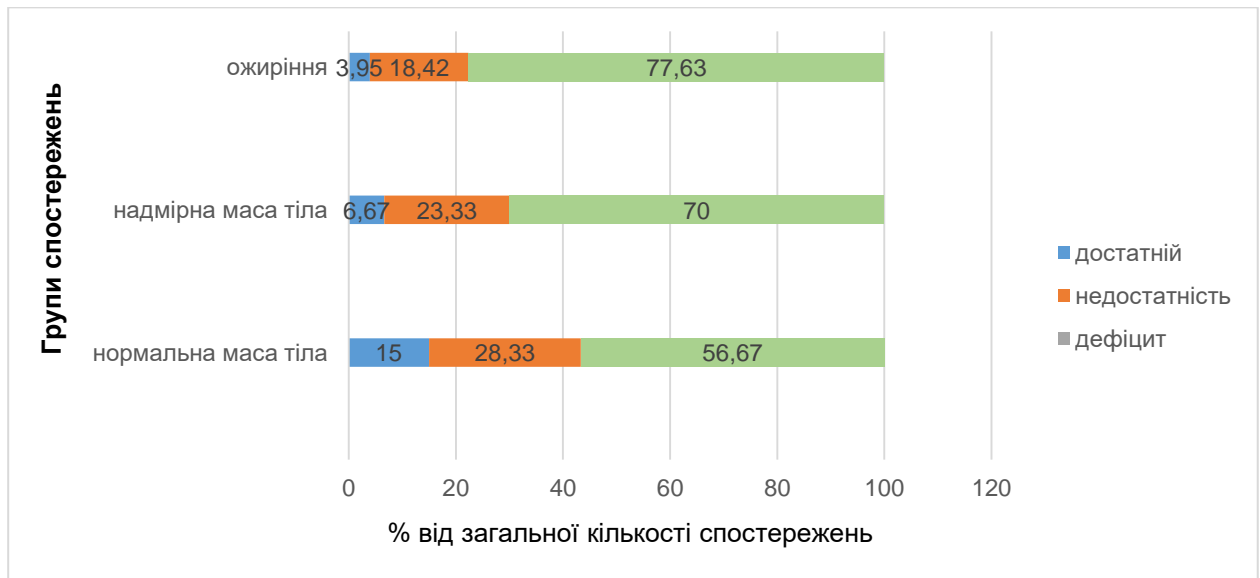


Рисунок 3.2 – Характеристика забезпеченості вітаміном D у групах спостереження

Недостатність вітаміну D діагностовано у 23,33 % пацієнтів з надмірною масою тіла, та у 18,42 % дітей з ожирінням. Водночас, частка дітей з дефіцитом

вітаміну D при надмірній масі тіла збільшувалася на 23,52 % ($p=0,130$), а при ожирінні на 36,99 % ($p=0,010$) порівняно з дітьми контрольної групи. У групі підлітків з дефіцитом вітаміну D спостерігалась частина дітей з високим рівнем дефіциту, показник 25(OH)D становив менше 10 нг/мл. Так, серед підлітків з надмірною масою тіла таких було 21,67 % випадків ($p=0,019$), а серед дітей з ожирінням – 30,26 % випадків ($p=0,001$).

Порівняльна оцінка забезпечення вітаміном D показала, що у дівчат з нормальною масою тіла рівень 25(OH)D становив 18,55 (11,95–22,55) нг/мл, у хлопців 17,90 (12,16–24,94) нг/мл. У дівчат з надмірною масою тіла у сироватці крові рівень кальцидіолу становив 15,89 (10,26–17,30) нг/мл, у хлопців, відповідно, 13,90 (10,26–21,28) нг/мл, при ожирінні, відповідно, у дівчат – 11,85 (9,36–14,97) нг/мл, а у хлопців – 13,09 (9,44–17,37) нг/мл.

Отже, при нормальній та надмірній масі тіла забезпечення вітаміном D було вищим у дівчат, а при ожирінні низький рівень 25(OH)D у дівчат перевищував показники у хлопців, при цьому без достовірної різниці між кількісними величинами 25(OH)D, ($p>0,05$).

Порівняльна оцінка недостатності та дефіциту вітаміну D щодо статі, показала (табл. 3.10), що у хлопців з надмірною масою тіла переважала частота недостатності вітаміну D на 22,20 % порівняно з дівчатами, при цьому, дефіцит вітаміну D спостерігався на 6,44 % частіше серед дівчат ($p=0,745$) (табл. 3.10). У групі дітей з ожиріння, недостатність вітаміну D переважала серед дівчат ($p=0,377$), дефіцит вітаміну D частіше на 14,8 % спостерігався серед хлопців ($p=0,342$).

Важливе значення у забезпеченні вітаміном D у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням має характер харчування та частота прийому їжі. Кореляційним аналізом встановлено, що у дітей з ожирінням та дефіцитом вітаміну D мав місце достовірний від'ємний кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D та частотою прийому їжі ($r=-0,297$; $p=0,016$), (рис. 3.3). Варто відзначити, що у дітей, в яких було 4 і більше прийомів їжі визначався низький

рівень кальцидіолу, і на графіку його показники в основному знаходяться нижче лінії регресії.

Таблиця 3.10 – Порівняльна характеристика забезпеченості вітаміном D при надмірній масі тіла та ожирінні залежно від статі

Рівень 25(OH)D в сироватці крові	Надмірна маса тіла		Ожиріння	
	Хлопці n=45	Дівчата n=15	Хлопці n=56	Дівчата n=20
25(OH)D > 30 нг/мл; абс. (%)	3 (6,67)	1 (6,67)	2 (3,57)	1 (5,00)
25(OH)D 20-30 нг/мл; абс. (%)	11 (24,44)	3 (20,00)	9 (16,07)	5 (25,00)
25(OH)D < 20 нг/мл; абс. (%)	31 (68,89)	11 (73,33)	45 (80,36)	14 (70,00)

Примітка. Рівень достовірності $p > 0,05$.

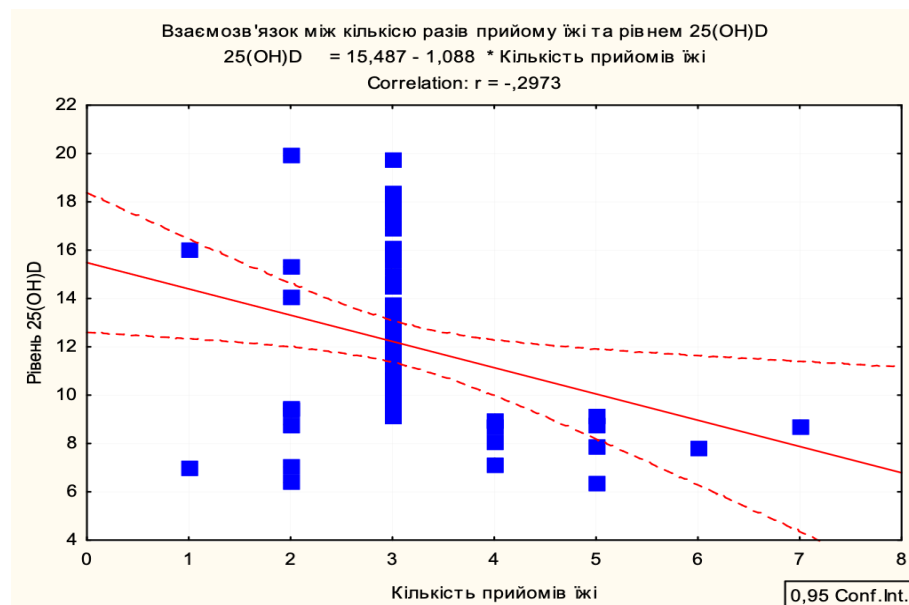


Рисунок 3.3 – Взаємозв'язок між кратністю прийомів їжі та рівнем 25(OH)D в сироватці крові дітей з ожирінням та дефіцитом вітаміну D

Для встановлення особливостей взаємозв'язку між антропометричними показниками та вітаміном D статусом проведено визначення антропометричних даних у основній групі підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням залежно від рівня забезпечення вітаміном D (табл. 3.11).

Таблиця 3.11 – Характеристика антропометричних показників у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням залежно від рівня 25(OH)D, Me (25-75)

Параметри	25(OH)D ≥ 30 нг/мл n=7	25(OH)D 20-29 нг/мл n=28	25(OH)D <10-<20 нг/мл n=65	25(OH)D <10 нг/мл n=36	Коефіцієнт достовірнос ті, <i>p</i>
	1 група	2 група	3 група	4 група	
Маса тіла, кг	80,38 (69,50-88,75)	90,0 (74,50-96,00)	91,00 (80,25- 99,75)	96,75 (82,75- 110,75)	<i>p</i> _{1,2} =0,037 <i>p</i> _{1,3} =0,023 <i>p</i> _{1,4} =0,001
Зріст, см	175,5 (167,00- 185,75)	181,00 (171,00- 186,00)	175,5 (168,00- 184,00)	176,00 (170,00- 181,00)	<i>p</i> _{1,2} =0,506 <i>p</i> _{1,3} =0,383 <i>p</i> _{1,4} =0,432
ІМТ, кг/м ²	26,15 (25,48-28,31)	27,46 (25,33-28,35)	29,21 (27,10- 32,00)	32,40 (27,40- 34,70)	<i>p</i> _{1,2} =0,072 <i>p</i> _{1,3} =0,006 <i>p</i> _{1,4} =0,001
ОТ, см	90,75 (84,75-98,25)	93,8 (87,00-97,00)	98,00 (89,00- 108,00)	108,50 (94,50- 120,75)	<i>p</i> _{1,2} =0,047 <i>p</i> _{1,3} =0,012 <i>p</i> _{1,4} =0,009
ОС, см	101,25 (93,50- 115,50)	105,00 (99,509- 112,50)	109,00 (102,00- 115,00)	115,50 (106,25- 124,75)	<i>p</i> _{1,2} =0,102 <i>p</i> _{1,3} =0,049 <i>p</i> _{1,4} =0,041
ОТ/ОС	0,87 (0,82-0,93)	0,89 (0,85-0,92)	0,92 (0,87-0,96)	0,94 (0,88-0,99)	<i>p</i> _{1,2} =0,237 <i>p</i> _{1,3} =0,050 <i>p</i> _{1,4} =0,019
ОТ/зріст	0,53 (0,47– 0,59)	0,52 (0,49– 0,55)	0,57 (0,55– 0,59)	0,62 (0,58– 0,66)	<i>p</i> _{1,2} =0,183 <i>p</i> _{1,3} =0,017 <i>p</i> _{1,4} =0,001

Встановлено, що у групі, де рівень 25(OH)D становив 30 нг/мл і більше, тобто при нормальному забезпеченні вітаміном D (група 1), маса тіла визначалася найнижчою. У дітей з недостатністю вітаміну D середня маса тіла була на 11,96 % більшою від маси тіла дітей з нормальним забезпеченням, а у дітей з дефіцитом вітаміну D, при рівні 25(OH)D від 10 до 20 нг/мл, маса тіла переважала показники дітей 1 групи на 13,21 %. Найбільшою маса тіла визначалася у підлітків з високим рівнем дефіциту вітаміну D, перевищуючи на 29,36 % показники дітей 1 групи. Отримані дані маси тіла при різному забезпеченні вітаміном D свідчать про те, що у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням при зростанні маси тіла зменшується рівень 25(OH)D в сироватці крові. Аналогічні зміни визначалися з показником ІМТ, який також має зв'язок з рівнем 25(OH)D. Так, при недостатності вітаміну D ІМТ збільшувався на 5,01 %, при дефіциті вітаміну D, з рівнем 25(OH)D від 10 нг/мл до 20 нг/мл – на 11,70 %, а при високому дефіциті – на 23,90 %, порівняно з групою дітей з нормальним вітамін D статусом.

Важливим маркером серед антропометричних характеристик є ОТ, як один із основних критеріїв метаболічного синдрому. У дітей основної групи виявлено залежність ОТ від рівня вітаміну D, зокрема, збільшення ОТ порівняно з групою з достатнім забезпеченням вітаміном D з достовірною різницею при недостатності кальцидіолу на 3,40 %, дефіциті – на 7,99 % та високому дефіциті – на 19,55 %. Отже, зростання окружності талії у дітей з одночасним зростанням дефіциту вітаміну D підтверджує збільшення абдомінального жиру у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням, що є не тільки предиктором метаболічного ризику, але й негативно впливає на вітамін D статус таких пацієнтів.

Окружність стегон у дітей основної групи також варіює залежно від рівня вітаміну D. Так, порівняно з 1 групою дітей, в яких у крові рівень кальцидіолу становив 30 нг/мл і більше, при недостатності вітаміну D у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням ОС збільшувалася на 3,70 %, при дефіциті – на 7,60 %, при високому дефіциті – на 14,07 %. Існуючі достовірні відмінності

у групах з різним рівнем забезпечення вітаміном D також свідчать про зв'язок показника ОС та концентрації метаболітів вітаміну D у крові.

Показники відношення ОТ/ОС та ОТ/зріст достовірно відрізнялися у групі дітей з нормальним рівнем вітаміну D та його дефіцитом. Причому, найбільшу різницю цих показників виявлено при порівнянні даних параметрів у дітей з достатнім забезпеченням вітаміну D (1 група) та при його високому дефіциті (4 група), що складало для ОТ/ОС – 8,04 %, а для показника ОТ/зріст – 16,98 %.

У зв'язку з встановленою різницею антропометричних показників у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням при різних рівнях забезпеченості вітаміном D проведено визначення кореляційних зв'язків між рівнем 25(ОН)D та антропометричними даними (табл. 3.12).

Таблиця 3.12 – Взаємозв'язок рівня 25(ОН)D з антропометричними показниками, у підлітків з ожирінням (кореляція Спірмена)

Показники	25(ОН)D	
	Коефіцієнт кореляції, r	Коефіцієнт достовірності, p
Маса тіла, кг	-0,427	0,000
ІМТ, кг/м ²	-0,624	0,000
Зріст, см	0,082	0,384
ОТ, см	-0,462	0,000
ОС, см	-0,369	0,001
ОТ/ОС	-0,398	0,000
ОТ/зріст	-0,406	0,000

Встановлено, що 25(ОН)D характеризується середньої сили зворотним кореляційним зв'язком з масою тіла, ІМТ, ОТ, ОС, коефіцієнтами відношень ОТ/ОС та ОТ/зріст, з високим рівнем достовірності. Найбільш вірогідні впливи

на вітамін D статус мали місце для ІМТ, і підтверджували зростаючі залежності дефіциту вітаміну D при збільшенні ІМТ. Концентрація в сироватці крові кальцидіолу відзначалася безпосередньо зв'язаною з окружністю талії, а також показниками відношень ОТ/ОС та ОТ/зріст.

Кореляційні зв'язки 25(ОН)D з ОТ, ОТ/ОС, ОТ/зріст засвідчували високу вірогідність зниження рівня кальцидіолу при збільшенні вказаних антропометричних параметрів.

Отже, для дітей підліткового віку характерною є низька забезпеченість вітаміном D, яка поглиблювалася при надмірній масі тіла та ожирінні. Рівень забезпечення вітаміном D тісно пов'язаний кореляційними зв'язками з антропометричними показниками та частотою прийому дітьми їжі. Найбільшою поширеністю дефіциту вітаміну D визначалася у підлітків з ожирінням і становила 77,63 %.

3.4 Основні предиктори розвитку недостатності та дефіциту вітаміну D у дітей підліткового віку з надмірною масою тіла та ожирінням

Для встановлення основних чинників ризику розвитку недостатності та дефіциту вітаміну D у дітей підліткового віку проведено епідеміологічні дослідження.

Після статистичної обробки результатів досліджень встановлено частоту прояву основних чинників ризику на тлі дефіциту вітаміну D у підлітків з нормальною масою тіла, надмірною масою тіла та ожирінням. Прогнозовані фактори ризику розвитку дефіциту вітаміну D серед досліджуваних груп залежно від індексу маси тіла представлені в таблиці 3.13.

Встановлено, що у всіх групах дослідження серед дітей з дефіцитом вітаміну D при нормальній масі тіла, надмірній масі тіла та ожирінні переважають жителі міста. Проте достовірної різниці між частотою випадків дефіциту вітаміну D серед жителів міста та жителів сільської місцевості встановлено не було ($p > 0,05$).

Таблиця 3.13 – Частота проявів факторів ризику у підлітків з дефіцитом вітаміну D залежно від ІМТ, абс. (%)

Характеристики	Питома частка дітей з дефіцитом 25(ОН)D у групі дослідження, абс. (%)					
	Нормальна маса тіла, n= 60	<i>P</i>	Надлишков а маса тіла, n= 60	<i>P</i>	Ожиріння, n= 76	<i>P</i>
1	2	3	4	5	6	7
Місце проживання		0,686		0,444		0,068
село	16 (26,7)		19 (31,6)		24 (31,6)	
місто	18 (30,0)		23 (38,3)		35 (46,1)	
Дохід на члена сім'ї		0,005		0,001		0,005
більше середнього рівня	10 (16,7)		12 (20,0)		21 (27,6)	
нижче середнього рівня	24 (40,0)		30 (50,0)		38 (50,0)	
Вживання молока		0,066		0,001		0,001
до 1 склянки в добу	21 (35,00)		30 (50,0)		46 (60,5)	
від 1 до 3 склянок в добу і більше	13 (20,0)		12 (20,0)		13 (17,1)	
Вживання добавок вітаміну D (або риб'ячого жиру з вітаміном D)		0,225		0,001		0,001
ні	20 (33,3)		30 (50,0)		48 (63,2)	
так	14 (23,3)		12 (20,0)		11 (14,5)	

Продовження таблиці 3.13

1	2	3	4	5	6	7
Фізична активність		0,211		0,171		0,001
до 2 годин/тиждень	14 (23,3)		19 (31,7)		37 (48,7)	
від 2 до 5 годин в тиждень	13 (21,67)		12 (20,0)		13 (17,1)	
більше 5 годин в тиждень	7 (11,7)		11 (18,3)		9 (11,8)	
Щоденне перебування на відкритому повітрі		0,225		0,126		0,406
до 30 хв/добу	20 (33,3)		17 (28,3)		32 (42,1)	
більше 30 хв/добу	14 (23,3)		25 (41,7)		27 (35,5)	
Час, проведений за комп'ютером, телевізором		0,005		0,008		0,001
до 2 годин/добу	10 (16,7)		14 (23,3)		17 (22,4)	
від 2 до 4 годин/добу	24 (40,0)		28 (46,7)		42 (55,3)	

Важливим фактором, який впливає на стан забезпечення вітаміном D є дохід на члена сім'ї. Причому, даний фактор виявлявся достовірним у розвитку дефіциту вітаміну D як у контрольній, так і в основній групах. Дохід нижче середнього рівня у дітей з надмірною масою тіла визначався показником відносного ризику $RR=2,50$ (95%ДІ 1,42-4,40; $Se=0,714$; $Sp=0,615$), а при ожирінні показник відносного ризику становив $RR=1,81$ (95%ДІ 1,18-2,78; $Se=0,644$; $Sp=0,591$).

Вживання молока до 1 склянки в добу формує важливий фактор ризику для дітей з надмірною масою тіла та ожирінням. Так, при надмірній масі тіла показник відносного ризику розвитку дефіциту вітаміну D при вживанні молока до 1 склянки в добу становив $RR=2,50$ (95%ДІ 1,42-4,40; $Se=0,714$; $Sp=0,610$), а при ожирінні $RR=2,79$ (95%ДІ 1,67-4,67; $Se=0,780$; $Sp=0,610$).

Також встановлено, що для дітей з надмірною масою тіла та ожирінням відсутність вживання вітаміну D (або риб'ячого жиру з вітаміном D) має суттєвий вплив на забезпеченість вітаміном D. Ризик розвитку дефіциту вітаміну D у дітей з надлишковою масою тіла, які не вживали добавок вітаміну D (або риб'ячого жиру з вітаміном D) становив $RR=2,50$ (95 % ДІ 1,42-4,40; $Se=0,714$; $Sp=0,615$), а ризик для дітей з ожирінням – $RR=3,44$ (95 % ДІ 1,96-6,03; $Se=0,814$; $Sp=0,636$).

За даними анкетування визначено, що фізична активність також суттєво взаємопов'язана зі станом забезпеченості вітаміном D у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням. Причому, у дітей з ожирінням відносний ризик розвитку дефіциту вітаміну D при фізичній активності менше 2 годин в тиждень становив $RR=1,68$ (95 % ДІ 1,04-2,56; $Se=0,627$; $Sp=0,581$).

Згідно результатів анкетування не визначено достовірних відмінностей в забезпеченні 25(OH)D залежно від тривалості перебування дітей на свіжому повітрі. Поряд з тим доведено вплив на забезпеченість вітаміном D діяльності, яка пов'язана з роботою за комп'ютером, комп'ютерними іграми, гаджетами та переглядом телевізійних передач. У дітей з надмірною масою тіла, які проводили від 2 до 4 і більше годин за комп'ютером, комп'ютерними іграми або переглядом телевізійних передач відносний ризик розвитку дефіциту вітаміну D становив $RR=2,00$ (95 % ДІ 1,17-3,41; $Se=0,667$; $Sp=0,590$), а у дітей з ожирінням за аналогічних умов відносний ризик розвитку дефіциту вітаміну D становив $RR=2,47$ (95 % ДІ 1,55-3,93; $Se=0,712$; $Sp=0,634$).

Наступним етапом дослідження було встановлення взаємозв'язку із факторами ризику та рівнем 25(OH)D в сироватці крові дітей з ожирінням. Результати кореляційного аналізу представлені в табл. 3.14.

Не дивлячись на те, що серед більшості дітей з дефіцитом вітаміну D були хлопці, та від'ємного впливу чоловічої статі на забезпеченість вітаміном D дітей з надмірною масою тіла та ожирінням, не встановлено достовірного кореляційного зв'язку між статтю та рівнем забезпечення вітаміном D.

Таблиця 3.14 – Взаємозв'язок рівня 25(OH)D з частотою прояву факторів ризику у підлітків з ожирінням (коефіцієнт кореляції Спірмена, r)

Показники	25(OH)D	
	Коефіцієнт кореляції, r	Коефіцієнт достовірності, p
Стать (чол/жін)	0,124	0,183
Місце проживання, (місто/село)	0,178	0,126
Дохід на члена сім'ї	0,406	0,001
Вживання молока	0,374	0,001
Вживання добавок вітаміну D (або риб'ячого жиру з вітаміном D)	0,299	0,009
Фізична активність	0,575	0,000
Щоденне перебування на відкритому повітрі	0,248	0,032
Час, проведений за комп'ютером, телевізором	-0,318	0,005

Також не встановлено достовірного кореляційного зв'язку між забезпеченістю вітаміном D та місцем проживання дітей в міській чи сільській місцевості. Достовірний прямий середньої сили кореляційний зв'язок визначався у дітей з ожирінням між рівнем 25(OH)D в сироватці крові та доходом на члена сім'ї, вживанням молока та фізичною активністю. Слабкої сили достовірним визначався кореляційний зв'язок 25(OH)D з вживанням добавок вітаміну D (або риб'ячого жиру з вітаміном D) та тривалістю перебування дітей на відкритому повітрі. Серед досліджуваних чинників середньої сили від'ємний кореляційний зв'язок мав місце між рівнем кальцидіолу та тривалістю роботи за комп'ютером, переглядом телепередач.

Для встановлення основних предикторів, які впливають на забезпеченість вітаміном D дітей підліткового віку з ожирінням було проведено множинний

регресійний аналіз за результатами якого визначено предиктори, які входять до складу рівняння множинної лінійної регресії:

$$Y = a_0 + a_1x_1 + \dots + a_nx_n, \quad (3.1)$$

де Y – залежна змінна (25(OH)D);

a_0 – константа;

$a_1 \dots a_n$ – коефіцієнти регресії;

$x_1 \dots x_n$ – встановлені незалежні змінні.

При відборі ознак для включення до множинного регресійного аналізу використовували дані результатів кореляційного аналізу та встановлених взаємозв'язків між чинниками ризику та рівнем 25(OH)D в сироватці крові (табл. 3.15) Так, в множинний регресійний аналіз було включено показники ІМТ ($r = -0,624$, $p = 0,000$) та ОТ ($r = -0,462$, $p = 0,000$), які мали найбільш достовірні кореляційні зв'язки серед антропометричних показників з рівнем кальцидіолу в сироватці крові. Перед проведенням регресійного аналізу було виконано перевірку на мультиколінеарність. Незалежні змінні, які були включені в рівняння кодувалися як категоріальні.

Таблиця 3.15 – Результати множинного регресійного аналізу 25(OH)D з факторами ризику та даними антропометричних вимірювань у підлітків з ожирінням

Предиктор	B	Стандартна похибка, B	β	Стандартна похибка, β	p
1	2	3	4	5	6
Дохід на члена сім'ї	1,312	0,911	0,117	0,086	0,153
Вживання молока	2,546	0,879	0,208	0,076	0,006
Вживання добавок вітаміну D (або риб'ячого жиру з вітаміном D)	2,478	0,938	0,207	0,077	0,007
Фізична активність	2,573	0,607	0,386	0,084	0,000

Продовження таблиці 3.15

1	2	3	4	5	6
Час, проведений за комп'ютером, телевізором	-0,543	0,990	-0,047	0,086	0,585
ІМТ	-0,531	0,214	-0,356	0,146	0,003
ОТ	-0,016	0,048	-0,043	0,128	0,738
Константа	22,905	5,592			0,000
Примітка. В – нестандартизований коефіцієнт регресії; β – стандартизований коефіцієнт регресії; R = 0,8974; R ² = 0,8053; F(7,67)=16,512; p<0,000; стандартна похибка оцінки моделі: 3,4355.					

За результатами множинного регресійного аналізу встановлено, що до основних предикторів, які впливають на рівень вітаміну D підлітків з ожирінням відносяться ІМТ, вживання молока, вживання добавок вітаміну D (або риб'ячого жиру з вітаміном D), фізична активність.

Дані предиктори за визначенням коефіцієнта детермінації охоплюють 80,5 % дисперсії 25(ОН)D, як залежної змінної. При цьому, за результатами графічного аналізу, прогнозовані та фактичні дані рівня кальцидіолу в основному розсіюються навколо лінії регресії, що є підтвердженням правильності такої моделі (рис. 3.4).

Таким чином, за результатами множинного регресійного аналізу отримано рівняння лінійної регресії, за яким можна прорахувати рівень забезпеченості вітаміном D на основі результатів клініко-анамнестичних даних та антропометричних досліджень.

Рівняння для визначення 25(ОН)D полягає в наступному:

$$25(\text{ОН})\text{D} = 22,905 + 2,546 \times \text{вживання молока} + 2,478 \times \text{вживання добавок вітаміну D (або риб'ячого жиру з вітаміном D)} + 2,573 \times \text{фізична активність} + (-0,531) \times \text{ІМТ}.$$

Для деяких незалежних змінних в цьому рівнянні використані числові коди, зокрема: вживання молока до 1 склянки за добу=1, вживання молока від 1

до 3 склянок за добу=2; вживання добавок вітаміну D (або риб'ячого жиру з вітаміном D): ні=1, так=2; фізична активність: до 2 годин/тиждень=1, від 2 до 5 годин/тиждень=2, більше 5 годин/тиждень=3. Рівень індексу маси тіла представлений у вигляді абсолютного числа.

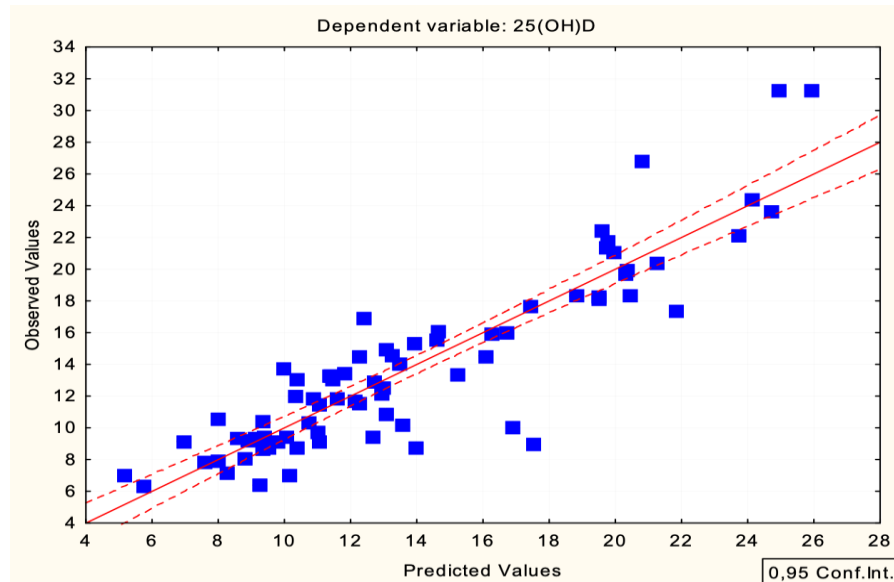


Рисунок 3.4 – Графік розсіювання по відношенню до лінії регресії фактичних та прогнозованих даних 25(OH)D

Отже, запропонований спосіб оцінки забезпеченості вітаміном D дозволяє на основі поєднання простих антропометричних вимірювань та клініко-анамнестичних даних спрогнозувати забезпеченість вітаміном D дітей підліткового віку з ожирінням.

Таким чином, за результатами проведених клінічних та лабораторних досліджень дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням встановлено характерні особливості, як для надмірної маси тіла і ожиріння, так і для забезпеченості вітаміном D. Зокрема, скарги дітей з надмірною масою тіла та ожирінням можна розділити на 2 групи, з яких до 1 групи віднести скарги на головний біль, головокружіння, шум у вухах, підвищений артеріальний тиск та болі в ділянці серця, тобто ті, які характерні для проявів кардіометаболічних порушень, а до другої групи – болі у суглобах, м'язах, парестезії, затерпання в

кінцівках, підвищену втомлюваність, що характерно для проявів дефіциту вітаміну D.

До важливих анамнестичних чинників, які поєднані з надмірною масою тіла та ожирінням належать початок ожиріння, спадкова обтяженість за ожирінням та генетично детермінованими порушеннями обміну, наявністю анте- та перинатальних чинників ризику, масою тіла при народженні, особливостями харчового статусу, що включають тривалість грудного вигодовування, частоту та регулярність харчування, а також фізичну активність.

До основних критеріїв діагностики ожиріння відносяться показники антропометричних вимірювань та коефіцієнти їх відношень. При надмірній масі тіла та ожирінні у дітей підвищується артеріальний тиск та розвивається артеріальна гіпертензія, причому, рівень артеріального тиску характеризується достовірними кореляційними зв'язками з показниками антропометричних вимірювань.

У дітей підліткового віку визначається низький рівень забезпеченості вітаміном D, який поглиблюється при збільшенні ІМТ та характеризується достовірними зворотними кореляційними зв'язками з основними антропометричними показниками. Нашими дослідженнями встановлено, що дефіцит вітаміну D у підлітків з нормальною масою тіла – у 56,67 % дітей, при надмірній масі тіла – у 70,00 %, при ожирінні – у 77,63 %.

Забезпеченість вітаміном D у підлітків пов'язана з незалежними чинниками, до яких відносяться: дохід на члена сім'ї, вживання молока, вживання добавок вітаміну D (або риба'ячого жиру з вітаміном D), фізична активність, тривалість перебування на відкритому повітрі, тривалість роботи за комп'ютером, переглядом телепередач.

Забезпеченість вітаміном D та показники антропометричних вимірювань у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням характеризуються достовірними взаємозв'язками.

Розроблене рівняння визначення забезпеченості вітаміном D, яке ґрунтується на незалежних предикторах та показниках антропометричних вимірювань можна використовувати лікарям первинної ланки при проведенні скринінових досліджень та розробці способів профілактики дефіциту вітаміну D.

Результати розділу опубліковані у наукових працях автора [224–231].

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ОБМІННИХ ПОРУШЕНЬ ТА НЕЙРОВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗУ ДІТЕЙ З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ ЗАЛЕЖНО ВІД ВІТАМІН D СТАТУСУ

4.1 Характеристика ліпідного обміну у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням і його зв'язок з вітамін D статусом

Враховуючи те, що вітамін D відноситься до жиророзчинних вітамінів, та є можливості депонування його метаболітів у жировій тканині, нами проведено вивчення стану ліпідного обміну у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням і визначено його взаємозв'язки з рівнем 25(OH)D в сироватці крові.

Встановлено, що рівень загального холестерину збільшується при зростанні ІМТ (табл. 4.1). Причому у підлітків з надмірною масою тіла медіана холестерину на 6,87 % визначалася достовірно більшою від такої у дітей з нормальною масою тіла, а при ожирінні рівень ЗХС збільшувався на 16,03 %. У групі дітей з ожирінням показники ЗХС перевищували на 8,57 % параметри дітей з надмірною масою ($p=0,020$). Водночас, фракція ХСЛПВЩ зменшувалася у пацієнтів 2 групи на 12,60 %, та 3 групи – на 25,23 %. Нижче норми ХСЛПВЩ встановлено у 3 (5,0 %) дітей 1 групи з нормальною масою тіла, у 17 (28,33 %) дітей 2 групи з надмірною масою тіла та серед дітей 3 групи, з ожирінням, у 37 (48,68 %) осіб ($p=0,001$).

Для визначення ризику впливу гіпоальфапротеїнемії на метаболічний обмін як протектора кардіометаболічних порушень розраховано показник відносного ризику (RR), який при надмірній масі тіла становив $RR=5,67$ (95 % ДІ 1,75-18,33; $Se=0,850$; $Sp=0,570$). Для дітей з ожирінням відносний ризик за рівнем ХСЛПВЩ становив $RR=9,737$ (95 % ДІ 3,15-30,04; $Se=0,925$; $Sp=0,594$).

Таблиці 4.1 – Характеристика показників ліпідного обміну підлітків залежно від ІМТ, Me (25–75)

Параметри	Нормальна маса тіла, n=60 1 група	Надмірна маса тіла, n=60 2 група	Ожиріння, n=76 3 група	Рівень достовірності
ЗХС, ммоль/л	3,93 (3,58-4,22)	4,20 (3,71-4,65)	4,56 (3,90-5,11)	p _{1,2} =0,036 p _{1,3} =0,000 p _{2,3} =0,020
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,34 (1,19-1,47)	1,19 (1,05-1,31)	1,07 (0,86-1,22)	p _{1,2} =0,000 p _{1,3} =0,000 p _{2,3} =0,046
ХСЛПНЩ, ммоль/л	2,20 (1,88-2,57)	2,41 (1,82-2,83)	2,79 (2,25-3,32)	p _{1,2} =0,084 p _{1,3} =0,000 p _{2,3} =0,007
ХСЛПДНЩ, ммоль/л	0,46 (0,42-0,48)	0,58 (0,48-0,67)	0,63 (0,47-0,79)	p _{1,2} =0,000 p _{1,3} =0,000 p _{2,3} =0,193
ТГ, ммоль/л	1,03 (0,94-1,06)	1,27 (1,05-1,47)	1,39 (1,03-1,74)	p _{1,2} =0,000 p _{1,3} =0,000 p _{2,3} =0,170
ХС-не-ЛПВЩ, ммоль/л	2,56 (2,24-2,93)	3,02 (2,38-3,39)	3,37 (2,68-3,94)	p _{1,2} =0,001 p _{1,3} =0,000 p _{2,3} =0,006
ІА, од.	1,97 (1,71-2,30)	2,64 (1,92-3,02)	3,32 (2,28-4,09)	p _{1,2} =0,000 p _{1,3} =0,000 p _{2,3} =0,001

У підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням порівняно з контрольною групою значно зростає рівень ХСЛПНЩ. У 2 групі даний показник був більшим на 9,54 %, а у 3 групі на 26,82 %. Підвищення рівня ХСЛПНЩ більше 2,58 ммоль/л виявлено у 15 (25,0 %) дітей контрольної групи, 26 (43,33 %) дітей з надмірною масою тіла та у 38 (50,0 %) дітей з ожирінням. Збільшення кількості ХСЛПНЩ, які відносяться до проатерогенних ліпідів, сприяло зростанню відносного ризику, який у підлітків з надмірною масою тіла

становив $RR=1,71$ (95 % ДІ 1,01-2,89; $Se=0,634$; $Sp=0,563$), а при ожирінні – $RR=2,01$ (95 % ДІ 1,22-3,27; $Se=0,717$; $Sp=0,542$).

Рівень ТГ у дітей 2 групи переважав показники контролю на 23,30 %, а у 3 групі – на 34,95 %, тобто із збільшенням ІМТ зростає частота гіпертригліцеридемії. Так, $TG \geq 1,7$ ммоль/л у контрольній групі виявлено у 2 (3,34 %) осіб, у групі з надмірною масою тіла – у 10 (16,67 %) випадках, а при ожирінні – у 21 (27,63 %). При цьому, показник відносного ризику дисліпідемій за рівнем ТГ у підлітків з надмірною масою тіла становив $RR=5,00$ (95 % ДІ 1,14-21,86; $Se=0,833$; $Sp=0,537$), а у підлітків з ожирінням $RR=8,29$ (95 % ДІ 2,02-33,96; $Se=0,913$; $Sp=0,513$).

При надмірній масі тіла загальні атерогенні ліпіди ХС-не-ЛПВЩ збільшувалися на 17,97 %, а при ожирінні – на 31,64 %. При цьому зміни параметрів ІА становили відповідно 34,01 % та 68,52 %.

Для встановлення особливостей зміни ліпідного обміну у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням, що поєднувалися з дефіцитом вітаміну D залежно від статі проведено аналіз та порівняння показників у хлопців та дівчат (табл. 4.2).

Серед 101 дитини основної групи, до яких увійшли 73 хлопці та 28 дівчат, рівень загального холестерину в межах норми визначався у 36 (49,32 %) хлопців та 14 (50,00 %) дівчат, пограничний – у 19 (26,03 %) хлопців та 9 (32,15 %) дівчат, високий – у 18 (24,66 %) хлопців та 5 (17,86 %) дівчат. Загалом достовірної різниці між частотними та кількісними даними ЗХС залежно від статі не виявлено.

ХСЛПВЩ в межах норми серед підлітків з дефіцитом вітаміну D та надмірною масою тіла й ожирінням визначався у 39 (53,42 %) хлопців та 13 (46,42 %) дівчат, а менше норми відповідно у 34 (46,57 %) хлопців та 15 (53,57 %) дівчат.

Загальний рівень ХСЛПНЩ у осіб чоловічої статі був вищим на 12,44 % ($p=0,067$). В межах норми ХСЛПНЩ визначалися у 29 (39,72 %) хлопців та 13 (46,43 %) дівчат ($p>0,05$), у пограничних межах відповідно у 29 (39,72 %)

хлопців та 11 (39,28 %) дівчат ($p>0,05$), високі рівні ХСЛПНЦ у 15 (20,54 %) хлопців та у 4 (14,28 %) дівчат ($p>0,05$).

Таблиця 4.2 – Характеристика показників ліпідного обміну у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням і дефіцитом вітаміну D залежно від статі, Me (25-75)

Показники	Хлопці n=73	Дівчата n=28	Рівень достовірності
ЗХС, ммоль/л	4,40 (3,79-4,87)	4,26 (3,76-4,69)	p=0,462
ХСЛПВЦ, ммоль/л	1,17(0,98-1,32)	1,15 (0,96-1,33)	p=0,841
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	2,62(2,07-3,02)	2,33 (1,91-2,88)	p=0,067
ХС ЛПДНЦ, ммоль/л	0,55 (0,48-0,71)	0,60 (0,45-0,81)	p=0,836
ТГ, ммоль/л	1,31 (1,05-1,55)	1,37 (0,99-1,79)	p=0,481
ХС-не-ЛПВЦ, ммоль/л	3,23 (2,66-3,67)	2,95 (2,36-3,55)	p=0,059
ІА, од.	2,70 (2,03-3,71)	2,82 (1,80-3,64)	p=0,747

Рівень атерогенних тригліцеридів $\geq 1,7$ ммоль/л у осіб чоловічої статі при дефіциті вітаміну D зустрічався у 19 (26,02 %) випадках, а у осіб жіночої статі 8 (28,57 %) випадках ($p>0,05$).

Середні величини вмісту в сироватці крові проатерогенних ХС-не-ЛПВЦ ліпідів переважали на 9,49 % у хлопців.

За результатами ІА оцінювали ризик розвитку кардіометаболічних порушень. При величинах ІА від 3 до 4 ризик вважали несприятливим, а при значеннях ІА більше 4 – високим ризиком. Внаслідок проведених розрахунків встановлено, що до групи несприятливого ризику належить 15 (20,55 %) хлопців та 11 (39,29 %) дівчат. Серед осіб з високим ризиком ІА були 21

(28,77 %) хлопець з надмірною масою тіла та ожирінням і 4 (14,29%) дівчини ($p=0,132$). Частота прояву індексу атерогенності високого ризику у хлопців у 2,01 рази переважала частоту у дівчаток.

Для оцінки взаємозв'язку показників ліпідного обміну та забезпечення вітаміном D, проведено визначення основних характеристик ліпідного обміну у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням при різних рівнях 25(OH)D в сироватці крові (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Характеристика показників ліпідного обміну у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням залежно від рівня 25(OH)D, Ме (25–75)

Параметри	25(OH)D ≥30 нг/мл, n=7	25(OH)D 20-29 нг/мл n=28	25(OH)D <10-<20 нг/мл n=65	25(OH)D <10 нг/мл n=36	Коефіцієнт достовірності, <i>p</i>
	1 група	2 група	3 група	4 група	
1	2	3	4	5	6
ЗХС, ммоль/л	3,98 (3,74- 4,42)	4,06 (3,59- 4,49)	4,40 (3,82- 4,86)	4,55 (3,79- 5,10)	$p_{1,2}=0,562$ $p_{1,3}=0,135$ $p_{1,4}=0,183$
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,26 (0,98- 1,37)	1,25 (1,13- 1,36)	1,16 (0,98- 1,34)	1,00 (0,82- 1,25)	$p_{1,2}=0,651$ $p_{1,3}=0,073$ $p_{1,4}=0,004$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,17 (1,83- 2,61)	2,22 (1,75- 2,46)	2,61 (2,18- 2,95)	2,81 (2,07- 3,46)	$p_{1,2}=0,512$ $p_{1,3}=0,026$ $p_{1,4}=0,008$
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,59 (0,44- 0,77)	0,56 (0,47- 0,62)	0,57 (0,44- 0,71)	0,65 (0,48- 0,79)	$p_{1,2}=0,451$ $p_{1,3}=0,522$ $p_{1,4}=0,377$
ТГ, ммоль/л	1,30 (0,97- 1,69)	1,21 (1,02- 1,36)	1,29 (0,98- 1,57)	1,46 (1,05- 1,73)	$p_{1,2}=0,417$ $p_{1,3}=0,563$ $p_{1,4}=0,377$

Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4	5	6
ХС-не-ЛПВЩ, ммоль/л	2,75 (2,43-3,21)	2,78 (2,28-3,09)	3,17 (2,69-3,61)	3,48 (2,76-3,99)	$p_{1,2}=0,637$ $p_{1,3}=0,046$ $p_{1,4}=0,024$
ІА, од.	2,32 (1,69-3,06)	2,26 (1,66-2,70)	2,91 (2,08-3,58)	3,49 (2,32-4,41)	$p_{1,2}=0,183$ $p_{1,3}=0,043$ $p_{1,4}=0,004$

Встановлено, що серед підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням при достатньому рівні у крові 25(ОН)D у 71,42 % випадків визначався нормальний рівень загального холестерину, при рівні 25(ОН)D від 20 нг/мл до 30 нг/мл – 64,28 %, а при дефіциті вітаміну D – 49,50 %. Пограничні рівні загального холестерину в межах 4,25-4,99 ммоль/л при достатньому рівні вітаміну D становили 28,5 %, недостатності вітаміну D – 28,57 %, а дефіциті – 27,73 %. Причому, у групі з недостатністю вітаміну D у 7,15 % випадків визначався високий рівень загального холестерину, який сягав більше 5,0 ммоль/л, а при дефіциті у 22,77 %. При аналізі медіани рівня ЗХС у групах з різним рівнем вітаміну D встановлено, що при зменшенні забезпеченості вітаміном D зростав рівень загального холестерину. Так, порівняно з 1 групою при достатньому рівні забезпечення вітаміном D, у 2 групі ЗХС визначався збільшеним на 2,01 %, у 3 групі на 10,55 %, у 4 групі на 14,32 %.

При зменшенні забезпеченості вітаміном D знижувався в крові вміст альфаліпопротеїнів. У підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням при дефіциті вітаміну D, при рівні 25(ОН)D від 10 нг/мл до 20 нг/мл, кількість ХСЛПВЩ зменшувалася на 8,62 %, а при високому дефіциті – на 26,00 % ($p=0,004$). Рівень ХСЛПВЩ менше нижньої межі норми у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням і недостатністю вітаміну D визначався у 5 (17,86 %) випадках, а при дефіциті вітаміну D у 49 (48,51 %) осіб.

Зменшення вмісту ХСЛПВЩ супроводжувалася зростанням ХСЛПНЩ, кількість яких у 3 групі достовірно збільшувалася на 20,27 % ($p=0,026$), а у 4

групі з високим дефіцитом вітаміну D – на 29,49 % ($p=0,008$). Кількість дітей з пограничним рівнем ХСЛПНЩ від 2,58 ммоль/л до 3,33 ммоль/л у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням при рівні 25(OH)D більше 30 нг/мл визначалося у 1 (14,28 %) дитини, при недостатності – у 2 (7,15 %), а при дефіциті – у 40 (39,61 %) дітей. Встановлено достовірну різницю частоти прояву пограничного збільшення ХСЛПНЩ у дітей з дефіцитом порівняно з недостатністю вітаміну D ($p=0,005$). Окрім того, у 2 (7,15%) дітей з недостатністю та у 19 (18,82 %) з дефіцитом вітаміну D визначався високий рівень ХСЛПНЩ більше 3,33 ммоль/л.

Рівень ТГ достовірно не відрізнявся у досліджуваних групах з різними рівнями кальцидіолу в крові, однак, відзначалося збільшення ТГ на 12,31 % при високому дефіциті вітаміну D, порівняно з показниками 1 групи. При цьому, підвищений рівень ТГ більше 1,7 ммоль/л при недостатності вітаміну D визначався у 4 (14,28 %) дітей, а при дефіциті – у 27 (26,73 %) дітей ($p=0,042$), серед яких 4 (14,81 %) були з високим рівнем ТГ, більшим 2,25 ммоль/л.

Загалом кількісні величини проатерогенних ліпідів при дефіциті вітаміну D характеризувалися достовірним збільшенням порівняно з нормальним рівнем забезпеченості вітаміну D. Зокрема, порівняно з 1 групою у дітей 3 групи, при рівні 25(OH)D від 10 нг/мл до 20 нг/мл, кількість ХС-не-ЛПВЩ збільшувалася на 15,27 %, а у дітей 4 групи – на 26,54 %. Серед обстежених дітей основної групи з нормальним забезпеченням вітаміну D підвищений рівень ХС-не-ЛПВЩ визначено у 1 (14,28 %) дитини, при недостатності вітаміну D – у 3 (10,72 %), при дефіциті – у 42 (41,59 %) дітей ($p=0,003$).

Збільшення індексу атерогенності, що свідчить про зростання ризику, визначено в 1 (14,28 %) дитини з нормальним забезпеченням вітаміну D, 4 (14,29 %) дітей – з недостатністю та у 51 (50,49 %) дитини – з дефіцитом вітаміну D ($p=0,002$).

Отже, порівняльним аналізом маркерів ліпідного обміну за насиченістю вітаміном D у досліджуваних групах встановлено, що середні значення показників загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької

щільності та індексу атерогенності у групі з вираженим дефіцитом, дефіцитом та недостатністю вітаміну D були значно вищі порівняно з групою з достатнім забезпеченням вітаміну D. Тобто, зменшення рівня 25(OH)D асоціюється зі збільшенням проатерогенних ліпідів, що може засвідчувати антиатерогенні властивості вітаміну D.

Проведеним кореляційним аналізом визначено взаємозв'язки між рівнем вітаміну D та досліджуваними показниками ліпідного обміну (табл. 4.4). Встановлено, що між рівнем загального холестерину, ХСЛПНЦ, ХСЛПДНЦ, ТГ, ХС-не-ЛПВЦ, ІА та рівнем вітаміну D визначався зворотний кореляційний зв'язок, який мав високий рівень достовірності з ЗХС, ХСЛПНЦ, ХС-не-ЛПВЦ, ІА. Відсутній достовірний кореляційний зв'язок між 25(OH)D і ХСЛПДНЦ та ТГ.

Таблиця 4.4 – Кореляційні зв'язки між рівнем 25(OH)D та показниками ліпідного обміну у підлітків з надмірною масою тіла ожирінням

Параметри	Коефіцієнт кореляції, <i>r</i> Спірмена	<i>p</i>
ЗХС, ммоль/л	-0,193	0,025
ХС ЛПВЦ, ммоль/л	0,163	0,060
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	-0,217	0,011
ХС ЛПДНЦ, ммоль/л	-0,125	0,146
Тригліцериди, ммоль/л	-0,138	0,129
ХС-не-ЛПВЦ, ммоль/л	-0,219	0,011
ІА, од.	-0,284	0,001

Серед усіх показників ліпідного обміну, які визначалися, 25(OH)D має прямий кореляційний зв'язок лише з рівнем ХСЛПВЩ, проте достовірної різниці між ними не встановлено ($p=0,060$).

Таким чином, можна зробити висновок, що між надмірною масою тіла та ожирінням, дефіцитом вітаміну D, показниками ліпідного обміну існують взаємозв'язки, які мають різнонаправлений характер, але здійснюють взаємозалежний вплив.

Проведеним аналізом кореляційних зв'язків між даними ліпідного обміну і антропометричними показниками у підлітків з дефіцитом вітаміну D в поєднанні з надмірною масою тіла і ожирінням встановлено, що проатерогенні ліпіди мають прямий кореляційний зв'язок з антропометричними показниками, а антиатерогенні ліпіди характеризуються зворотним кореляційним зв'язком. Достовірні прямі кореляційні зв'язки середньої сили встановлено між ІА та масою тіла ($r=0,301$; $p=0,000$), ІА та ІМТ ($r=0,371$; $p=0,000$), ІА та ОС ($r=0,308$; $p=0,000$), ХС-не-ЛПВЩ та ІМТ ($r=0,320$; $p=0,000$). Водночас, достовірні прямі кореляційні зв'язки встановлено між ЗХС та ІМТ ($r=0,226$; $p=0,009$), ХСЛПНЩ та ІМТ ($r=0,271$; $p=0,001$), ХСЛПНЩ та ОТ ($r=0,185$; $p=0,032$). Тригліцериди достовірно корелювали із масою тіла, ІМТ, ОТ (рис. 4.1), ОС.

Антиатерогенні ліпіди ХСЛПВЩ характеризувалися від'ємним кореляційним зв'язком із ІМТ ($r=-0,250$; $p=0,004$), ОТ ($r=-0,222$; $p=0,014$) (рис. 4.2), ОС ($r=-0,268$; $p=0,002$). Не виявлено достовірного зв'язку показників ЗХС, ХСЛПВЩ, ХСЛПНЩ, ТГ з коефіцієнтами взаємовідношень ОТ/ОС та ОТ/зріст.

Для встановлення впливу ліпідів на розвиток артеріальної гіпертензії проведено аналіз показників ліпідного обміну при САТ менше 130 мм рт.ст. та при рівні САТ більше 130 мм рт.ст., а також в другій групі при рівні ДАТ більше 85 мм рт.ст. та менше 85 мм рт.ст (табл. 4.5). Порівняльною оцінкою показників ліпідного обміну встановлено, що у групі дітей з рівнем САТ ≥ 130 мм рт.ст. на 5,90 % більшими були середні показники ЗХС, на 9,91 % –

ХСЛПНЩ, на 5,71 % – ІА, на 5,16 % – ХС-не-ЛПВЩ. Достовірну різницю у групах САТ встановлено між ТГ ($p=0,037$), ХСЛПДНЩ ($p=0,037$).

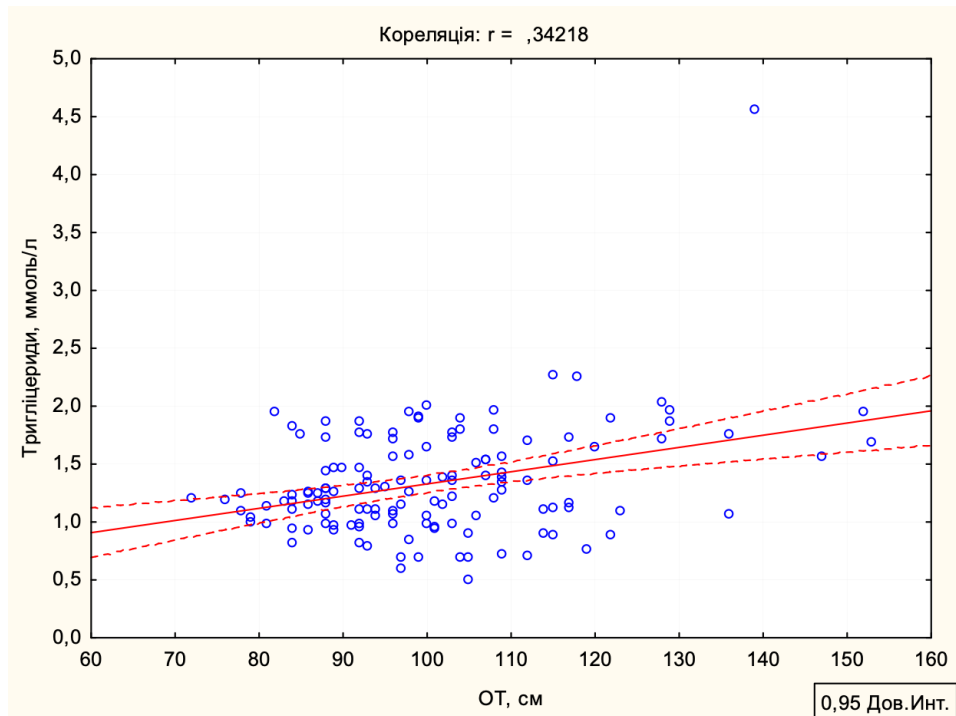


Рисунок 4.1 – Діаграма розсіювання кореляційного зв'язку рівня тригліцеридів і ОТ у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням і дефіцитом вітаміну D

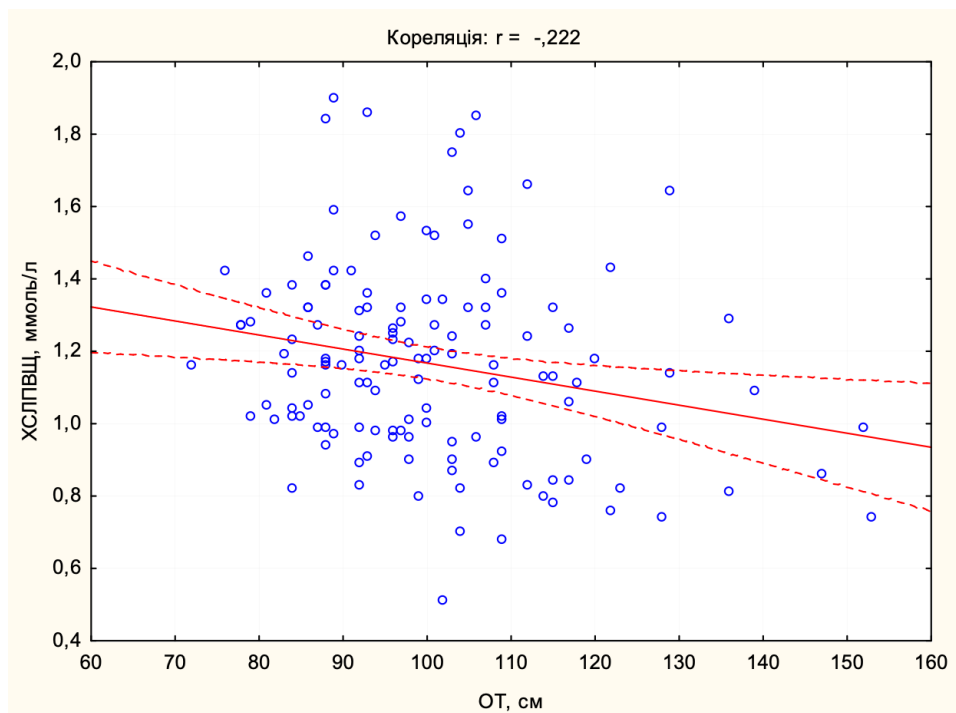


Рисунок 4.2 – Діаграма розсіювання кореляційного зв'язку рівня ХСЛПВЩ і ОТ у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням і дефіцитом вітаміну D

Таблиця 4.5 – Показники ліпідного обміну при різних рівнях систолічного та діастолічного артеріального тиску у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням, Ме (25-75)

Параметри	Систолічний артеріальний тиск			Діастолічний артеріальний тиск		
	≥ 130 мм рт.ст., n=91	< 130 мм рт.ст., n=45	<i>p</i>	≥ 85 мм рт.ст., n=57	< 85 мм рт.ст., n=79	<i>p</i>
ЗХС, ммоль/л	4,42 (3,80-5,02)	4,17 (3,74-4,65)	0,328	4,49 (3,83-5,06)	4,18 (3,75-4,73)	0,203
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,14 (0,99-1,32)	1,17 (0,90-1,27)	0,506	1,12 (1,01-1,32)	1,18 (0,96-1,32)	0,316
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,66 (2,07-3,22)	2,42 (2,02-2,78)	0,166	2,70 (2,18-3,10)	2,42 (2,02-2,90)	0,194
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,55 (0,44-0,72)	0,58 (0,50-0,71)	0,037	0,59 (0,46-0,71)	0,56 (0,48-0,78)	0,389
Тригліцери-ди, ммоль/л	1,29 (0,98-1,56)	1,24 (1,09-1,79)	0,037	1,28 (1,01-1,55)	1,24 (2,01-3,71)	0,389
ХС-не-ЛПВЩ, ммоль/л	3,26 (2,60-3,81)	3,10 (2,64-3,37)	0,464	3,28 (2,68-3,68)	3,12 (2,56-3,56)	0,345
ІА, од.	2,93 (1,94-3,77)	2,77 (2,01-3,59)	0,885	2,71 (1,96-3,64)	2,70 (2,01-3,71)	0,915

Порівняльна оцінка показників ліпідного обміну у групах з різним ДАТ показала, що у групі з ДАТ < 85 мм рт.ст. показники ХСЛПВЩ були більшими на 5,36 % ($p=0,316$), рівень ЗХС – меншим на 7,42 %, ХСЛПНЩ – на 11,57 % та ХС-не-ЛПВЩ – на 5,13 %.

Для визначення взаємозв'язку між показниками ліпідного обміну та величиною систолічного та діастолічного тиску виконано кореляційний аналіз, яким встановлено, що САТ і ДАТ мають прямі кореляційні зв'язки з ЗХС, ХСЛПНЩ, ХС-не-ЛПВЩ, ІА, та зворотні кореляційні зв'язку з ХСЛПВЩ, ТГ, ХСЛПДНЩ. Причому, достовірними встановлено лише слабкі кореляційні зв'язки між ЗХС та САТ ($r=0,176$; $p=0,048$) та між САТ і ХСЛПНЩ ($r=0,217$; $p=0,036$), що вказує на більшу чутливість САТ до дисліпідемій.

Оскільки, метаболічні процеси у підлітків з дефіцитом вітаміну D на тлі надмірної маси тіла та ожиріння характеризуються не лише змінами ліпідного обміну, але і вуглеводного, було проведено кореляційний аналіз показників ліпідного та вуглеводного обмінів у підлітків з дефіцитом вітаміну D при надмірній масі тіла та ожирінні.

Встановлено, що рівень базальної глюкози характеризувався низькими рівнями показників кореляційного зв'язку як з проатерогенними, так і з антиатерогенними ліпідами, та не мав достовірності (табл. 4.6).

Основні взаємозв'язки показників ліпідного обміну були пов'язані з рівнем базального інсуліну в сироватці крові та індексом НОМА-ІR. Звертає увагу факт зворотного зв'язку високого рівня інсуліну та індексу НОМА-ІR з ХСЛПВЩ, що свідчить про те, що у зв'язку зі зростанням інсулінорезистентності та пов'язаного з нею рівня інсуліну розвивалася гіпоальфаліпопротеїнемія та збільшувалися кардіометаболічні ризики. ТГ, ХСЛПДНЩ та ІА мали прямий, середньої сили з високим рівнем достовірності кореляційний зв'язок з рівнем базального інсуліну, а також разом із ХС-не-ЛПВЩ з індексом НОМА-ІR. Важливо відмітити, що у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням такий взаємозв'язок між вуглеводним та ліпідним спектром обміну посилювався при зменшенні рівня в крові 25(OH)D. Так, якщо у основній групі коефіцієнт кореляції інсуліну з атерогенними ХС-не-ЛПВЩ становив $r=0,280$, то при високому рівні дефіциту він збільшувався до $r=0,369$, а рівень взаємозв'язку ХСЛПНЩ з інсуліном зростав від $r=0,212$ до $r=0,301$.

Таблиця 4.6 – Характеристика кореляційних взаємозв'язків показників вуглеводного та ліпідного обміну у підлітків з дефіцитом вітаміну D, поєднаного з надмірною масою тіла та ожирінням (кореляція Спірмена)

Показник		Базальна глюкоза, ммоль/л	Базальний інсулін, мкОд/мл	Індекс НОМА-IR, ум.од.
ЗХС, ммоль/л	<i>r</i>	0,073	0,110	0,127
	<i>p</i>	0,402	0,207	0,143
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	<i>r</i>	0,032	-0,541	-0,510
	<i>p</i>	0,714	0,000	0,000
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	<i>r</i>	0,094	0,212	0,267
	<i>p</i>	0,278	0,014	0,002
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	<i>r</i>	-0,010	0,386	0,396
	<i>p</i>	0,908	0,000	0,000
ТГ, ммоль/л	<i>r</i>	-0,010	0,386	0,368
	<i>p</i>	0,908	0,000	0,000
ХС-не-ЛПВЩ, ммоль/л	<i>r</i>	0,085	0,280	0,325
	<i>p</i>	0,328	0,001	0,000
ІА, од.	<i>r</i>	0,031	0,514	0,501
	<i>p</i>	0,722	0,000	0,000

Таким чином, рівень проатерогенних та антиатерогенних ліпідів у підлітків з дефіцитом вітаміну D пов'язаного з надмірною масою тіла та ожирінням, за результатами кореляційного аналізу, характеризувалися тісними кореляційними зв'язками з рівнем базального інсуліну та індексом НОМА-IR, який засвідчував глибину розвитку інсулінорезистентності.

Отже, у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням зниження вітамін D статусу супроводжується зниженням антиатерогенних та зростанням проатерогенних ліпідів, та не залежить від гендерної приналежності. Достовірні кореляційні зв'язки між показниками ліпідного, вуглеводного обміну,

величиною артеріального тиску підтверджують високий ризик розвитку кардіометаболічних порушень у даної категорії пацієнтів.

4.2 Характеристика показників вуглеводного обміну у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням та його зв'язок з вітаміном D статусом

З метою встановлення змін основних параметрів вуглеводного обміну при різному забезпеченні вітаміном D у дітей підліткового віку з нормальною, надмірною масою тіла та ожирінням проведено вивчення його показників, з'ясувавши їх взаємозв'язок зі зміною вітаміну D статусу.

У підлітків контрольної групи з нормальною масою тіла середній рівень глюкози та її міжквартильні розмахи були менше 5,6 ммоль/л (табл. 4.7). Серед дітей даної групи рівень базальної глюкози в межах до 5,6 ммоль/л визначався у 57 (95,0 %) дітей, а у 3 (5,0 %) дітей – більше 5,6 ммоль/л. У підлітків з надмірною масою тіла порушення глікемії натще встановлено у 17 (28,33 %) дітей, а у дітей з ожирінням в 20 (26,32 %) ($p < 0,001$).

Таблиці 4.7 – Характеристика показників вуглеводного обміну у підлітків залежно від ІМТ, Ме (25–75)

Параметри	Нормальна маса тіла, n=60 1 група (контроль)	Надмірна маса тіла, n=60 2 група	Ожиріння n=76 3 група	Рівень достовірності
1	2	3	4	5
Глюкоза, ммоль/л	4,87 (4,30-5,49)	5,43 (5,06-5,80)	5,39 (4,84-5,92)	$p_{1,2}=0,000$ $p_{1,3}=0,012$ $p_{2,3}=0,056$
Інсулін, мкОд/мл	11,90 (9,55-16,25)	18,36 (14,00-22,20)	26,70 (19,50-31,20)	$p_{1,2}=0,000$ $p_{1,3}=0,000$ $p_{2,3}=0,000$

Продовження таблиці 4.7

1	2	3	4	5
НОМА-IR, ум.од.	2,35 (1,83-3,82)	4,41 (3,02-5,74)	5,85 (4,49-7,28)	$p_{1,2}=0,000$ $p_{1,3}=0,000$ $p_{2,3}=0,000$
Індекс Саго, ум.од.	0,39 (0,32-0,48)	0,31 (0,25-0,39)	0,20 (0,15-0,27)	$p_{1,2}=0,000$ $p_{1,3}=0,000$ $p_{2,3}=0,000$
ПТдГ, n (%)	-	3 (5,00)	7 (9,21)	$p_{1,2}$ - $p_{1,3}$ - $p_{2,3}=0,351$
ПГН, n (%)	3 (5,00)	17 (28,34)	20 (26,32)	$p_{1,2}<0,001$ $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}=0,793$

Рівень глюкози в крові у дітей з надмірною масою тіла був на 11,50 % більшим, ніж у контрольній групі, а у дітей третьої групи з ожирінням – на 10,68 %. Показник відносного ризику підвищення рівня базальної глюкози у розвитку дисбалансу метаболізму у дітей з ожирінням становив $RR=5,26$ (95%ДІ 1,64-16,87; $Se=0,870$; $Sp=0,504$).

У контрольній групі дітей з нормальною масою тіла не визначалося підвищення рівня інсуліну. Проте, у дітей з надмірною масою тіла у 9 (15,0 %) випадках мало місце підвищення рівня інсуліну ($p=0,002$). Найбільше явище інсулінемії встановлено у дітей з ожирінням, де у 51 (67,11 %) дитини рівень інсуліну був підвищеним, і лише у 25 (32,89 %) в межах норми ($p=0,000$). При порівнянні медіан рівня інсуліну в крові виявлено, що у дітей з надмірною масою тіла його рівень збільшувався в 1,54 рази, а при ожирінні – у 2,24 рази.

Порівняльною оцінкою встановлено, що у 2 групі дітей з надмірною масою тіла індекс НОМА-IR збільшувався порівняно з контролем в 1,87 рази, а індекс Саго знижувався на 20,51%. Обидва показники засвідчували існуючу резистентність до інсуліну. Серед представлених показників, індекс НОМА-IR

оцінено більш інформативним, оскільки його параметри мали більшу амплітуду змін, а отже його можна вважати більш чутливим.

У групі дітей з ожирінням індекс НОМА-IR переважав контрольні дані у 2,49 рази, а індекс Саго зменшувався в 1,95 рази порівняно з контрольною групою.

Отже, у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням мало місце збільшення рівня базальної глюкози у крові, яке супроводжувалося порушенням толерантності до глюкози та порушеннями глікемії натще. При цьому зростала інсулінемія та розвивалася інсулінорезистентність, яка була найбільш вираженою у дітей з ожирінням.

Додатково вивчено особливості показників вуглеводного обміну у підлітків з дефіцитом вітаміну D поєданого з надмірною масою тіла та ожирінням залежно від статі (табл. 4.8). Встановлено, що серед дівчат рівень базальної глюкози понад 5,6 ммоль/л визначався у 8 (28,57 %) осіб, а серед хлопців – у 25 (34,24 %) осіб ($p=0,587$). Частота виявлення порушення глікемії у хлопців не відрізнялася достовірно від частоти глікемії у дівчат. Проте, відносні показники порушення глікемії натще у 1,2 рази переважали у хлопців, не дивлячись на відсутність достовірної різниці між середніми показниками рівня глюкози між обома групами. Частота порушення толерантності глюкози у дівчат становила 10,71 %, а у хлопців 6,84 %, що було в 1,56 рази більше.

Медіана рівня інсуліну у дівчат визначалася на 11,37% більшою порівняно з хлопцями.

Інсулінорезистентність, за даними індексу НОМА-IR визначалася у 59 (80,83 %) хлопців ($p<0,001$) та 25 (89,29 %) дівчат ($p<0,001$). Середні значення індексу НОМА-IR у хлопців були більшими на 51,57%, а у дівчат – на 56,57 % референсних значень норми. Величини індексу Саго були меншими у хлопців на 13,8 %, а у дівчат на – 32,0 % від референсних показників норми. Отже, як серед хлопців так і серед дівчат з надмірною масою тіла та ожирінням і дефіцитом вітаміну D переважали діти з різною вираженістю інсулінорезистентності.

Таблиця 4.8 – Характеристика показників вуглеводного обміну у підлітків з дефіцитом вітаміну D поєданого з надмірною масою тіла та ожирінням залежно від статі, Me (25-75)

Показники	Хлопці n=73	Дівчата n=28	Рівень достовір- ності
Глюкоза, ммоль/л	5,30 (4,90-5,70)	5,27 (4,76-5,50)	p=0,239
Інсулін, мкОд/мл	21,10 (14,50-27,30)	23,50 (17,50-30,77)	p=0,338
НОМА-IR, ум.од.	4,85 (3,06-6,46)	5,01 (3,22-6,54)	p=0,554
Індекс Саго, ум.од.	0,29 (0,19-0,35)	0,25 (0,16-0,34)	p=0,173
ПТдГ, n (%)	5 (6,84)	3 (10,71)	p=0,520
ПГН, n (%)	25 (34,24)	8 (28,57)	p=0,587

Проведено дослідження показників вуглеводного обміну у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням залежно від рівня забезпеченості вітаміном D (табл.4.9). Встановлено, що рівень базальної глюкози у крові дітей з надмірною масою тіла та ожирінням при недостатності вітаміну D на 9,64% визначався більшим порівняно з групою дітей з достатнім рівнем вітаміну D.

Порушення глікемії натще встановлено у 14,29 % дітей з надмірною масою тіла та ожирінням при недостатності та достатньому забезпеченні вітаміну D, у 35,39 % при дефіциті вітаміну D в межах від 10 нг/мл до 20 нг/мл, та в 27,78 % дітей з високим дефіцитом.

Значно більшими визначалися зміни інсуліну при різних рівнях 25(OH)D в крові. У групі дітей з достатнім забезпеченням вітаміну D не було випадків інсулінемії, а у 2 групі виявлено 2 (7,15 %) дітей з підвищеним рівнем інсуліну. Серед дітей з дефіцитом вітаміну D, при рівні 25(OH)D від 10 нг/мл до 20 нг/мл, було 33 (50,77 %) дитини з гіперінсулінемією, а при високому дефіциті, де 25(OH)D < 10 нг/мл – 25 (69,45 %) обстежених. Рівень інсуліну у

дітей 3 групи порівняно з 1 групою був більшим в 1,45 рази, а при високому дефіциті в 1,91 рази.

Таблиця 4.9 – Характеристика показників вуглеводного обміну у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням залежно від рівня 25(OH)D, Me (25–75)

Параметри	25(OH)D ≥ 30 нг/мл n=7	25(OH)D 20-29 нг/мл n=28	25(OH)D <10-<20 нг/мл n=65	25(OH)D <10 нг/мл n=36	Коефіцієнт достовірності, <i>p</i>
	1 група	2 група	3 група	4 група	
Глюкоза, ммоль/л	4,88 (4,71- 5,36)	5,35 (5,06- 5,62)	5,30 (4,90- 5,72)	5,30 (4,72- 5,80)	$p_{1,2}=0,045$ $p_{1,3}=0,079$ $p_{1,4}=0,102$
Інсулін, мкОд/мл	14,50 (10,20- 18,30)	14,70 (11,50- 18,65)	21,05 (14,65- 27,15)	27,81 (22,90- 32,25)	$p_{1,2}=0,715$ $p_{1,3}=0,016$ $p_{1,4}=0,000$
НОМА-IR, ум.од.	3,11 (2,40- 4,08)	3,62 (2,71- 4,59)	4,74 (3,09- 6,13)	6,49 (5,19- 7,34)	$p_{1,2}=0,394$ $p_{1,3}=0,025$ $p_{1,4}=0,000$
Індекс Саго, ум.од.	0,33 (0,29- 0,43)	0,35 (0,29- 0,46)	0,27 (0,19- 0,33)	0,18 (0,15- 0,23)	$p_{1,2}=0,509$ $p_{1,3}=0,154$ $p_{1,4}=0,000$
ПТдГ, n (%)	-	2 (7,15)	6 (9,23)	2 (5,56)	$p_{1,2}=0,409$ $p_{1,3}=0,424$ $p_{1,4}=0,524$
ПГН, n (%)	1 (14,29)	3 (14,29)	23 (35,39)	10 (27,8)	$p_{1,2}=0,813$ $p_{1,3}=0,322$ $p_{1,4}=0,455$

За значеннями індексів НОМА-IR та Саго розвиток інсулінорезистентності у 1 групі встановлено у 3 (42,86 %) дітей, у 2 групі – 13 (46,43 %), в 3 групі – 52 (80,0 %), а у 4 групі – 31 (88,89 %) дитини. Частота зростання інсулінорезистентності порівняно з 1 групою у 2 групі більша в 1,08

рази ($p=0,367$), у 3 групі в 1,86 рази ($p=0,001$), 4 групі в 2,07 рази ($p=0,001$). Проте, аналіз значень показників індексів, за якими визначався рівень інсулінорезистентності показав, що за даними індексу НОМА-IR інсулінорезистентність присутня лише у групах дітей з недостатністю та дефіцитом вітаміну D, а за даними індексу Саго лише у групах з дефіцитом та високим дефіцитом вітаміну D. Причому індекс НОМА-IR у 2 групі був більшим від 1 групи в 1,16 рази, 3 групи – в 1,52 рази, 4 групи – в 2,08 рази.

Для встановлення взаємозв'язку між показниками вуглеводного обміну та рівнем 25(OH)D у сироватці крові проведено кореляційний аналіз. Отримані результати підтверджували, що між 25(OH)D та рівнем інсуліну й індексом НОМА-IR у підлітків з надмірною масою тіла і ожирінням існує зворотний, високого рівня достовірності середньої сили кореляційний зв'язок (табл. 4.10). Між індексом Саго та рівнем кальцидіолу встановлено достовірний прямий середньої сили кореляційний зв'язок. Рівень базальної глюкози не мав достовірних кореляційних впливів на концентрацію у крові 25(OH)D.

Таблиця 4.10 – Кореляційні зв'язки між рівнем 25(OH)D та показниками вуглеводного обміну у підлітків з надмірною масою тіла ожирінням

Параметри	Коефіцієнт кореляції r (Спірмена)	p
Глюкоза, ммоль/л	0,003	0,969
Інсулін, мкОд/мл	-0,483	0,000
НОМА-IR, ум.од.	-0,454	0,000
Індекс Саго, ум.од.	0,467	0,000

Для вивчення впливу антропометричних показників на стан вуглеводного обміну проведено визначення між ними кореляційних зв'язків. Встановлено, що показники вуглеводного обміну мають достовірні кореляційні зв'язки з більшістю антропометричних показників (табл. 4.11). Останнє підтверджує, що

вуглеводний обмін, як і ліпідний, значно взаємопов'язаний з масо-метричними характеристиками.

Таблиця 4.11 – Характеристика кореляційних взаємозв'язків антропометричних параметрів та показників вуглеводного обміну у підлітків з ожирінням та дефіцитом вітаміну D (кореляція Спірмена)

Параметри	r/p	Базальна глюкоза, ммоль/л	Інсулін, мкОд/мл	НОМА-IR, ум.од.	Індекс Саго, ум.од.
Маса тіла, кг	r	0,092	0,310	0,263	-0,326
	p	0,346	0,000	0,002	0,000
Зріст, см	r	0,145	-0,183	-0,127	0,196
	p	0,136	0,034	0,142	0,000
ІМТ, кг/м ²	r	0,204	,467	,365	-,510
	p	0,035	,000	,000	,000
ОТ, см	r	-0,190	,362	,277	-,397
	p	0,050	,000	,001	,000
ОС, см	r	-0,162	,351	,282	-,373
	p	0,096	,000	,001	,000
ОТ/ОС	r	-0,170	,258	,189	-,288
	p	0,081	,003	,028	,001
ОТ/зріст	r	-0,129	0,304	0,241	0,229
	p	0,153	0,000	0,011	0,015

Порівняльна оцінка показників вуглеводного обміну залежно від наявності чи відсутності абдомінального ожиріння у підлітків основної

досліджуваної групи з дефіцитом вітаміну D показала, що у дітей рівень базальної глюкози за наявності абдомінального ожиріння був більшим на 3,61 %, а рівень інсуліну в крові – на 17,43 % (табл. 4.12).

Таблиця 4.12 – Характеристика показників вуглеводного обміну у підлітків з дефіцитом вітаміну D і надмірною масою тіла та ожирінням залежно від наявності абдомінального ожиріння, Me (25-75)

Показники	Діти з абдомінальним ожирінням n=76	Діти без абдомінального ожиріння n=25	Рівень достовірності
Глюкоза, ммоль/л	5,44 (4,90-5,83)	5,25 (4,81-5,60)	0,042
Інсулін, мкОд/мл	22,90 (14,65-29,10)	19,50 (12,97-22,82)	0,012
НОМА-IR, ум.од.	5,24 (3,21-6,63)	4,56 (3,03-5,81)	0,041
Індекс Саго, ум.од.	0,23 (0,16-0,33)	0,30 (0,24-0,40)	0,050
ПТдГ, n (%)	7 (9,21)	1 (4,00)	0,403
ПГН, n (%)	29 (38,15)	4 (16,00)	0,854

У зв'язку з достовірним переважанням інсуліну у сироватці крові дітей з абдомінальним ожирінням, показники інсулінорезистентності також мали достовірну різницю. У групі з абдомінальним ожирінням переважала величина індексу НОМА-IR на 14,91 % та зменшувався індекс Саго на 30,43 %.

Для встановлення зв'язку характеристик вуглеводного обміну з компонентами метаболічного синдрому у дітей основної групи проведено порівняльну оцінку даних вуглеводного обміну при різних рівнях ТГ та ХСЛПВЩ.

Серед дітей з рівнем тригліцеридів більшим від 1,7 ммоль/л визначалися підвищені показники вуглеводного обміну (табл. 4.13). Відносний показник порушення толерантності глюкози при гіпертригліцеридемії у 2,74 рази був більшим, ніж у групі обстежених дітей з рівнем ТГ <1,7 ммоль/л, а стан

порушення глікемії – в 1,37 рази. Кількісні показники базального інсуліну у дітей з гіпертригліцеридемією суттєво перевищували, на 36,92 %, показники у групі порівняння ($p=0,011$). При цьому параметри індексу НОМА-IR у першій групі були більшими на 28,91 %, а індекс Саго зменшувався на 50,0 %.

Таблиця 4.13 – Характеристика показників вуглеводного обміну у підлітків з дефіцитом вітаміну D поєднаним із надмірною масою тіла і ожирінням залежно від рівня тригліцеридів, Me (25-75)

Показники	ТГ \geq 1,7 ммоль/л n=27	ТГ < 1,7 ммоль/л n=74	Рівень достовірності
Глюкоза, ммоль/л	5,35 (4,85-5,66)	5,27 (4,90-5,70)	0,624
Інсулін, мкОд/мл	29,30 (19,70-32,10)	21,40 (15,35-26,75)	0,011
НОМА-IR, ум.од.	6,51 (5,03-7,47)	5,05 (3,78-6,43)	0,003
Індекс Саго, ум.од.	0,16 (0,15-0,26)	0,24 (0,19-0,33)	0,007
ПТдГ, n (%)	4 (14,81)	4 (5,41)	0,117
ПГН, n (%)	11 (40,74)	22 (29,72)	0,297

Встановлено характерну залежність вуглеводного обміну від рівня ХСЛПВЩ при дефіциті вітаміну D у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням (табл. 4.14). Так, при низькому рівні ХСЛПВЩ визначалося збільшення в крові інсуліну, що на 51,70 % було більшим від рівня інсуліну у групі з рівнем ХСЛПВЩ більше 1,03 ммоль/л. У 45 (91,83 %) дітей при рівні ХСЛПВЩ менше 1,03 ммоль/л визначався показник індексу НОМА-IR більше 3,2 ум.од., що підтверджувало поєднання з гіпоальфапротеїнемією інсулінорезистентності. При рівні ХСЛПВЩ більше 1,03 ммоль/л інсулінорезистентність у дітей з надмірною масою тіла і ожирінням та дефіцитом вітаміну D визначалася у 39 (75,00 %) осіб. Поєднання інсулінорезистентності з гіпоальфапротеїнемією при дефіциті вітаміну D

посилює ризик розвитку кардіометаболічних порушень. При цьому показник відносного ризику становив $RR=1,22$ (95 % ДІ 1,02-1,46; $Se=0,536$; $Sp=0,765$).

Таблиця 4.14 – Характеристика показників вуглеводного обміну у підлітків з дефіцитом вітаміну D поєднаним з надмірною масою тіла і ожирінням залежно від рівня ХСЛПВЩ, Me (25-75)

Показники	ХСЛПВЩ $\geq 1,03$ ммоль/л n=52	ХСЛПВЩ < 1,03 ммоль/л n=49	Рівень достовірності
Глюкоза, ммоль/л	5,28 (4,90-5,68)	5,27 (4,80-5,66)	0,423
Інсулін, мкОд/мл	19,15 (14,50-23,35)	29,05 (26,32-32,15)	0,000
НОМА-IR, ум.од.	4,54 (3,14-5,90)	6,65 (5,48-7,46)	0,000
Індекс Саго, ум.од.	0,27 (0,23-0,34)	0,17 (0,15-0,21)	0,000
ПТдГ, n (%)	3 (5,77)	4 (8,16)	0,636
ПГН, n (%)	12 (23,08)	21 (42,86)	0,035

Величини індексу НОМА-IR у дітей 2 групи були достовірно більшими на 46,48 %, а індекс Саго зменшувався від 0,27 (0,23-0,34) ум.од. до 0,17 (0,15-0,21) ум.од. тобто на 58,83 %.

При гіпоальфапротейнемії та дефіциті вітаміну D зростала у 1,41 рази частота порушення толерантності глюкози ($p=0,636$) та у 1,86 рази порушення глікемії натще ($p=0,035$).

Отже, у дітей підліткового віку з надмірною масою тіла та ожирінням встановлено при зниженні забезпеченості вітаміном D підвищення показників вуглеводного обміну. Визначається зворотний достовірний кореляційний зв'язок між 25(OH)D та рівнем інсуліну, індексом НОМА-IR, а з індексом Саго – прямий достовірний кореляційний зв'язок. Водночас, у дітей з дефіцитом вітаміну D в поєднанні з надмірною масою тіла та ожирінням достовірно

більшими були показники базальної глюкози, інсуліну та індексу НОМА-IR при наявності абдомінального ожиріння порівняно з дітьми без абдомінального ожиріння. Також достовірно більшою визначалася інсулінемія та інсулінорезистентність серед підлітків даної групи з гіпертригліцеридемією та гіпоальфаліпопротеїнемією порівняно з дітьми в яких рівень тригліцеридів та ХСЛПВЩ були в межах норми.

4.3 Характеристика адипоцитокінів і паратгормону у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням залежно від забезпеченості вітаміном D

Встановлено, що в дітей підліткового віку з нормальною масою тіла показники вмісту лептину крові не перевищували референтних (табл. 4.15). При надмірній масі тіла в 6 (10,00 %) дітей показники лептину були в межах норми, а в решти 54 (90,00 %) обстежених – вище норми, у дітей з ожирінням у 7 (9,21 %) осіб визначалася нормолептинемія, а у 69 (90,79 %) – гіперлептинемія. Порівнянням медіан встановлено, що при надмірній масі тіла рівень лептину порівняно з контролем достовірно збільшувався у 2,23 рази, а при ожирінні – у 2,97 рази.

На протипагу зростанню рівня лептину, при збільшенні ІМТ визначалося зменшення рівня адипонектину. При надмірній масі тіла медіана значень адипонектину зменшувалася порівняно з контрольною групою в 1,68 рази, а при ожирінні – в 2,62 рази. Причому, у 24 (40,0 %) випадках при надмірній масі тіла, та у 43 (56,5 %) випадках при ожирінні мало місце явище гіпоадипонектинемії.

Окремо проведено визначення рівня паратгормону. Встановлено, що у дітей з нормальною масою тіла параметри даного гормону коливалися в межах референсних значень. При надмірній масі тіла в 6 (10,00%) дітей мало місце підвищення рівня ПТГ, а у 54 (90 %) обстежених даної групи рівень ПТГ був в межах референсних значень. При цьому медіана ПТГ збільшувалася на 44,77 %.

При ожирінні підвищений рівень ПТГ визначався у 14 (18,43 %) пацієнтів, а його концентрація в крові підвищувалася на 53,12 % порівняно з контрольними показниками дітей з нормальною масою тіла.

Таблиці 4.15 – Характеристика рівня лептину, адипонектину та паратгормону у підлітків залежно від ІМТ, Me (25–75)

Параметри	Нормальна маса тіла n=60 1 група	Надмірна маса тіла n=60 2 група	Ожиріння n=76 3 група	Рівень достовірності
Лептин, нг/мл	10,96 (6,87-16,55)	24,41 (18,05-29,32)	32,59 (22,83-42,97)	p _{1,2} =0,000 p _{1,3} =0,000 p _{2,3} =0,001
Адипонектин, мкг/мл	7,69 (6,56-9,34)	4,58 (3,57-6,86)	2,94 (2,56-3,51)	p _{1,2} =0,000 p _{1,3} =0,000 p _{2,3} =0,000
ПТГ, пг/мл	32,70 (26,20-38,65)	47,34 (37,60-58,75)	50,07 (39,20-62,50)	p _{1,2} =0,000 p _{1,3} =0,000 p _{2,3} =0,026

При порівнянні коливань параметрів адипоцитокінів та ПТГ у дітей основної групи залежно від статі, встановлено, що при ожирінні визначаються різні зміни обміну адипоцитокінів у хлопців та дівчат залежно від ІМТ (табл. 4.16).

При надмірній масі тіла встановлено, що у всіх дівчат рівень лептину перевищував показники норми, а у 6 хлопців з 45 (13,34 %) обстежених рівень лептину знаходився в межах норми. Причому, рівень лептину у дівчат переважав рівень лептину у хлопців на 8,16 %. При ожирінні рівень лептину у дівчат з достовірною різницею визначався більшим порівняно з хлопцями. У 7 (12,50%) осіб чоловічої статі з ожирінням рівень лептину був в межах норми.

Таблиця 4.16 – Характеристика рівня лептину, адипонектину та паратгормону у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням залежно від статі, Me (25-75)

Параметри	Надмірна маса тіла		<i>p</i>	Ожиріння		<i>p</i>
	Хлопці, n=45	Дівчата, n=15		Хлопці, n=56	Дівчата, n=20	
Лептин, нг/мл	22,67 (17,20- 31,11)	24,52 (19,60- 28,61)	0,620	30,80 (18,75- 42,56)	40,08 (27,98- 55,65)	0,027
Адипонектин, мкг/мл	4,69 (3,50- 7,16)	4,35 (3,64- 5,92)	0,476	4,07 (2,18- 5,86)	2,47 (1,67- 4,60)	0,046
ПТГ, пг/мл	47,30 (38,20- 60,50)	36,20 (31,40- 44,50)	0,604	52,55 (39,62- 62,50)	54,75 (47,60- 64,30)	0,225

Зі зростанням маси тіла зниження рівня адипонектину виразніше визначалося у дівчат. Так, при надмірній масі тіла низький рівень адипонектину визначався у 5 (33,3 %) випадках серед дівчат та у 19 (42,2 %) серед хлопців. При ожирінні явище гіпоадипонектинемії характерним було для 14 (70,0 %) дівчат та 29 (51,8 %) хлопців. Серед підлітків з ожирінням середні значення рівня адипонектину у дівчат були меншими, ніж у хлопців – в 1,65 рази.

Зміна рівня паратгормону, згідно отриманих результатів, у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням не залежить від статі, однак, при надмірній масі тіла показники ПТГ проявлялись зростанням його рівня на 30,67 % у хлопців, порівняно з дівчатами, а при ожирінні навпаки рівень паратгормону у дівчат на 4,19 % був більшим від такого у хлопців.

Характеристика адипоцитокінів у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням залежно від забезпеченості вітаміном D показала, що у групі дітей з достатнім рівнем вітаміну D у 2 (28,58 %) випадках визначався нормальний рівень лептину ($p=0,102$), та у всіх дітей даної групи в межах норми рівень адипонектину (табл. 4.17). При недостатності вітаміну D в межах норми лептин визначався у 6 (21,43 %) дітей, а у 22 (78,57 %) його рівень був підвищеним. При дефіциті вітаміну D, з рівнем 25(OH)D від 10 нг/мл до 20 нг/мл, визначалося 5 (7,70 %) обстежених дітей з нормальним рівнем лептину, а при високому дефіциті вітаміну D у всіх дітей визначалася гіперлептинемія. Показники рівня лептину 3 групи були на 49,17 % більшими від 1 групи, а у 4 групі рівень лептину переважав у 2,20 рази показники 1 групи.

Таблиця 4.17 – Характеристика рівня лептину, адипонектину, паратгормону у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням залежно від рівня 25(OH)D, Me (25–75)

Параметри	25(OH)D ≥30 нг/мл n=7	25(OH)D 20-29 нг/мл n=28	25(OH)D <10-<20 нг/мл n=65	25(OH)D <10 нг/мл n=36	Коефіцієнт достовір- ності, <i>p</i>
	1 група	2 група	3 група	4 група	
Лептин, нг/мл	18,57 (13,67- 22,34)	19,54 (13,49- 26,69)	27,70 (19,58- 33,15)	40,88 (32,39- 47,88)	$p_{1,2}=0,871$ $p_{1,3}=0,048$ $p_{1,4}=0,001$
Адипонектин, мкг/мл	7,76 (6,14- 8,73)	6,36 (4,78- 7,86)	4,51 (2,89- 5,67)	2,31 (1,56- 3,62)	$p_{1,2}=0,178$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{1,4}=0,000$
ПТГ, пг/мл	30,10 (25,40- 36,87)	36,90 (34,10- 40,45)	48,55 (41,70- 57,50)	64,50 (62,42- 68,32)	$p_{1,2}=0,031$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{1,4}=0,000$

Серед дітей основної групи з недостатністю вітаміну D у 4 (14,28 %) дітей встановлено гіпоадипонектинемію, а серед дітей з дефіцитом вітаміну D у 63 (62,3 %) обстежених.

Рівень адипонектину у дітей 2 групи був на 22,02 % меншим від дітей 1 групи, у 3 групі – в 1,72 рази, 4 групі- в 3,35 рази.

При визначенні рівня ПТГ встановлено, що у підлітків з недостатністю та достатнім рівнем забезпеченості вітаміну D ПТГ був в межах референсних значень. При дефіциті вітаміну D, з рівнем 25(OH)D в крові від 10 нг/мл до 20 нг/мл, показник ПТГ був підвищеним у 2 (3,08 %) випадках, а при високому дефіциті вітаміну D у 50 % дітей з надмірною масою тіла та ожирінням визначався підвищений рівень ПТГ. Величина значень ПТГ у дітей 3 групи порівняно з 1 групою була більшою в 1,61 рази, а в 4 групі – в 2,14 рази.

Кореляційним аналізом встановлено, що при надмірній масі тіла та ожирінні рівень лептину в крові має зворотний середньої сили достовірний кореляційний зв'язок з рівнем 25(OH)D в крові (табл. 4.18). Тобто, наростання рівня лептину, яке спостерігалось у дітей з надмірною масою тіла та ожирінні асоціювалося із зменшенням у крові вітаміну D, сприяючи при цьому збільшенню ПТГ. ПТГ у даних дітей характеризувався достовірним сильним зворотним кореляційним зв'язком з рівнем 25(OH)D ($p=0,000$). Зростання маси тіла та зниження рівня 25(OH)D зменшувало протективну здатність адипонектину, оскільки його рівень знижувався з наростанням дефіциту вітаміну D, що підтверджено як чисельними характеристиками, так і кореляційними зв'язками з 25(OH)D.

Наступним важливим етапом дослідження було встановити залежності між рівнем адипоцитокінів в крові та основними антропометричними параметрами. Кореляційним аналізом визначено, що у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням як лептин, так і адипонектин характеризувалися тісними взаємозв'язками з антропометричними показниками (табл. 4.19). Причому, лептин мав прямий достовірний кореляційний зв'язок з масою тіла, ІМТ, ОТ, ОС, ОТ/ОС, ОТ/зріст. А адипонектин мав від'ємний кореляційний зв'язок з цими ж антропометричними показниками.

Таблиця 4.18 – Кореляційні зв'язки між рівнем 25(OH)D та параметрами лептину, адипонектину та паратгормону у підлітків з надмірною масою тіла ожирінням

Параметри	Коефіцієнт кореляції, r Спірмена	p
Лептин, нг/мл	-0,498	0,000
Адипонектин, мкг/мл	0,592	0,000
ПТГ, пг/мл	-0,867	0,000

Таблиця 4.19 – Кореляційний аналіз рівня лептину та адипонектину з антропометричними показниками (кореляція за Спірменом)

Параметри	Лептин, нг/мл		Адипонектин, мкг/мл	
	Коефіцієнт кореляції	p	Коефіцієнт кореляції	p
Маса тіла, кг	0,378	0,000	-0,352	0,000
ІМТ, кг/м ²	0,584	0,000	-0,530	0,000
ОТ, см	0,553	0,000	-0,472	0,000
ОС, см	0,538	0,000	-0,477	0,000
ОТ/ОС	0,352	0,000	-0,288	0,001
ОТ/зріст	0,284	0,010	-0,308	0,006

Найбільш вираженими за коефіцієнтами кореляції як для лептину, так і для адипонектину були взаємозв'язки з ІМТ, ОТ, ОС. Отримані результати вказують, що зі збільшенням ІМТ наростала гіперлептинемія та розвивалася гіпоадипонектинемія, внаслідок чого створювалися умови для поглиблення

метаболических порушень, які розвиваються у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням при дефіциті вітаміну D.

Для встановлення поєднаних впливів адипоцитокінів на вуглеводний та ліпідний обмін проведено визначення рівня лептину та адипонектину при різних видах метаболических порушень.

У дітей з надмірною масою тіла рівень лептину у крові при рівні загального холестерину більше 5,0 ммоль/л, порівняно з показниками загального холестерину менше 5,0 ммоль/л, визначався більшим на 13,47 %, а при гіпертригліцеридемії – на 5,07 %. Важливий вплив при надмірній масі тіла на кількісні показники лептину мали концентрації проатерогенних та антиатерогенних ліпідів високої та низької щільності. У пацієнтів, в яких визначався вміст ХСЛПНЦ більше 3,33 ммоль/л рівень лептину збільшувався на 18,15 % ($p=0,056$). Достовірні відмінності показників лептину також мали місце при порівнянні груп дітей з рівнем ХСЛПВЦ більше 1,03 ммоль/л і гіпоальфапротеїнемією. При цьому концентрація лептину у дітей з рівнем ХСЛПВЦ менше 1,03 ммоль/л збільшувалася порівняно з дітьми з нормальним рівнем ХСЛПВЦ на 52,96 %.

Також встановлено достовірні відмінності при надмірній масі тіла рівня лептину при різному вмісті в крові глюкози. У дітей з глікемією мало місце збільшення лептину в 1,44 рази, а при інсулінорезистентності в 1,52 рази.

Іншою визначалася залежність вмісту лептину у дітей з ожирінням залежно від показників ліпідного та вуглеводного обмінів (рис. 4.3). При ожирінні не встановлено достовірних відмінностей рівня лептину при рівні загального холестерину $\geq 5,0$ ммоль/л та менше $< 5,0$ ммоль/л ($p=0,712$), ХСЛПНЦ $>3,33$ ммоль/л та $<3,33$ ммоль/л ($p=0,862$) і глюкози $\geq 5,6$ ммоль/л та $<5,6$ ммоль/л ($p=0,744$). Достовірні відмінності збільшення лептину в 1,68 рази встановлено у дітей в яких рівень ХСЛПВЦ був меншим 1,03 ммоль/л ($p=0,000$), в 1,65 рази при тригліцеридемії більше 1,7 ммоль/л ($p=0,000$), та в 2,15 рази при інсулінорезистентності ($p=0,000$).

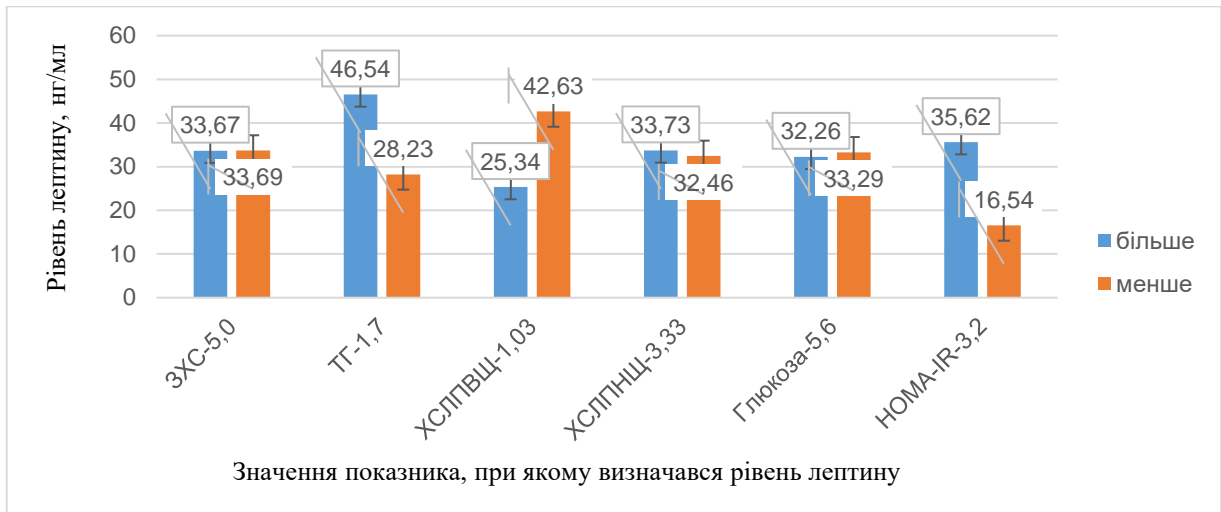


Рисунок 4.3 – Рівень лептину у підлітків з ожирінням залежно від показників ліпідного та вуглеводного обмінів

Вплив метаболічних показників на рівень адипонектину також у дітей з надмірною масою тіла відрізнявся від таких з ожирінням. При надмірній масі тіла достовірні відмінності адипонектину встановлено при різних концентраціях ХСЛПВЩ, глюкози та при розвитку інсулінорезистентності. Гіпертригліцеридемія сприяла зменшенню концентрації адипонектину на 18,13 %, високий рівень ХСЛПНЩ на 7,81%. У дітей з ХСЛПВЩ менше 1,03 ммоль/л адипонектин зменшувався в 1,63 рази, при гіперглікемії – в 1,44рази, а у дітей з інсулінорезистентністю – в 1,61 рази.

У підлітків з ожирінням достовірні відмінності адипонектину встановлено при різних рівнях тригліцеридів, ХСЛПВЩ та при розвитку інсулінорезистентності (рис. 4.4). Причому при гіпертригліцеридемії рівень адипонектину у 2,14 рази ($p=0,000$) був більшим порівняно з дітьми з ожирінням та рівнем ТГ меншим 1,7 ммоль/л. Гіпоальфапротеїнемія у таких дітей характеризувалася меншим у 2,08 рази рівнем адипонектину порівняно з підлітками в яких рівень ХСЛПВЩ був більшим 1,03 ммоль/л ($p=0,000$). Інсулінорезистентність сприяла зменшенню адипонектину в 2,21 рази ($p=0,000$).

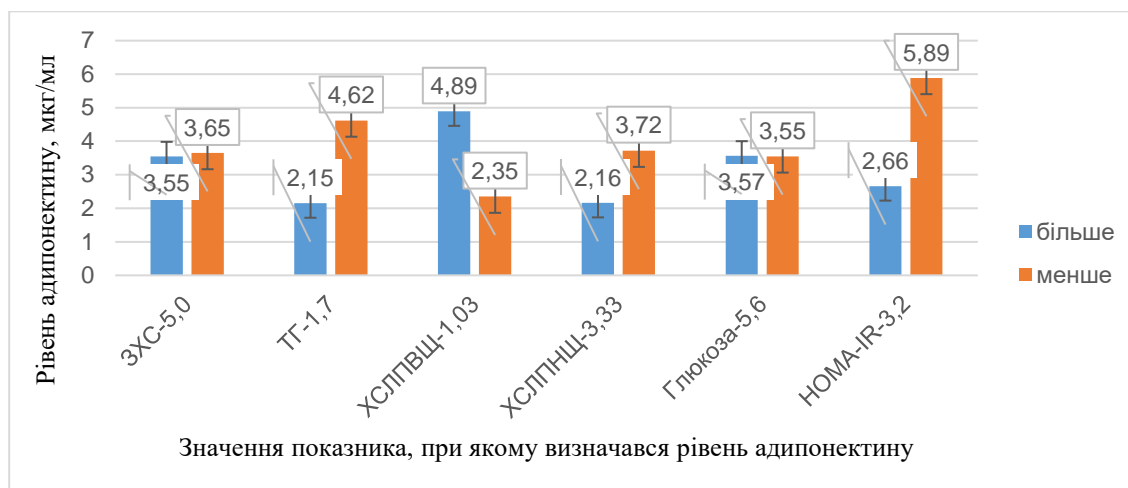


Рисунок 4.4 – Рівень адипонектину у підлітків з ожирінням залежно від показників ліпідного та вуглеводного обмінів

Важливим етапом дослідження залишається визначення стану адипоцитокінів та порушень метаболічного обміну залежно від забезпечення організму вітаміном D. Встановлено, що у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням при недостатності вітаміну D та тригліцеридемії порівняно з нормальним рівнем тригліцеридів вміст лептину збільшувався на 40,36 %, при гіпоальфапротеїнемії на 23,39 %. Гіперглікемія у пацієнтів при недостатності вітаміну D сприяла достовірному збільшенню лептину в 1,73 рази ($p=0,003$), а інсулінорезистентність – в 1,47 рази ($p=0,001$).

При дефіциті вітаміну D у обстежених дітей визначалися достовірні відмінності вмісту лептину в крові, при різних рівнях тригліцеридів ($p=0,001$), ХСЛПВЩ ($p=0,000$) та інсулінорезистентності ($p=0,001$) (рис. 4.5). Стан глікемії при дефіциті вітаміну D не впливав на рівень лептину ($p=0,708$).

Показники рівня адипонектину при недостатності вітаміну D у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням характеризувалися різними залежностями від основних визначальних параметрів метаболічного синдрому зі сторони ліпідного та вуглеводного обміну. При рівні ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л вміст адипонектину визначався меншим порівняно з групою з ТГ $< 1,7$ в 1,76 рази, а при гіпоальфапротеїнемії в 1,22 рази ($p=0,357$). Достовірні зменшення даного

адипоцитокіну встановлено при поєднанні недостатності вітаміну D та гіперглікемії, а також недостатності вітаміну D і інсулінорезистентності.

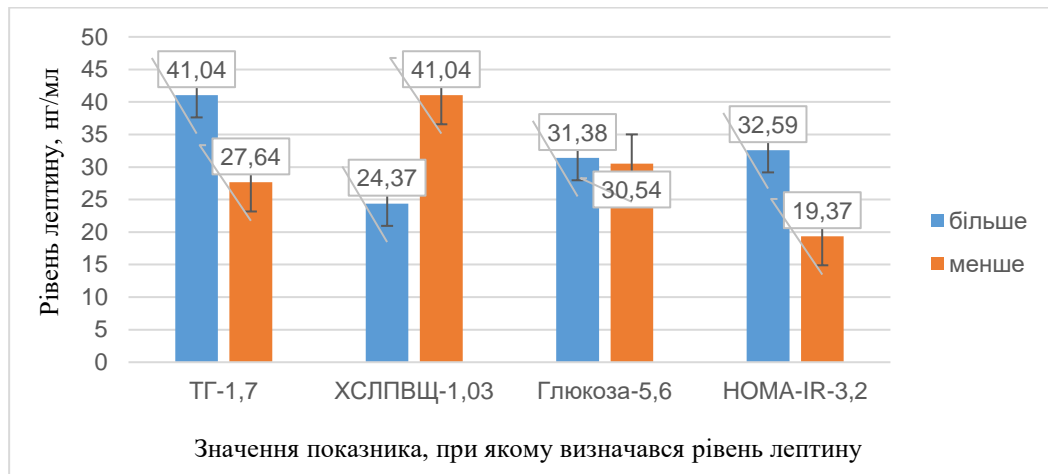


Рисунок 4.5 – Рівень лептину у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням в поєднанні з дефіцитом вітаміну D залежно від показників ліпідного та вуглеводного обмінів

Значно більші відмінності рівня адипонектину визначалися у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням, що поєднувалися з дефіцитом вітаміну D (рис. 4.6). У таких дітей при рівні ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л вміст адипонектину був меншим в 1,67 рази порівняно з нормотригліцеридемією ($p=0,001$). Гіпоальфапротеїнемія супроводжувалася зниженням адипонектину в 1,91 рази ($p=0,000$), а інсулінорезистентність в 1,68 разів ($p=0,000$).

Рівень ПТГ у дітей з дефіцитом вітаміну D, який поєднувався з надмірною масою тіла та ожирінням при ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л становив 58,70 (49,30-66,80) пг/мл, а у дітей з дефіцитом і референтними значеннями ТГ – 53,40 (42,60-62,50) пг/мл ($p=0,023$). Кількісні показники ПТГ при ХСЛПВЩ більше 1,03 ммоль/л становили 50,05 (42,30-58,72) пг/мл, а при ХСЛПВЩ менше 1,03 ммоль/л 60,80 (47,17-64,72) пг/мл ($p=0,006$). При гіперглікемії показники ПТГ становили 57,65 (42,75-63,32) пг/мл порівняно з ПТГ при нормоглікемії – 54,85 (45,62-63,47) пг/мл ($p=0,986$), при інсулінорезистентності

– 57,40 (45,05-63,70) пг/мл порівняно з відсутністю інсулінорезистентності – 50,60 (42,70-59,20) пг/мл ($p=0,174$).

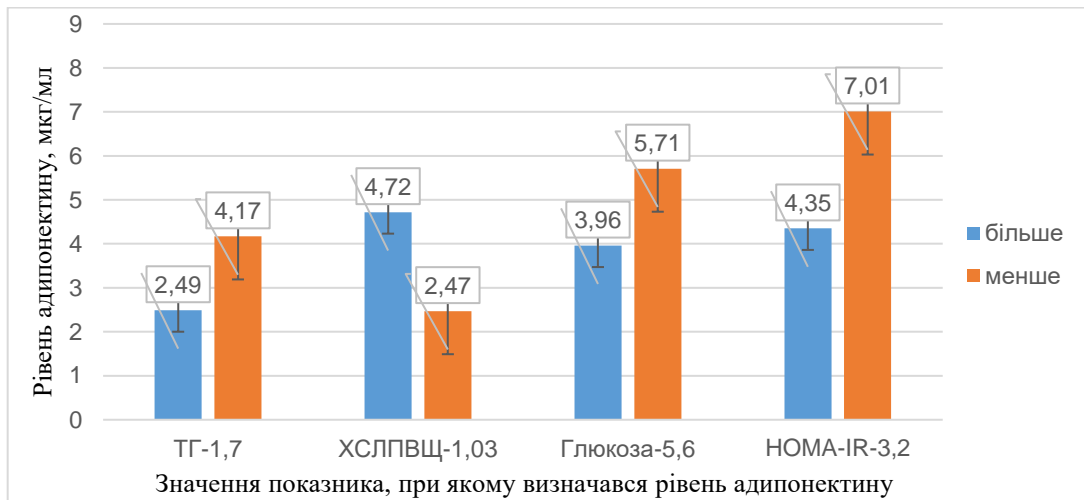


Рисунок 4.6 – Рівень адипонектину у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням, що поєднувалися з дефіцитом вітаміну D залежно від показників ліпідного та вуглеводного обмінів

Для встановлення взаємозалежностей рівня лептину та адипонектину з основними показниками ліпідного та вуглеводного обміну проведено кореляційний аналіз (табл. 4.20). Встановлено, що лептин має достовірний прямий сильний кореляційний зв'язок з рівнем інсуліну, індексом НОМА-ІR, середньої сили з ТГ, слабкий кореляційний зв'язок з ХС-не-ЛПВЩ і ХСЛПНЩ. Зворотний достовірний кореляційний зв'язок встановлено між лептином та ХСЛПВЩ ($r=-0,631$; $p=0,000$).

Адипонектин взаємопов'язаний достовірним від'ємним сильним кореляційним зв'язком з інсуліном, НОМА-ІR, середньої сили достовірним від'ємним кореляційним зв'язком з ТГ, ХС-не-ЛПВЩ, та слабким ХСЛПНЩ. Між адипонектином та ХСЛПВЩ встановлено середньої сили прямий достовірний кореляційний зв'язок.

Таким чином, при надмірній масі тіла та ожирінні визначаються значні зміни в обміні адипоцитокінів та паратгормону, які залежать від параметрів, що характеризують стан метаболічного обміну та забезпеченості вітаміном D.

Таблиця 4.20 – Кореляційний аналіз між рівнем лептину й адипонектину з метаболічними параметрами у дітей із надмірною масою тіла та ожирінням (кореляція за Спірменом)

Параметри	Лептин, нг/мл		Адипонектин, мкг/мл	
	Коефіцієнт кореляції	p	Коефіцієнт кореляції	p
ЗХС, ммоль/л	0,072	0,404	-0,127	0,143
ХСЛПВЩ, ммоль/л	-0,631	0,000	0,587	0,000
ХСЛПНЩ, ммоль/л	0,189	0,028	-0,244	0,004
ТГ, ммоль/л	0,384	0,000	-0,359	0,000
ХС-не-ЛПВЩ, ммоль/л	0,261	0,002	-0,306	0,000
Глюкоза крові, ммоль/л	-0,016	0,856	-0,022	0,800
Інсулін, мкОд/мл	0,788	0,000	-0,755	0,000
НОМА-IR, ум.од.	0,743	0,000	-0,719	0,000

4.4 Функціональний стан автономної нервової системи у підлітків залежно від ІМТ та вітамін D статусу

Для встановлення функціонального стану автономної нервової системи та його взаємозв'язку з кардіометаболічними факторами ризику у дітей підліткового віку з надмірною масою тіла та ожирінням залежно від вітамін D статусу проведено визначення варіабельності серцевого ритму. На основі проведених визначень варіабельності серцевого ритму здійснено аналіз показників часових та спектральних характеристик.

Аналізуючи часові показники ВСР у фоновому режимі встановлено, що зі збільшенням маси тіла збільшувалася частота серцевих скорочень, яка у

підлітків з ожирінням на 9,4 % достовірно ($p=0,042$) переважала таку у дітей з нормальною масою тіла (табл. 4.21).

Таблиця 4.21 – Характеристика часових показників ВСР у підлітків залежно від ІМТ у фоновому записі, Ме (25-75)

Досліджувані групи дітей	Часові показники ВСР				
	HR, уд./хв	mRR, мс	SDNN, мс	RMSSD, мс	pNN50, %
Контрольна група, n=60 (1 група)	75,0 (70,0-83,0)	802,0 (747,1-872,0)	56,7 (41,2-66,4)	51,3 (38,4-66,8)	29,7 (15,4-38,2)
Надмірна маса тіла, n=60 (2 група)	80,0 (75,0-86,0)	750,0 (691,0-804,0)	46,0 (39,0-53,0)	43,0 (22,0-48,0)	17,5 (8,0-33,0)
Ожиріння n=76 (3 група)	82,0 (73,0-92,0)	692,0 (527,0-731,0)	42,0 (36,0-59,0)	29,0 (22,0-48,0)	11,0 (4,0-34,0)
Рівень достовірності	$p_{1,2}=0,298$ $p_{1,3}=0,042$	$p_{1,2}=0,076$ $p_{1,3}=0,001$	$p_{1,2}=0,164$ $p_{1,3}=0,045$	$p_{1,2}=0,041$ $p_{1,3}=0,012$	$p_{1,2}=0,023$ $p_{1,3}=0,001$

Разом зі збільшенням частоти серцевих скорочень визначалося вкорочення R-R інтервалів, що було особливо вираженим при ожирінні ($p=0,001$). При цьому показник SDNN у підлітків з ожирінням був менше контролю в 1,3 рази ($p=0,045$).

Достовірне зниження мало місце і показника RMSSD у дітей з надмірною масою тіла ($p=0,041$) та ожирінням ($p=0,012$), а показник pNN50% у другій групі зменшувався в 1,7 рази ($p=0,023$), а у третій групі у 2,7 рази ($p=0,001$).

Спектральним аналізом ВСР у дітей підліткового віку залежно від ІМТ виявлено, що у підлітків з ІМТ від 85 до 97 перцентилю сумарний рівень активності регуляторних систем знижений порівняно з дітьми із ІМТ від 15 до

85 перцентилю на 39,5 %, а у підлітків з ІМТ більше 97 перцентилю – на 64,0 % ($p=0,034$) (табл. 4.22).

Таблиця 4.22 – Характеристика спектральних показників ВСР у підлітків залежно від ІМТ у фоновому записі, Ме (25-75)

Спектральні показники ВСР	Досліджувані групи дітей			Показник достовірності
	Нормальна маса тіла n= 60 (1 група)	Надмірна маса тіла n=60 (2 група)	Ожиріння n= 76 (3 група)	
TP, mc^2	3457,6 (1901,0-4947,4)	2478,0 (1549,0-3047,0)	2109,0 (1169,0-5321,0)	$p_{1,2}=0,126$ $p_{1,3}=0,034$
VLF, mc^2	975,2 (524,0-1236,0)	729,0 (517,0-1042,0)	775,5 (437,0-962,0)	$p_{1,2}=0,521$ $p_{1,3}=0,465$
LF, mc^2	1094,0 (517,2-1724,8)	862,0 (579,0-1358,0)	759,0 (329,0-890,0)	$p_{1,2}=0,328$ $p_{1,3}=0,153$
HF, mc^2	1158,0 (835,6-2016,0)	645,0 (471,0-944,0)	451,0 (293,5-707,0)	$p_{1,2}=0,015$ $p_{1,3}=0,001$
LF norm, %	5,5 (39,7-62,4)	57,0 (43,0-68,0)	62,0 (45,4-82,5)	$p_{1,2}=0,298$ $p_{1,3}=0,050$
HF norm, %	49,5 (36,2-61,0)	42,0 (37,0-59,0)	37,0 (19,0-53,4)	$p_{1,2}=0,283$ $p_{1,3}=0,026$
LF/HF	0,96 (0,64-1,62)	1,33 (0,79-1,98)	1,72 (0,91-2,29)	$p_{1,2}=0,130$ $p_{1,3}=0,017$
LF, %	33,4 (26,0-41,8)	37,0 (27,3-48,5)	39,0 (32,0-51,0)	$p_{1,2}=0,208$ $p_{1,3}=0,081$
HF, %	34,0 (28,0-44,6)	29,0 (23,5-37,0)	22,5 (17,0-35,0)	$p_{1,2}=0,116$ $p_{1,3}=0,039$

Зменшення загального спектра активності ВСР відбувалося в основному за рахунок зменшення потужності високочастотних та менше низькочастотних компонентів. Показники потужності низькочастотних хвиль LF були меншими у другій групі на 27,0% ($p=0,328$), а у третій групі – на 44,2% ($p=0,153$).

Показники високочастотних коливань HF зменшувалися відповідно в 1,7 разів ($p=0,015$) у другій групі, та в 2,5 рази ($p=0,001$) у третій групі. У структурі загальної потужності спектру із збільшенням ІМТ зростала потужність хвиль дуже низької частоти та їхня питома частка, що засвідчувало збільшення надсегментарної активності та централізації регулювання кровообігу. Питома частка низькочастотних компонентів LF у загальному спектрі зростала у підлітків з надмірною масою тіла на 10,8 % ($p=0,208$), а при ожирінні на 16,8 % ($p=0,081$). Потужність спектру високочастотного компоненту навпаки зменшувалася, і у підлітків з ожирінням становила 22,5 (17,0-35,0) %, що у 1,51 рази було меншим від таких у дітей з нормальною масою тіла ($p=0,039$). Із збільшенням індексу маси тіла визначалися явища переходу від парасимпатичного та ейтонічного стану активності автономної нервової системи до вираженого симпатотонічного типу. Свідченням даних змін стали показники відношення LF/HF, які зростали від 0,96 (0,64-1,62) у першій групі до 1,72 (0,91-2,29) у третій групі підлітків.

Шляхом аналізу часових та спектральних характеристик ритмограм встановлено, що у 32 (53,30 %) підлітків з нормальною масою тіла визначався парасимпатичний тип функціонального стану автономної нервової системи, у 19 (31,7 %) ейтонічний, а у 9 (15 %) симпатотонічний варіант АНС.

Серед 60 підлітків з надмірною масою тіла ваготонічний варіант функціонування АНС встановлено у 11 (18,4 %), ейтонічний тип – у 23 (38,3 %) а переважання симпатичного – у 26 (43,3 %). Такі дані вказують на те, що збільшення ІМТ призводить до розвитку тенденцій зсуву спектру в сторону переважання низькочастотних коливань, які можуть змінювати напруженість тону артеріальних міоцитів, таким чином викликаючи негативні явища. Частота прояву ваготонічного типу АНС у підлітків з ожирінням визначалася у 4 (5,2 %) випадках, ейтонічного у 16 (21,1 %) осіб та у 56 (73,7 %) осіб симпатотонічного. При цьому у підлітків з ожирінням частота зменшення парасимпатичних та зростання симпатичних впливів мали високий рівень вірогідності ($p<0,001$) порівняно з контрольною групою підлітків з нормальною масою тіла.

У зв'язку з наявними виразними змінами часових та спектральних показників ВСР при зміні ІМТ наступним етапом дослідження було визначити функціональний стан автономної нервової системи у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням при дефіциті, недостатності та достатньому забезпеченні вітаміном D (табл. 4.23).

Таблиця 4.23 – Характеристика часових показників ВСР у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням залежно від забезпеченості вітаміном D у фоновому записі, Me (25-75)

Досліджувані групи дітей	Часові показники ВСР				
	HR, уд./хв	mRR, мс	SDNN, мс	RMSSD, мс	pNN50, %
Контрольна група n=60, (1 група)	75,0 (70,0-83,0)	802,0 (747,1-872,0)	56,7 (41,2-66,4)	51,3 (38,4-66,8)	29,7 (15,4-38,2)
25(OH)D ≥ 30 нг/мл n=7, (2 група)	81,0 (74,0-88,0)	741,0 (671,0-813,0)	49,2 (37,0-58,0)	46,0 (36,4-57,2)	18,2 (14,4-30,0)
25(OH)D 20-29 нг/мл, n=28, (3 група)	84,0 (76,2-90,0)	679,0 (620,4-763,0)	42,0 (34,5-51,0)	31,8 (22,0-42,0)	12,5 (4,5-33,0)
25(OH)D < 20 нг/мл, n=101, (4 група)	86,0 (78,0-93,4)	657,0 (463,0-684,2)	37,5 (28,0-60,0)	23,0 (19,0-28,0)	8,0 (1,0-48,0)
Рівень достовірності	p _{1,2} =0,128 p _{1,3} =0,062 p _{1,4} =0,023 p _{2,3} =0,204 p _{2,4} =0,132	p _{1,2} =0,307 p _{1,3} =0,073 p _{1,4} =0,048 p _{2,3} =0,349 p _{2,4} =0,235	p _{1,2} =0,182 p _{1,3} =0,038 p _{1,4} =0,011 p _{2,3} =0,176 p _{2,4} =0,024	p _{1,2} =0,117 p _{1,3} =0,028 p _{1,4} =0,003 p _{2,3} =0,032 p _{2,4} =0,005	p _{1,2} =0,022 p _{1,3} =0,001 p _{1,4} =0,000 p _{2,3} =0,041 p _{2,4} =0,001

Отримані часові показники ВСР у підлітків при надмірній масі тіла та ожирінні засвідчували, що зменшення в сироватці крові рівня 25(OH)D супроводжується пригніченням парасимпатичної активності АНС. Так, HR при дефіциті вітаміну D збільшувалася на 6,17 % порівняно з групою при його

достатньому забезпеченні та на 14,6 % порівняно з контролем ($p=0,023$). Середнє значення кардіоінтервалів R-R порівняно з контролем у групі з недостатністю вітаміну D зменшувалося на 18,1 % ($p=0,073$), а при дефіциті вітаміну D – на 22,1 % ($p=0,048$). Одночасно, при недостатності вітаміну D показник SDNN знижувався на 35,0 % ($p=0,038$), а при дефіциті – на 51,2 % ($p=0,011$). Показники, що характеризують активність парасимпатичного відділу АНС RMSSD і pNN50 як при недостатності, так і при дефіциті були достовірно меншими контролю та показників групи з достатнім рівнем забезпечення вітаміну D.

Зміна активності автономної нервової системи у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням залежно від забезпеченості вітаміном D визначалася також при аналізі спектральних показників ВСР. При цьому встановлено, що при недостатньому рівні вітаміну D загальна потужність спектру TP зменшувалася порівняно з контролем на 56,9 % ($p=0,048$), а при дефіциті – на 69,5 % ($p=0,001$) (табл. 4.24). Достовірною також визначалася різниця між показниками TP 2 і 4 груп. Зменшення загальної потужності відбувалося, в основному, внаслідок зниження потужності високочастотних коливань. Параметри HF у 3 групі порівняно з контролем були меншими в 2,3 рази ($p=0,002$), а 4 групи – в 2,58 рази ($p=0,001$). Величина параметра HF 3 групи була в 1,53 рази меншою порівняно з другою групою ($p=0,016$), а в 4 групі, з дефіцитом вітаміну D, в 1,71 рази ($p=0,008$). Зміна показника відношень LF/HF відбувалася в основному внаслідок зменшення потужності високочастотного спектру HF. При цьому відношення LF/HF, порівняно з контролем, у 2 групі збільшувалося в 1,36 рази, в 3 групі – в 1,67 разів ($p=0,029$), а в 4 – в 2,11 разів ($p=0,004$).

Таким чином, у підлітків з надмірною масою тіла й ожирінням при недостатності та дефіциті вітаміну D посилюються симпатотонічні впливи, які можуть негативно впливати на стан функціонування серцево-судинної діяльності та кровообігу загалом, і доповнювати негативні кардіометаболічні ефекти.

Таблиця 4.24 – Характеристика спектральних показників ВСР у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням залежно від забезпеченості вітаміном D у фоновому записі, Me (25-75)

Спектральні показники ВСР	Контрольна група n=60 (1 група)	Досліджувані групи дітей			Показник достовірності
		25(OH)D ≥ 30 нг/мл n=7 (2 група)	25(OH)D 20-29 нг/мл n=28 (3 група)	25(OH)D < 20 нг/мл n=101 (4 група)	
1	2	3	4	5	6
TP, мс ²	3457,6 (1901,0-4947,4)	2734,0 (1853,0-3724,0)	2203,5 (1070,0-3959,0)	2039,0 (1325,5-4440,5)	p _{1,2} =0,116 p _{1,3} =0,048 p _{1,4} =0,001 p _{2,3} =0,082 p _{2,4} =0,009
VLF, мс ²	975,2 (524,0-1236,0)	946,0 (637,0-1316,0)	812,6 (474,0-1281,0)	732,0 (357,0-1148,0)	p _{1,2} =0,587 p _{1,3} =0,335 p _{1,4} =0,128 p _{2,3} =0,381 p _{2,4} =0,190
LF, мс ²	1094,0 (517,2-1724,8)	1042,0 (732,0-1804,0)	791,0 (433,0-1595,0)	779,0 (456,0-1382,0)	p _{1,2} =0,674 p _{1,3} =0,053 p _{1,4} =0,031 p _{2,3} =0,069 p _{2,4} =0,047
HF, мс ²	1158,0 (835,6-2016,0)	769,0 (638,5-861,0)	502,0 (369,4-716,0)	448,0 (356,0-798,0)	p _{1,2} =0,039 p _{1,3} =0,002 p _{1,4} =0,001 p _{2,3} =0,016 p _{2,4} =0,008
LF norm, %	50,5 (39,7-62,4)	57,5 (46,0-71,0)	60,4 (42,0-77,0)	65,7 (39,0-80,0)	p _{1,2} =0,262 p _{1,3} =0,185 p _{1,4} =0,046 p _{2,3} =0,744 p _{2,4} =0,233

Продовження таблиці 4.24

1	2	3	4	5	6
HF norm, %	49,5 (36,2-61,0)	44,5 (34,0-53,0)	41,6 (23,0—51,0)	34,3 (16,0-55,0)	$p_{1,2}=0,187$ $p_{1,3}=0,063$ $p_{1,4}=0,010$ $p_{2,3}=0,240$ $p_{2,4}=0,029$
LF/HF	0,96 (0,64-1,62)	1,31 (1,14-1,56)	1,66 (0,87-2,31)	2,03 (1,06-2,59)	$p_{1,2}=0,302$ $p_{1,3}=0,029$ $p_{1,4}=0,004$ $p_{2,3}=0,461$ $p_{2,4}=0,038$
LF, %	33,4 (26,0-41,8)	37,5 (29,0-46,0)	36,0 (25,4-47,0)	37,2 (28,0-46,0)	$p_{1,2}=0,436$ $p_{1,3}=0,405$ $p_{1,4}=0,311$ $p_{1,2}=0,675$ $p_{1,3}=0,783$
HF, %	34,0 (28,0-44,6)	28,7 (23,0-32,5)	22,0 (18,0-35,0)	19,1 (12,4-28,0)	$p_{1,2}=0,174$ $p_{1,3}=0,048$ $p_{1,4}=0,012$ $p_{1,2}=0,254$ $p_{1,3}=0,035$

Для встановлення резервних механізмів відновлення вегетативної регуляції та її реакції при різному забезпеченні вітаміну D у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням додатково проведено дослідження ВСР з використанням проби з глибоким керованим диханням.

За результатами проведених досліджень встановлено, що стимуляція парасимпатичного відділу АНС характеризувалася зростанням показника SDNN при нормальному забезпеченні вітаміном D від 49,2 (37,0-58,0) мс до 54,5 (46,0-58,0) мс, при недостатності вітаміну D від 42,0 (34,5-51,0) мс до 51,0 (38,0-64,0) мс, при дефіциті вітаміну D від 37,5 (28,0-60,0) мс до 43,0 (34,0-62,0) мс (див. табл 4.22, 4.24). При проведенні дихальної проби показник RMSSD у 2 групі збільшувався на 14,2 %, у 3 групі – на 47,8 % та у групі з дефіцитом вітаміну D – на 8,7 % порівняно з фоновим записом. Водночас,

спостерігалось і зростання параметрів показника рNN50, параметри якого свідчили про реакцію парасимпатичної регуляції. У групі підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням при нормальному забезпеченні вітаміном D величини показника рNN50 збільшувалися у 1,89 рази, при недостатності вітаміну D в 1,72 рази, а при дефіциті вітаміну D даний показник збільшувався лише у 1,50 рази. Одночасно визначалася велика різниця між показниками, що характеризують парасимпатичну активність автономної нервової системи у групі з керованим диханням. При цьому у режимі проби з глибоким керованим диханням різниця величини показника RMSSD між 2 і 3 групою становила 11,7 % ($p=0,231$), а між 2 і 4 групою в 2,10 рази ($p=0,005$) (табл. 4.25). Показник рNN50 мав ще більш виражену різницю і у 3 групі, з недостатнім забезпеченням вітаміну D, був в 1,61 рази меншим від першої групи ($p=0,043$), а при дефіциті – в 2,88 рази ($p=0,001$).

Використання проби з керованим глибоким диханням змінювало також і спектральні характеристики ВСР. Стимуляція парасимпатичних відділів сприяла збільшенню загальної потужності спектра у всіх групах дослідження. Причому, у 2 групі з достатнім рівнем забезпеченості вітаміну D порівняно з фоновим режимом запису ВСР параметри спектра зростали на 14,8 % ($p=0,244$), у 3 групі – на 29,7 % ($p=0,083$), а у 4 групі – на 22,1 % ($p=0,168$) (див. табл. 4.24; 4.26). Визначалася деяка тенденція до вирівнювання величини спектра у 2 та 3 групах дітей, а величина спектра у 4 групі при використанні проби з керованим диханням була меншою від 2 в 1,26 рази ($p=0,173$) та від контролю в 1,39 рази ($p=0,047$). Реакцію автономної нервової системи на стимуляцію парасимпатичного компонента та резервні можливості ВСР у підлітків з різним рівнем забезпеченості вітаміну D визначали за допомогою аналізу високочастотних, низькочастотних та дуже низькочастотних складових спектра. При цьому у всіх трьох дослідних групах був високий рівень дуже низькочастотних коливань, що засвідчувало надсегментарні реакції на проведену пробу з керованим диханням.

Таблиця 4.25 – Характеристика часових показників ВСР у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням, поєднаним з недостатністю та дефіцитом вітаміну D у пробі з керованим глибоким диханням, Me (25-75)

Досліджувані групи дітей	Часові показники ВСР				
	HR, уд./хв	mRR, мс	SDNN, мс	RMSSD, мс	pNN50, %
Контрольна група n=60 (1 група)	75,0 (70,0-83,0)	802,0 (747,1-872,0)	56,7 (41,2-66,4)	51,3 (38,4-66,8)	29,7 (15,4-38,2)
25(OH)D ≥ 30 нг/мл n = 7 (2 група)	81,0 (73,0-85,0)	769,0 (701,0-827,0)	54,5 (44,0-61,0)	52,5 (46,0-58,0)	34,5 (24,0-37,0)
25(OH)D 20-29 нг/мл n = 28 (3 група)	83,0 (77,0-92,0)	730,0 (654,0-769,0)	51,0 (38,0-64,0)	47,0 (36,5-55,0)	21,5 (10,0-36,0)
25(OH)D < 20 нг/мл n = 101 (4 група)	82,0 (74,0-98,0)	681,0 (612,0-739,0)	43,0 (34,0-62,0)	25,0 (19,0-37,0)	12,0 (3,0-38,0)
Рівень достовірності	p _{1,2} =0,189 p _{1,3} =0,096 p _{1,4} =0,103 p _{2,3} =0,474 p _{2,4} =0,605	p _{1,2} =0,407 p _{1,3} =0,258 p _{1,4} =0,082 p _{2,3} =0,463 p _{2,4} =0,178	p _{1,2} =0,441 p _{1,3} =0,302 p _{1,4} =0,150 p _{2,3} =0,304 p _{2,4} =0,427	p _{1,2} =0,683 p _{1,3} =0,260 p _{1,4} =0,003 p _{2,3} =0,231 p _{2,4} =0,005	p _{1,2} =0,105 p _{1,3} =0,069 p _{1,4} =0,014 p _{2,3} =0,043 p _{2,4} =0,001

У другій групі з достатнім рівнем забезпеченості вітаміном D спостерігався перехід симпатотонічного типу у ейтонічний, при якому показник відношення LF/HF становив 0,91 (0,74-1,10), питома частка високочастотних коливань HF порівняно з фоновим записом (табл. 4.24, 4.26) зростала на 19,1 %, а частка LF зменшувалася на 22,3 %. У 3 групі з недостатністю та 4 групі з дефіцитом вітаміну D навпаки реакція на стимуляцію парасимпатичних відділів АНС проявлялася зростанням

потужності спектру низькочастотних коливань LF відповідно на 19,6 % і 14,7 % при збільшенні потужності спектру високочастотних коливань HF на 63,9 % та 38,1 %.

Таблиця 4.26 – Характеристика спектральних показників ВСР у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням, поєднаним з недостатністю та дефіцитом вітаміну D в пробі з керованим глибоким диханням, Me (25-75)

Спектральні показники ВСР	Контрольна група n=60 (1 група)	Досліджувані групи дітей			Показник достовірності
		25(OH)D ≥ 30 нг/мл n=7 (2 група)	25(OH)D 20-29 нг/мл n=28 (3 група)	25(OH)D < 20 нг/мл n=101 (4 група)	
1	2	3	4	5	6
TP, мс ²	3457,6 (1901,0-4947,4)	3139,0 (2457,0-3722,0)	2857,0 (1578,0-3693,0)	2489,0 (1754,0-3921,0)	p _{1,2} =0,297 p _{1,3} =0,102 p _{1,4} =0,047 p _{2,3} =0,351 p _{2,4} =0,173
VLF, мс ²	975,2 (524,0-1236,0)	1192,0 (849,0-1401,0)	958,0 (724,5-1169,0)	862,0 (655,0-1010,0)	p _{1,2} =0,508 p _{1,3} =0,742 p _{1,4} =0,563 p _{2,3} =0,521 p _{2,4} =0,465
LF, мс ²	1094,0 (517,2-1724,8)	928,0 (719,0-1203,0)	946,0 (701,0-1288,0)	894,0 (546,0-1201,0)	p _{1,2} =0,781 p _{1,3} =0,803 p _{1,4} =0,625 p _{2,3} =0,819 p _{2,4} =0,631
HF, мс ²	1158,0 (835,6-2016,0)	1041,0 (837,0-1224,0)	823,0 (629,0-1004,0)	619,0 (437,0-902,0)	p _{1,2} =0,514 p _{1,3} =0,201 p _{1,4} =0,004 p _{2,3} =0,267 p _{2,4} =0,011

Продовження таблиці 4.26

1	2	3	4	5	6
LF norm, %	50,5 (39,7- 62,4)	47,0 (44,0- 52,0)	53,0 (49,0- 64,0)	57,0 (49,0- 65,0)	$p_{1,2}=0,324$ $p_{1,3}=0,297$ $p_{1,4}=0,063$ $p_{2,3}=0,205$ $p_{2,4}=0,049$
HF norm, %	49,5 (36,2- 61,0)	53,0 (46,0- 59,0)	47,0 (41,0- 55,0)	43,0 (34,0- 58,0)	$p_{1,2}=0,243$ $p_{1,3}=0,421$ $p_{1,4}=0,048$ $p_{2,3}=0,117$ $p_{2,4}=0,042$
LF/HF	0,96 (0,64- 1,62)	0,91 (0,74- 1,10)	1,23 (0,92- 1,50)	1,51 (1,04- 1,86)	$p_{1,2}=0,327$ $p_{1,3}=0,159$ $p_{1,4}=0,034$ $p_{2,3}=0,163$ $p_{2,4}=0,019$
LF, %	33,4 (26,0- 41,8)	30,0 (25,0- 36,5)	35,2 (28,0- 42,0)	37,0 (29,0- 43,0)	$p_{1,2}=0,204$ $p_{1,3}=0,419$ $p_{1,4}=0,107$ $p_{2,3}=0,152$ $p_{2,4}=0,104$
HF, %	34,0 (28,0- 44,6)	33,0 (26,4- 37,2)	29,8 (22,4- 37,6)	25,0 (19,0- 34,0)	$p_{1,2}=0,611$ $p_{1,3}=0,075$ $p_{1,4}=0,012$ $p_{2,3}=0,136$ $p_{2,4}=0,028$

Показник відношення LF/HF у 3 групі переважав такий же показник відношень у 2 групі в 1,35 разів та групи контролю в 1,28 рази ($p=0,159$) і становив 1,23 (0,92-1,50), а в 4 групі в 1,66 рази ($p=0,019$) і становив 1,51 (1,04-1,86). Обидва показники засвідчували переважання в цих групах симпатотонічних впливів на ВСР.

Таким чином, на основі аналізу отриманих результатів визначення варіабельності серцевого ритму із застосуванням проби з глибоким керованим диханням у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням встановлено

існуючі залежності реакцій симпатичного та парасимпатичного відділів автономної нервової системи від рівня забезпеченості вітаміном D.

При достатньому рівні забезпечення вітаміном D у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням визначалася нормальна реакція автономної нервової системи, яка полягала в переході від переважання симпатичної активності до парасимпатичної активності ($LF/HF=0,91(0,74-1,10)$). При недостатньому забезпеченні та дефіциті вітаміну D визначалася понижена реакція автономної нервової системи, яка проявлялася збереженням переваги активності симпатичного відділу АНС, і була більш вираженою у підлітків з дефіцитом вітаміну D.

Отже, отримані дані засвідчують, що підтримання вегетативного балансу регуляторними системами організму залежать від рівня забезпеченості вітаміном D.

Таким чином, при надмірній масі тіла та ожирінні розвивалося достовірне збільшення проатерогенних і зменшення антиатерогенних ліпідів, підвищувався в крові рівень глюкози, лептину, паратгормону, зменшувався рівень адипонектину, змінювалася варіабельність серцевого ритму внаслідок зниження потужності парасимпатичного спектру та переважанням симпатотонії. Показник відносного ризику розвитку метаболічних порушень при ожирінні за рівнем ХСЛПВЩ становив $RR=9,73$ (95 % ДІ 3,15-30,04), ХСЛПНЩ – $RR=2,01$ (95 % ДІ 1,22-3,27), ТГ – $RR=8,29$ (95 % ДІ 2,02-33,96), базальної глюкози – $RR=5,26$ (95 % ДІ 1,64-16,87). Рівень 25(OH)D в сироватці крові як основний маркер забезпеченості організму вітаміном D достовірно корелював із ЗХС, ХСЛПНЩ, ХС-не-ЛПВЩ, ІА, рівнем інсуліну, лептину, адипонектину, паратгормону. У дітей із надмірною масою тіла та ожирінням в поєднанні з дефіцитом вітаміну D визначалися достовірно більшими показники лептину та меншими адипонектину при підвищеному рівні тригліцеридів, гіпоальфапротеїнемії, інсулінорезистентності. Водночас, спостерігались вищі показники паратгормону при рівні тригліцеридів більше 1,7 ммоль/л та при гіпоальфапротеїнемії. У підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням і

дефіцитом вітаміну D мало місце виснаження регуляторних систем варіабельності серцевого ритму та встановлення стійкої симпатотонії, що підтвержувалося показником відношення потужності низькочастотних коливань до високочастотних при проведенні проби з глибоким керованим диханням, який становив 1,51 (1,04-1,86) і був достовірно більшим даних контролю ($p=0,034$) та в осіб з достатнім забезпеченням вітаміну D ($p=0,019$).

Результати розділу опубліковані у наукових працях автора [232–237].

РОЗДІЛ 5

ДІАГНОСТИКА ТА ПРОГНОЗУВАННЯ КАРДІОМЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ВІТАМІН D СТАТУСУ У ДІТЕЙ ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ

5.1 Діагностика кардіометаболічних порушень та їх зв'язок із забезпеченістю вітаміном D у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням

Своєчасна діагностика кардіометаболічних порушень та дефіциту вітаміну D у підлітковому віці належать до ранніх методів попередження розвитку у дорослому віці глибоких метаболічних порушень та пов'язаних з ними захворювань [176].

За результатами проведених нами комплексних досліджень встановлено, що кардіометаболічні ризики у дітей підліткового періоду мають безпосередні зв'язки із забезпеченістю підлітків вітаміном D. З іншого боку чинники, які взаємозв'язані з недостатністю та дефіцитом вітаміну D, відносяться до критеріїв визначення метаболічного синдрому [30].

Для розробки діагностичної програми розвитку кардіометаболічних порушень при дефіциті вітаміну D у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням проаналізовано особливості змін чинників, які формують метаболічний синдром та дефіцит вітаміну D.

Для цього проведено аналіз результатів епідеміологічних, клініко-анамнестичних та лабораторних досліджень.

Серед 76 обстежених підлітків з ожирінням у 59 встановлено дефіцит вітаміну D, а серед 60 дітей з надмірною масою тіла – у 42. Загалом, поміж дітей основної групи у 101 підлітка діагностовано дефіцит вітаміну D. У інших 14 дітей з ожирінням та 14 з надлишковою масою тіла встановлено недостатність вітаміну D.

Частота рівня ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, як одного з критеріїв

кардіометаболічного ризику, виявлено у 19 (32,2 %) підлітків з дефіцитом вітаміну D та ожирінням, та у 8 (19,1 %) дітей з надмірною масою тіла та дефіцитом вітаміну D, ($p=0,141$). Загалом, у основній досліджуваній групі підлітків з ожирінням і надмірною масою тіла, що поєднувалися з дефіцитом вітаміну D, частота гіпертригліцеридемії становила 27 (26,73 %) випадків.

При недостатності вітаміну D, при рівні 25(OH)D у сироватці крові від 20 нг/мл до 29 нг/мл, та ожирінні гіпертригліцеридемія спостерігалася у 2 (14,3 %) випадках, що було в 2,25 рази менше порівняно з дітьми даної групи з дефіцитом вітаміну D. При недостатності вітаміну D та надмірній масі тіла гіпертригліцеридемія спостерігалася у 2 (14,3%) випадках, що було в 1,3 рази менше порівняно з дефіцитом вітаміну D. Таким чином, гіпертригліцеридемія у підлітків, як критерій метаболічного синдрому, найчастіше проявлялася при поєднанні дефіциту вітаміну D та ожиріння.

Частота прояву гіпоальфаліпопротеїнемії при рівні ХСЛПВЩ у підлітків 12-16 років менше 1,03 ммоль/л, або у підлітків 16 років і старше менше 1,03 ммоль/л у хлопчиків та 1,29 ммоль/л у дівчаток, становила у дітей з дефіцитом вітаміну D та ожирінням 34 (57,62 %) випадки, а при надмірній масі тіла та дефіциті вітаміну D – 15 (35,71 %). Загалом, серед підлітків з ожирінням й надмірною масою тіла, що поєднується з дефіцитом вітаміну D, гіпоальфаліпопротеїнемія виявлена у 49 (48,5 %) випадках. При недостатності вітаміну D у групі дітей з ожирінням гіпоальфаліпопротеїнемію встановлено у 3 (21,4 %) осіб, а при надмірній масі тіла – у 2 (14,3 %).

Гіперглікемія за рівнем глюкози у крові $\geq 5,6$ ммоль/л визначалася у 33 підлітків зі 101 з дефіцитом вітаміну D, що поєднувався з ожирінням або надмірною масою тіла і становила 32,7 %. При цьому, при ожирінні та дефіциті вітаміну D гіперглікемія виявлялася у 17 (28,8 %) дітей, а при надмірній масі тіла – у 16 (38,1 %) дітей.

Підвищення рівня САТ ≥ 130 мм рт.ст., ДАТ ≥ 85 мм рт.ст. визначалося у підлітків з ожирінням та дефіцитом вітаміну D у 48 (81,3 %) осіб, а при дефіциті вітаміну D та надмірній масі тіла у 25 (59,5 %). Серед усіх 101 підлітка

з ожирінням і надмірною масою тіла та дефіцитом вітаміну D підвищення артеріального тиску визначалося у 73 (72,3 %) осіб.

Важливе значення у розвитку кардіометаболічних порушень належить збільшенню кількості вісцерального жиру, що може визначатися шляхом вимірювання окружності талії. Серед обстежених підлітків з дефіцитом вітаміну D у 76 (75,2 %), а при недостатності вітаміну D у 13 (46,4 %) дітей визначалося абдомінальне ожиріння.

За допомогою аналізу критеріїв серцево-судинних ризиків встановлено, що серед дітей з ожирінням і надмірною масою тіла та дефіцитом вітаміну D у 49 (48,5 %) випадках спостерігалось поєднання абдомінального ожиріння та двох або більше інших чинників, які входять до критеріїв діагностики метаболічного синдрому.

При цьому метаболічний синдром серед дітей з дефіцитом вітаміну D і ожирінням визначався у 38 (64,4 %) випадків, а серед дітей з надмірною масою тіла та ожирінням у 11 (26,2 %) осіб.

Окрім основних критеріїв серцево-судинних ризиків та метаболічного синдрому важливе значення у їх формуванні мають й інші чинники, які пов'язані з розвитком дефіциту вітаміну D. За отриманими результатами проведених досліджень встановлено, що до таких належать значення ХСЛПНЩ більше 3,33 ммоль/л, збільшення загальної кількості у крові проатерогенних ліпідів, показники індексу атерогенності більше 4, інсулінемія, інсулінорезистентність, гіперлептинемія, гіпоадипонектинемія, підвищення рівня ПТГ.

За результатами проведеного аналізу встановлено, що у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням, що поєднується з дефіцитом вітаміну D і метаболічним синдромом частота ХСЛПНЩ більше 3,33 ммоль/л діагностовано у 19 (38,7 %) випадках. При чому, у дітей даної категорії з метаболічним синдромом рівень ХСЛПНЩ крові становив 2,89 (2,20-3,29) ммоль/л, а без метаболічного синдрому – 2,51 (2,16-2,82) ммоль/л ($p < 0,05$).

Індекс атерогенності високого ризику (4 і більше) виявлено у 25 (24,7 %) підлітків з дефіцитом вітаміну D та надмірною масою тіла і ожирінням.

У дітей з надмірною масою тіла та ожирінням при поєднанні з дефіцитом вітаміну D та метаболічним синдромом рівень інсуліну становив 25,3 (17,3-29,5) мкОд/мл, а без метаболічного синдрому – 19,9 (16,3-23,2) мкОд/мл ($p=0,038$).

Серед представлених у попередніх розділах критеріїв, які взаємопов'язані з забезпеченістю вітаміном D та кардіометаболічними ризиками важливе місце відводиться інсулінорезистентності, рівень якої визначали за допомогою вираховування індексу НОМА. У підлітків основної досліджуваної групи з дефіцитом вітаміну D та метаболічним синдромом індекс НОМА становив 5,89 (4,12-6,68) ум.од., а без метаболічного синдрому – 4,64 (3,79-5,93) ум.од. ($p<0,05$).

Проведені нами дослідження встановили, що складові кардіометаболічних ризиків мають кореляційні взаємозв'язки з рівнем адипокінів та паратгормоном.

Порівняльною характеристикою основних та додаткових критеріїв кардіометаболічних ризиків при різних значеннях лептину крові встановлено, що при підвищеному рівні лептину має місце достовірне переважання окружності талії, гіпоальфаліпопротеїнемія, зростання індексу атерогенності ліпідів, гіперінсулінемія, інсулінорезистентність, артеріальна гіпертензія та виражене достовірне переважання симпатотонічного типу автономної нервової системи (табл. 5.1).

Дефіцит вітаміну D у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням супроводжувався гіпоадипонектинемією, яка визначалася у 62,3 % обстежених дітей. Порівнянням параметрів метаболічного обміну при нормоадипонектинемії та гіпоадипонектинемії встановлено, що у підлітків з рівнем адипонектину менше норми достовірно зростали показники окружності талії, інсуліну, індексу НОМА в 1,4 рази, внаслідок чого збільшувалася інсулінорезистентність, а також достовірно зростала потужність низькочастотного спектру хвиль ВСР, що вказувало на збільшення симпатичної активності (табл. 5.2).

Серед підлітків з дефіцитом вітаміну D і надмірною масою тіла та ожирінням у 20 (19,8 %) випадках визначався підвищеним рівень ПТГ, а у 81 (80,2 %) дитини рівень ПТГ в межах референсних значень.

Таблиця 5.1 – Порівняльна характеристика показників метаболічного обміну при різних рівнях лептину у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням і дефіцитом вітаміну D, Me (25-75)

Досліджувані параметри	Нормолептинемія n=11	Гіперлептинемія n=90	Рівень достовірності
ОТ, см	93,85 (85,00-105,00)	103,15 (92,00-112,00)	0,038
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,40 (1,02-1,55)	1,11 (0,93-1,27)	0,034
ХСЛПНЩ, ммоль/л	2,90 (2,03-3,65)	2,69 (2,20-3,18)	0,519
ТГ, ммоль/л	1,19 (0,79-1,40)	1,36 (1,05-1,70)	0,254
ІА, од.	2,29 (1,76-3,60)	3,15 (2,24-4,00)	0,011
Глюкоза, ммоль/л	5,27 (4,92-6,18)	5,35 (4,85-5,70)	0,206
Інсулін, мкОд/мл	13,90 (9,20-18,60)	23,84 (17,80-29,35)	0,005
НОМА-ІR, ум.од.	3,06 (2,12-5,17)	5,58 (4,11-6,79)	0,017
САТ, мм рт. ст.	140,00 (135,00-150,00)	130,00 (120,00-140,00)	0,050
ДАТ, мм рт. ст.	85,00 (80,00-90,00)	83,00 (80,00-90,00)	0,135
LF, мс ²	722,00 (477,75-1172,00)	1223,50 (406,00-1746,00)	0,029

Порівняльною характеристикою показників метаболічного обміну при різних рівнях ПТГ встановлено, що у дітей з підвищеним рівнем паратгормону достовірно більшими визначалися наступні параметри: окружність талії, рівень тригліцеридів, індекс атерогенності, рівень інсуліну, індекс НОМА, потужність низькочастотного спектру хвиль ВСР (табл. 5.3).

У дітей з метаболічним синдромом при дефіциті вітаміну D і надмірній масі тіла та ожирінні рівень лептину становив 36,57 (26,42-42,36) нг/мл, адипонектину 3,25 (1,94-4,25) мкг/мл, ПТГ 59,50 (51,38-67,24) пг/мл, а за умов

відсутності критеріїв метаболічного синдрому рівень лептину зменшувався до 24,52 (20,87-30,73) нг/мл ($p=0,016$), ПТГ до 51,76 (40,55-60,95) пг/мл ($p<0,05$), а рівень адипонектину збільшувався до 4,83 (3,45-5,64) мкг/мл ($p=0,014$).

Таблиця 5.2 – Порівняльна характеристика параметрів метаболічного обміну при різних рівнях адипонектину у підлітків основної досліджуваної групи з дефіцитом вітаміну D, Me (25-75)

Досліджувані параметри	Нормо-адипонектинемія n=38	Гіпо-адипонектинемія n=63	Рівень достовірності
ОТ, см	88,00 (81,50-100,00)	103,46 (92,00-112,00)	0,016
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,27 (1,05-1,41)	1,12 (0,93-1,28)	0,248
ХСЛПНЩ, ммоль/л	2,63 (1,04-3,26)	2,71 (2,20-3,22)	0,987
ТГ, ммоль/л	1,26 (1,03-1,47)	1,36 (1,04-1,70)	0,536
ІА, од.	2,24 (2,04-3,52)	2,97 (2,25-4,00)	0,290
Глюкоза, ммоль/л	5,27 (5,06-5,49)	5,39 (4,85-5,70)	0,570
Інсулін, мкОд/мл	16,40 (10,75-19,15)	23,90 (18,15-29,35)	0,002
НОМА-ІR, ум.од.	4,06 (2,57-4,71)	5,70 (4,09-6,83)	0,003
САТ, мм рт.ст.	140,00 (120,00-150,00)	130,00 (120,00-140,00)	0,571
ДАТ, мм рт.ст.	84,00 (80,00-95,00)	80,00 (75,00-90,00)	0,768
LF, мс ²	568,00 (493,00-876,00)	994,00 (512,00-1682,00)	0,024

Окремо нами шляхом клініко-анамнестичних та епідеміологічних досліджень встановлено додаткові чинники, які пов'язані з рівнем забезпеченості вітаміном D та можуть опосередковано впливати на розвиток кардіометаболічних порушень у підлітків з ожирінням та дефіцитом вітаміну D.

Таблиця 5.3 – Порівняльна характеристика показників метаболічного обміну при різних рівнях паратгормону у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням і дефіцитом вітаміну D, Me (25-75)

Досліджувані параметри	Рівень ПТГ в межах норми n=81	Рівень ПТГ підвищений n=20	Рівень достовірності
ОТ, см	99,00 (89,00-108,00)	113,00 (98,00-125,00)	0,002
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,14 (0,97-1,32)	0,99 (0,77-1,18)	0,163
ХСЛПНЩ, ммоль/л	2,66 (2,20-3,13)	2,77 (2,05-3,33)	0,715
ТГ, ммоль/л	1,21 (0,99-1,57)	1,61 (1,07-1,81)	0,017
ІА, од.	2,81 (2,22-3,68)	3,95 (2,26-4,47)	0,040
Глюкоза, ммоль/л	5,30 (4,90-5,70)	5,26 (4,80-5,80)	0,824
Інсулін, мкОд/мл	21,40 (16,10-27,50)	28,90 (24,30-34,65)	0,001
НОМА-ІR, ум.од.	5,05 (3,97-6,51)	6,79 (5,61-8,03)	0,001
САТ, мм рт.ст.	130,00 (120,00-140,00)	130,00 (120,00-142,50)	0,717
ДАТ, мм рт.ст.	83,00 (80,00-90,00)	80,00 (75,00-90,00)	0,896
LF, мс ²	626,00 (430,00-1233,00)	1173,00 (877,00-2461,00)	0,028

До таких чинників належить дохід на члена сім'ї, характер харчування, вживання молока, фізична активність, щоденно проведений час за комп'ютером або при перегляді телепередач, спадкова обтяженість за генетично детермінованими порушеннями обміну, мала або велика маса тіла при народженні, вживання добавок з вітаміном D (або риб'ячого жиру з вітаміном D).

За результатами проведеного комплексного аналізу чинників, які сприяють розвитку кардіометаболічних порушень при дефіциті вітаміну D розроблено алгоритм діагностики даних порушень у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням (рис. 5.1).



Рисунок 5.1 – Алгоритм діагностики кардіометаболічних порушень у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням в поєднанні з дефіцитом вітаміну D

5.2 Прогнозування розвитку кардіометаболічних порушень у підлітків з дефіцитом вітаміну D і надмірною масою тіла та ожирінням

За допомогою множинного регресійного логістичного аналізу нами виділено найбільш значущі показники, згідно яких можна провести прогностичний аналіз ризиків кардіометаболічних порушень при дефіциті вітаміну D у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням.

При цьому використовували рівняння логістичної функції:

$$P=1/(1+e^{-z}) \quad (5.1)$$

де: e – число Ейлера (константа і дорівнює $\approx 2,72$); $z = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n$

при значеннях у виразі: a_0 – константа; a_1, a_2, \dots, a_n – коефіцієнти регресії; x_1, x_2, \dots, x_n – незалежні змінні.

Для побудови моделі прогнозування серед встановлених предикторів спадкової обтяженості, чинників, які впливають на розвиток дефіциту вітаміну D, показників, які характеризують ліпідний, вуглеводний обмін, рівень у крові адипокінів та паратгормону, спектральних та часових характеристик варіабельності серцевого ритму відібрано ймовірні чинники розвитку кардіометаболічних ризиків. У групу незалежних предикторів включено якісні ознаки: фізична активність, характер харчування; кількісні ознаки: ІМТ, рівень 25(OH)D, САТ, ДАТ, ОТ, ОС, ХСЛПВЩ, ХСЛПНЩ, ТГ, ІА, глюкоза крові натще, рівень базального інсуліну, НОМА-ІR, рівень лептину, адипонектину, ПТГ; спектральні характеристики ВСР: VLF, LF, HF.

За результатами виконання покрокової логістичної регресії зі зворотнім включенням отримано математичну модель прогнозування кардіометаболічних ризиків, яка включає представлені у табл. 5.4 значення розрахованих коефіцієнтів регресії, а також експонент коефіцієнтів логістичної регресії, які відображають для кожного включеного в аналіз предиктора відношення шансів.

За результатами проведеного регресійного логістичного аналізу, для прогнозування розвитку метаболічних порушень в рівняння ($P=1/(1+e^{-z})$) включаються коефіцієнти регресії тих предикторів, які мали достовірний вплив

на формування кардіометаболічних порушень: ІМТ, рівень 25(OH)D, ОТ, ІА, рівень адипонектину. При цьому $z = 28,973 + (-0,532 \times \text{ІМТ}) + (-0,842 \times 25(\text{OH})\text{D}) + 0,109 \times \text{ОТ} + (-0,790 \times \text{ІА}) + (-0,764 \times \text{адипонектин})$.

Таблиця 5.4 – Результати множинної логістичної регресії

Предиктор	Коефіцієнт регресії, (B)	Стандартна похибка, SE (B)	Значення, <i>p</i>	Exp (B)
ІМТ	-0,532	0,206	0,020	1,627
25(OH)D	-0,842	0,227	0,000	1,371
ОТ	0,109	0,058	0,046	2,115
ІА	-0,790	0,478	0,039	1,454
Адипонектин	-0,764	0,345	0,027	1,468
Константа	28,973	8,964	0,001	-
Примітка. R ² Нейджелкерка – 0,859; -2 Log Правдоподібність – 44,567.				

За величиною експоненти, яка відображає силу впливу предиктора на формування кардіометаболічних порушень у даній моделі найбільший вплив мають ОТ, ІМТ та рівень адипонектину.

Перевірку правильності вибору даної моделі проводили шляхом чутливості (Se), специфічності (Sp) та точності (Ac).

Для визначення прогностичної цінності даної моделі застосовували ROC-аналіз з побудовою ROC-кривої та визначенням площі під кривою AUC даної моделі (рис. 5.2).

Дана модель характеризується високою здатністю для прогнозування кардіометаболічних порушень у підлітків з дефіцитом вітаміну D, який поєднується з надмірною масою тіла або ожирінням. Площа під ROC-кривою

становить $AUC=0,94$, при чутливості 73,3%, специфічності 89,2 % та точності моделі 89,6 %.

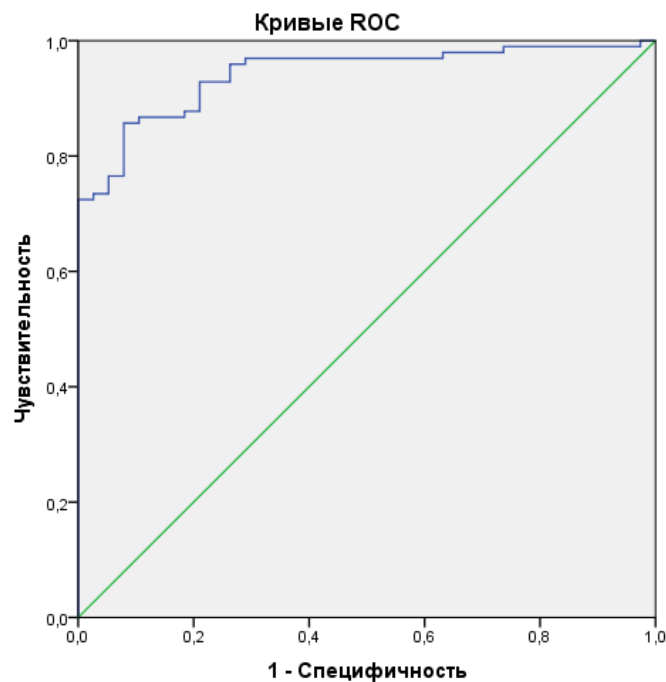


Рисунок 5.2 – ROC-аналіз прогностичної здатності моделі прогнозування кардіометаболічних порушень при дефіциті вітаміну D у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням

Таким чином, враховуючи високу прогностичну здатність даної моделі її можна застосовувати на практиці для прогнозування розвитку кардіометаболічних порушень у підлітків з дефіцитом вітаміну D та надмірною масою тіла і ожирінням.

Для визначення дієвості даної моделі в прогнозуванні кардіометаболічних порушень у підлітків з дефіцитом вітаміну D та надмірною масою тіла і ожирінням наводимо клінічний приклад проведення обрахунків.

У хворого, 15 років, який знаходився на стаціонарному лікуванні у КНП «Тернопільська обласна дитяча лікарня» з діагнозом: Аліментарно-конституційне ожиріння, прогресуючий перебіг. Вторинна артеріальна гіпертензія I ст. При обстеженні встановлено, що ІМТ становить $36,4 \text{ кг/м}^2$,

рівень 25(OH)D в сироватці крові 15,6 нг/мл, ОТ – 105 см, ІА – 4,04, адипонектин – 1,96 пг/мл.

Розраховуємо прогноз у даного пацієнта розвитку кардіометаболічних ризиків шляхом підставлення отриманих результатів клініко-лабораторних досліджень у розроблено попередньо формулу:

$$z = 28,973 + (-0,532 \times 36,4) + (-0,842 \times 15,6) + 0,109 \times 105 + (-0,790 \times 4,04) + (-0,764 \times 1,96) = 3,2$$

$$P = 1 / (1 + e^{-3,2}) = 0,95.$$

Отже, прогноз розвитку кардіометаболічних порушень у підлітка 15 років з ІМТ 36,4 кг/м², дефіцитом вітаміну D на рівні 15,6 нг/мл та при ОТ 105 см становить 95 %.

Таким чином, запропонований алгоритм діагностики кардіометаболічних порушень у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням залежно від вітамін D статусу, який включає комплексне різностороннє клініко-епідеміологічне та лабораторне обстеження, дозволяє своєчасно виявити кардіометаболічні порушення та розробити заходи їх попередження.

Розроблене за допомогою множинного регресійного аналізу рівняння дозволило отримати найбільш чутливі предиктори, за допомогою яких можна з високою прогностичною ймовірністю прогнозувати кардіометаболічні порушення у підлітків з дефіцитом вітаміну D та надмірною масою тіла і ожирінням.

Висока прогностична здатність розробленої моделі дозволяє використовувати її в практичній педіатрії та дитячій ендокринології.

Результати дослідження опубліковано у наукових працях автора [238-242].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пандемічна поширеність ожиріння серед дітей негативно впливає на стан здоров'я, сприяє розвитку захворювань, знижує якість життя [161]. За даними ВООЗ у Європі 20% дітей страждають від надмірної маси тіла та ожиріння [176]. Згідно прогнозованих розрахунків до 2025 року на європейському континенті число дітей з ожирінням у віці від 5 до 18 років збільшиться до 5 млн, а з надмірною масою тіла до 21 млн [163, 176]. За даними досліджень NHANES 2016 року в США у 18,5 % дитячого населення виявлено ожиріння, а серед підлітків віком 16-19 років ожиріння визначалося у 20,5 % [173]. В Україні показник поширеності ожиріння серед дитячого населення складає 13,4 на 1000 дитячого населення, а серед дітей віком 15-17 років – 29,39 % [171]. Ожиріння належить до основного чинника ризику розвитку метаболічного синдрому та пов'язаних з ним серцево-судинних захворювань [178, 207]. Вважається, що надмірна маса тіла та ожиріння є передумовою для розвитку інших критеріїв метаболічного синдрому, зокрема, гіперглікемії, дисліпідемій, артеріальної гіпертензії [243, 244]. Доведено, що внаслідок метаболічних порушень розвивається зниження чутливості тканин до інсуліну і розвивається інсулінорезистентність, яка супроводжується інсулінемією та призводить до розладів, які асоціюються з цукровим діабетом 2 типу [245].

В останні роки у зв'язку зі встановленням плейотропних властивостей вітаміну D широко вивчається його зв'язок з процесами життєдіяльності та функціональною активністю багатьох органів [246]. Раніше проведеними дослідженнями доведено вплив метаболітів вітаміну D на клітинну диференціацію, апоптоз, регуляцію імунологічних процесів, ліпідний та вуглеводний обмін [247]. Встановлено вплив вітаміну D на чинники розвитку серцево-судинних захворювань у дітей з ожирінням [248], морфологічний стан β -клітин підшлункової залози та їхню функціональну активність [249]. Доведено, що метаболіти вітаміну D відіграють важливу роль у захисті β -клітин

підшлункової залози від патологічного апоптозу та сприяють їх регенераторним процесам [250].

Проведеними епідеміологічними дослідженнями встановлено низький рівень забезпеченості населення вітаміном D як в Україні [251], так і в цілому світі [252]. Серед дітей особливо низькими його рівні визначаються у підлітковому віці [253, 254].

Для практичної медицини важливим є встановлення кардіометаболічних порушень у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням залежно від рівня забезпеченості вітаміном D, і визначення ролі та місця вітаміну D в механізмах розвитку серцево-судинних і метаболічних ризиків.

Метою нашого дослідження було удосконалити ранню діагностику та прогнозування кардіометаболічних порушень і вітамін D статусу у дітей підліткового віку з надмірною масою тіла та ожирінням шляхом визначення основних предикторів їх формування.

Відповідно до поставленої мети було обстежено 136 дітей підліткового віку з надмірною масою тіла та ожирінням, серед яких 60 було з надмірною масою тіла (15 дівчат (25,0 %) і 45 хлопців (75,0 %)) та 76 з ожирінням (20 дівчат (26,3 %) і 56 хлопців (73,7 %)). Контрольну групу склали 60 дітей з нормальною масою тіла. Всі діти були віком 12–17 років, середній вік дітей ($15,1 \pm 2,1$) років. Всі діти, які були включені в дослідження, знаходилися в різних стадіях пубертату (Tanner II-IV) [202, 203]. Питома частка включення у групу дослідження осіб чоловічої та жіночої статі відповідає поширеності надмірної маси тіла та ожиріння серед дітей підліткового віку [255].

За місцем проживання серед дітей з надмірною масою тіла було 28 (46,7 %) жителів сільської місцевості та 32 (53,3 %) жителів міста ($p=0,466$), а серед дітей з ожирінням міських жителів було 42 (55,3 %), сільських 34 (44,7 %) ($p=0,195$).

Серед дітей з ожирінням 98,68 % осіб були госпіталізовані з діагнозом гіпоталамічний синдром, а 1,32 % з діагнозом порушення толерантності до вуглеводів. При надмірній масі тіла причиною госпіталізації у 3,33 % випадків

було порушення толерантності до вуглеводів, а у 96,67 % – гіпоталамічний синдром.

За даними анамнезу, підвищене живлення з дитинства відмічали з грудного, раннього або дошкільного віку 33 (43,42 %) обстежених дітей з ожирінням та 23 (38,33 %) дитини з надмірною масою тіла. Підвищене живлення у період молодшого шкільного віку відзначали 17 (22,37 %) пацієнтів з ожирінням та 15 (25,00 %) дітей з надмірною масою тіла, а у старшому шкільному віці 26 (34,21 %) дітей з ожирінням та 22 (36,67 %) дітей з надмірною масою тіла.

Від народження та до дорослого віку існують періоди життя дитини, для яких характерною особливістю є збільшення жирової тканини, зокрема це впродовж перших 9 місяців життя, 5–7 років, підлітковий період [256]. Вважається, що якщо ожиріння виникло у віці 6 років і старше, то воно має більше 50 % ймовірності перейти у дорослий вік [257].

Серед скарг дітей з надмірною масою тіла та ожирінням можна виділити 2 основні групи, з яких до першої групи віднести скарги на біль голови, головокружіння, шум у вухах, підвищений артеріальний тиск, болі в ділянці серця, що є проявами кардіометаболічних порушень. До другої групи можна віднести скарги на болі у суглобах, м'язах, парестезії, затерпання в кінцівках, підвищену втомлюваність, що пов'язані з проявами дефіциту вітаміну D.

Болі в м'язах та суглобах при гіповітамінозі D, а також парестезії розвиваються у зв'язку з тим, що демієлінізовані пептидергічні нейрони дорзальних сенсорних гангліїв містять ядерні, мембранні і цитоплазматичні рецептори вітаміну D, які реагують на зміну вітамін D статусу та модулюють інтенсивність больового синдрому [258]. З іншої сторони виникнення больового синдрому та м'язову слабкість пояснюють зниженням протизапальних реакцій внаслідок зменшення метаболітів вітаміну D [259, 260].

Найчастішою супутньою патологією у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням зустрічається юнацька гінекомастія, вторинна артеріальна

гіпертензія, функціональні розлади жовчних шляхів, вегетативна дисфункція, плоскостопість.

Особливо серед коморбідності ожиріння виділяється патологія органів травлення. При ожирінні порушуються в печінці процеси окиснення, а накопичення ліпідних метаболітів пошкоджують гепатоцити і викликають резистентність до інсуліну на рівні печінки, впливаючи на здатність інсуліну фосфорилувати субстрат рецептора шляхом активації протеїнкінази [261]. Ожиріння має високий рівень відносного ризику розвитку спазму сфінктера Одді (RR = 13,73; 95 % ДІ: 2,49-75,7), розладів вегетативної нервової системи у підлітковому віці (RR = 2,67; 95 % ДІ: 1,09-6,54) [159].

Важливе значення у розвитку метаболічних порушень у дітей відіграє спадковість. Існують відмінності у частоті прояву спадкових обтяжень за генетично детермінованими порушеннями обміну у дітей залежно від ІМТ. Загалом спадкова обтяженість ожирінням чи надмірною масою тіла у родині в групі дітей з ожирінням становила 89,5 %, з надмірною масою тіла – 78,3 %. Спадкова обтяженість у родині за частотою цукрового діабету у дітей з ожирінням становила 22,4 %, а при надмірній масі тіла 10,0 %, за частотою прояву в родині артеріальної гіпертензії відповідно 64,5% та 43,3 %. Отримані результати підтверджуються дослідженнями інших авторів, за даними яких відносний ризик розвитку ожиріння при наявності ожиріння у батьків становить RR=3,2, цукрового діабету 2 типу – RR=3,1, гіпертонічної хвороби – RR=1,52 [262]. Раніше проведеними дослідженнями серед дітей з ожирінням Запорізької області встановлено спадкову обтяженість за надлишковою масою тіла у $(72,7 \pm 3,8)$ % підлітків [13].

Серед обстежених дітей з ожирінням та з надмірною масою тіла переважали діти, які були народженими від першої вагітності. Доношеними народилося 93,4 % осіб. У 92,6 % випадків пологи відбулися фізіологічно, а у 7,4 % дітей – внаслідок кесаревого розтину.

Важливе значення в подальшому розвитку дитини має її маса тіла при народженні. При цьому, звертається увага на дітей з масою тіла менше 2500 г

та більше 4000 г. Серед обстежених дітей з надмірною масою тіла та ожирінням 111 (81,62 %) народилося з масою тіла від 2500 г до 4000 г, 10 (7,35 %) з масою тіла до 2500 г та 15 (11,03 %) більше 4000 г. Дослідники вважають, що народження дитини з великою масою тіла є чинником ризику розвитку гіперпластичного ожиріння в старшому віці, а мала маса при народженні – ризик розвитку інсулінорезистентності [263–265].

Для оцінки забезпеченості вітаміном D дітей підліткового віку з нормальною масою тіла, надмірною масою тіла та ожирінням проведено визначення в сироватці крові 25(OH)D [2]. Концентрація 25(OH)D в сироватці крові найбільш достовірно відображає сумарну кількість вітаміну D, має тривалий період напіврозпаду, який становить близько 15 днів [2, 3]. Оцінку результатів рівня 25(OH)D проводили за рекомендаціями міжнародного товариства ендокринологів [2–4]. Достатнє забезпечення вітаміном D відповідало вмісту в сироватці крові 25(OH)D 30 нг/мл – 100 нг/мл (76 нмоль/л – 250 нмоль/л), недостатність вітаміну D діагностували при рівні кальцидіолу в межах від 20 нг/мл до 29 нг/мл (50 нмоль/л – 75 нмоль/л), дефіцит вітаміну D – при рівні 25(OH)D нижче 20 нг/мл (менше 50 нмоль/л), а рівень менше 10 нг/мл (25 нмоль/л) вважали високим дефіцитом [1-3]. Вміст 25(OH)D вище 100 нг/мл (250 нмоль/л) розцінювався надлишковим [2, 3].

Медіана 25(OH)D у підлітків з нормальною масою тіла становила 17,90 (12,16-24,93) нг/мл, при надмірній масі тіла – 14,69 (10,27-20,30) нг/мл ($p=0,011$), при ожирінні – 12,71 (9,36- 17,37) нг/мл ($p=0,000$).

Аналізом забезпеченості підлітків вітаміном D встановлено, що при нормальній масі тіла достатній рівень вітаміну D визначався у 15,00 % дітей, недостатність – у 28,33 %, дефіцит – у 56,67 %. При надлишковій масі тіла достатній рівень визначався у 6,67 %, недостатність – у 23,33 %, дефіцит – у 70,00 %. При ожирінні достатній рівень забезпеченості мав місце у 3,95 % осіб, недостатність – у 18,42 %, дефіцит – у 77,63 %.

Існують наукові докази того, що збільшення жирової тканини негативно впливає на забезпеченість вітаміну D та активність його метаболітів, сприяючи

розвитку дефіцитних станів, внаслідок яких розвиваються поглиблення метаболічних розладів та пов'язаних з ними ускладнень [266]. Надмірне накопичення в організмі людини жирової тканини характеризується негативним впливом на перебіг метаболічних процесів, сприяє зниженню активності 1 α -гідроксилази, що призводить до накопичення неактивних форм та погіршення біодоступності вітаміну D [267]. Вважається, що при збільшенні маси жиру на 1% виникає зниження рівня кальцидіолу в сироватці крові на $(1,15 \pm 0,55)$ нмоль/л [267, 268]. З іншої сторони доведено, що метаболізм вітаміну D та синтез 25(OH)D порушуються у зв'язку з формуванням при ожирінні стеатозу печінки [269]. При цьому причиною гіповітамінозу D може служити факт порушення синтезу 25(OH)D внаслідок впливу на VDR високих рівнів лептину та інтерлейкіну-6 [270], зниження чутливості при стимуляції ліполізу катехоламінами та натрійуретичним пептидом [3, 271].

Низькі показники рівня забезпеченості вітаміном D у дітей з нормальною масою тіла та ожирінням і значну його поширеність реєстрували у більшості країн світу. Згідно даних дослідження NHANES середні рівні 25(OH)D серед підлітків США у віці 12-15 років становили 24,7 (23,9-25,6) нг/мл, а у віці 16-19 років 24,9 (23,5-26,3) нг/мл [26]. Поширеність дефіциту вітаміну D серед підлітків США з нормальною масою тіла визначалася у 21 % (20-22 %) дітей, з надмірною масою тіла у 29 % (27-31 %), з ожирінням у 34 % (32-36 %), з важким ожирінням у 49 % (45-53 %) [187]. Серед підлітків Італії середній рівень 25(OH)D в сироватці крові визначався на рівні 20,0 (3,2-69,6) нг/мл, причому серед них у 49,9 % – недостатність, а в 32,3 % – дефіцит вітаміну D [7]. Поширеність дефіциту вітаміну D серед підлітків Канади при рівні 25(OH)D менше 12 нг/мл складала 6,0 %, менше 16 нг/мл – 19,0 %, а близько 70 % мали більше 20 нг/мл [272]. Серед іспанських дітей підліткового віку достатньою забезпеченістю вітаміном D визначалася у 34,7 % випадків, недостатність – 45,0 %, дефіцит – 20,3 % [117].

Порівняльною характеристикою забезпеченості вітаміном D встановлено, що у дівчат з нормальною масою тіла рівень 25(OH)D становив 18,55 (11,95-22,55) нг/мл, а у хлопців 17,90 (12,16-24,94) нг/мл. При надмірній масі тіла у сироватці крові рівень кальцидіолу у дівчат – 15,89 (10,26-17,30) нг/мл та у хлопців – 13,90 (10,26-21,28) нг/мл, а при ожирінні у дівчат – 11,85 (9,36-14,97) нг/мл та хлопців 13,09 (9,44-17,37) нг/мл. За частотою проявів дефіцит вітаміну D частіше виявлявся у хлопців, порівняно з дівчатами. Деяко іншою поширеність визначалася серед жителів арабських країн, де дефіцит вітаміну D серед хлопців складав 30,1%, а серед дівчат 69,2% [273]. У Канаді середній рівень 25(OH)D меншим також визначався серед дівчат, поширеність дефіциту вітаміну D серед дівчат становила 30 %, а серед хлопців 20 % [272].

Велике значення у розвитку ожиріння у дітей та дефіциту вітаміну D має характер харчування. Встановлено, що у дітей з ожирінням та дефіцитом вітаміну D існує достовірний зворотний кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D та частотою прийому їжі ($r=-0,297$; $p=0,016$). Так, у підлітків з ожирінням, в яких було 4 і більше прийомів їжі визначався низьким рівень кальцидіолу, що узгоджується з літературними даними при вивченні вітамін D статусу у дітей різного віку [274].

У всіх групах нашого дослідження серед дітей з дефіцитом вітаміну D при нормальній масі тіла, надмірній масі тіла та ожирінні переважали жителі міста. Проте, достовірної різниці між частотою випадків дефіциту вітаміну D серед жителів міста та жителів сільської місцевості не виявлено. Водночас, у підлітків Італії, які проживали у місті, рівень 25(OH)D становив 48,0 (10,8-174,7) нмоль/л, а у сільських жителів – 50,7 (8,1-144,8) нмоль/л ($p=0,481$) [7].

Важливим фактором, який впливає на стан забезпеченості вітаміном D вважається дохід на члена сім'ї [275]. Зокрема, показник відносного ризику розвитку дефіциту вітаміну D у дітей з надмірною масою тіла з доходом сім'ї нижче середнього рівня складав $RR=2,50$ (95 % ДІ 1,42-4,40; $Se=0,714$; $Sp=0,615$), а при ожирінні – $RR=1,81$ (95 % ДІ 1,18-2,78; $Se=0,644$; $Sp=0,591$).

Вживання молока до 1 склянки в добу формує фактор ризику для дітей з надмірною масою тіла та ожирінням. При надмірній масі тіла показник відносного ризику розвитку дефіциту вітаміну D при вживанні молока до 1 склянки в добу становив $RR=2,50$ (95 % ДІ 1,42-4,40; $Se=0,714$; $Sp=0,610$), при ожирінні $RR=2,79$ (95 % ДІ 1,67-4,67; $Se=0,780$; $Sp=0,610$).

Ризик розвитку дефіциту вітаміну D у дітей з надлишковою масою тіла, які не вживали добавок вітаміну D (або риб'ячого жиру з вітаміном D) становив $RR=2,50$ (95 % ДІ 1,42-4,40; $Se=0,714$; $Sp=0,615$), а у дітей з ожирінням – $RR=3,44$ (95 % ДІ 1,96-6,03; $Se=0,814$; $Sp=0,636$).

Фізична активність суттєво взаємопов'язана зі станом забезпеченості вітаміном D. У дітей з ожирінням відносний ризик розвитку дефіциту вітаміну D при фізичній активності менше 2 годин в тиждень становив $RR=1,68$ (95 % ДІ 1,04-2,56; $Se=0,627$; $Sp=0,581$).

Також вплив на забезпеченість вітаміном D має діяльність, яка пов'язана з роботою за комп'ютером, комп'ютерними іграми, гаджетами та переглядом телевізійних передач, при якій відносний ризик розвитку дефіциту вітаміну у дітей з надмірною масою тіла становив $RR=2,00$ (95 % ДІ 1,17-3,41; $Se=0,667$; $Sp=0,590$), а у дітей з ожирінням – $RR=2,47$ (95 % ДІ 1,55-3,93; $Se=0,712$; $Sp=0,634$).

При цьому, рівень 25(OH)D характеризувався кореляційними зв'язками з доходом на члена сім'ї ($r=0,406$), вживанням молока ($r=0,374$), фізичною активністю ($r=0,575$), вживанням добавок вітаміну D (або риб'ячого жиру з вітаміном D) ($r=0,299$), тривалістю перебування дітей на відкритому повітрі ($r=0,248$), тривалістю роботи за комп'ютером, переглядом телепередач ($r=0,318$).

На зв'язки рівня забезпечення вітаміну D з зазначеними вище чинниками наголошували ряд дослідників у різні періоди [1, 7, 182]. Зокрема, в США у підлітків з вживанням молока до 1 склянки пов'язують 28 (22–33) % розвитку дефіциту вітаміну D, з тривалістю роботи за комп'ютером більше 4 годин – 32

(26–38) %, з фізичними навантаженнями менше 2 годин на тиждень – 25 (21–29) % [187].

Для встановлення основних предикторів, які впливають на забезпеченість вітаміном D дітей підліткового віку з ожирінням було проведено множинний регресійний аналіз за результатами якого визначено чинники, які входять до складу рівняння множинної лінійної регресії:

$$25(\text{OH})\text{D} = 22,905 + 2,546 \times \text{вживання молока} + 2,478 \times \text{вживання добавок вітаміну D (або риб'ячого жиру з вітаміном D)} + 2,573 \times \text{фізична активність} + (-0,531) \times \text{ІМТ}.$$

Запропоноване рівняння характеризується коефіцієнтом детермінації $R^2 = 0,8053$.

Запропонований метод прогнозування рівня забезпечення вітаміном D дозволяє передбачати ризик дефіциту чи недостатності вітаміну D у дітей підліткового віку з ожирінням та своєчасно провести його корекцію.

Згідно критеріїв IDF (2007) абдомінальне ожиріння вважається основним компонентом метаболічного синдрому, який має максимальну кореляцію з іншими його проявами [176]. Для визначення абдомінального ожиріння проводили вимірювання окружності талії, а за позитивний результат приймали дані відповідно до встановлених критеріїв, згідно яких у підлітків до 16 років ОТ була більшою 90-ї перцентилі, а 16 років і старше у чоловіків ≥ 94 см, а у жінок ≥ 80 см. Нами встановлено, що серед обстежених дітей з надмірною масою тіла абдомінальне ожиріння визначалося у 41,67% дітей, а серед дітей з ожирінням у 85,52 %.

Антропометричні параметри характеризувалися тісними кореляційними зв'язками з вмістом у крові кальцидіолу. Так, показники 25(OH)D корелювали з масою тіла ($r=-0,427$; $p=0,000$), ІМТ ($r=-0,624$; $p=0,000$), ОТ ($r=-0,462$; $p=0,000$), ОС ($r=-0,369$; $p=0,001$), ОТ/ОС ($r=-0,398$; $p=0,000$), ОТ/зріст ($r=-0,506$; $p=0,000$). Подібні результати отримували і інші дослідники, які вивчали взаємозв'язки рівня 25(OH)D з антропометричними показниками при різних ІМТ [276]. При

цьому, наявні також повідомлення щодо зниження ІМТ у дітей з ожирінням при досягненні достатнього рівня вітаміну D [277].

У підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням і дефіцитом вітаміну D між самими антропометричними показниками існують тісні взаємозв'язки. Причому, найвищі рівні кореляційних зв'язків визначалися між ОТ і ІМТ ($r=0,866$; $p=0,000$), ОТ і ОС ($r=0,913$; $p=0,000$), ОТ і ОТ/ОС ($r=0,779$; $p=0,000$), що узгоджується з даними літератури про взаємозв'язки даних показників при ожирінні [278].

Раніше отримані результати досліджень вказують на розвиток дисліпідемій у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням [279, 280]. Встановлено, що при надмірній масі тіла та ожирінні збільшується в крові кількість проатерогенних ліпідів та зменшується кількість ліпідів з антиатерогенними властивостями [248].

Результати власних досліджень узгоджуються з даними літератури щодо ризику розвитку метаболічного синдрому у дітей з надмірною масою та ожирінням. Так, рівень загального холестерину збільшувався при ожирінні на 16,03 %. Кількість ХСЛПВЩ визначалася меншою при надмірній масі тіла на 12,60 %, а при ожирінні на 25,23 %, порівняно з групою дітей з нормальною масою тіла. Гіпоальфапротеїнемія спостерігалась у 28,33% підлітків з надмірною масою тіла та у 48,68 % з ожирінням ($p=0,001$). Показник відносного ризику розвитку метаболічних порушень за рівнем ХСЛПВЩ у дітей з ожирінням становив $RR=9,737$ (95 % ДІ 3,15-30,04; $Se=0,925$; $Sp=0,594$), за рівнем ХСЛПНЩ – $RR = 2,01$ (95 % ДІ 1,22-3,27; $Se=0,717$; $Sp=0,542$), а рівнем ТГ – $RR=8,29$ (95 % ДІ 2,02-33,96; $Se=0,913$; $Sp=0,513$).

У наших дослідженнях не визначалося достовірних гендерних відмінностей показників ліпідного обміну серед підлітків з дефіцитом вітаміну D, який поєднувався з надмірною масою тіла та ожирінням, як і в інших авторів [281].

На сьогодні доведено, що у дітей з ожирінням відбувається секвестрація вітаміну D у жировій тканині і знижується біодоступність 25(OH)D [282].

Жирова тканина експресує VDR, а 1α -гідроксилаза перетворює $25(\text{OH})\text{D}$ в кальцитріол, і, таким чином, є як прямою мішенню для вітаміну D, так і місцем локального синтезу кальцитріолу [283]. Доведено, що 1α -гідроксилаза жирової тканини на відміну від такої у нирках не регулюється вмістом в крові кальцію, холекальциферолу, ПТГ, що надає вітаміну D властивостей інгібітора адипогенезу під час раннього диференціювання адипоцитів, незалежно від ПТГ [64, 283, 284]. Встановлено, що за рахунок активності кальцитріол впливає на диференціювання преадипоцитів у зрілі адипоцити, а також впливає на секрецію адипонектину [285, 286].

В умовах дефіциту вітаміну D активуються процеси ліпогенезу та пригнічується ліполіз, що призводить до збільшення кількості жирової тканини [282], розвитку гіпертрофії адипоцитів, нетиповому відкладанню жиру, гіпоксії й хронічного стресу [287]. Також вважається, що позитивний ефект кальцитріолу при ожирінні пов'язаний із заміною зрілих адипоцитів новими, чутливими до інсуліну клітинами [288].

Результатами власних досліджень встановлено залежність вираженості дисліпідемій від забезпеченості вітаміном D. Так, при недостатності вітаміну D підвищений рівень ЗХС визначався у 35,7 % випадків, а при дефіциті – у 50,5 %. Водночас, дефіцит вітаміну D супроводжувався гіпоальфапротеїнемією ($p < 0,05$) та збільшенням вмісту ХСЛПНЩ ($p < 0,05$). У підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням в поєднанні з дефіцитом вітаміну D рівень ХСЛПНЩ більше 3,33 ммоль/л визначався у 18,82 %, а показники індексу атерогенності більше 3,0 були у 50,49 % дітей ($p = 0,002$). Отримані результати переконують, що збільшення проатерогенних ліпідів на фоні дефіциту вітаміну D сприяє зростанню серцево-судинних ризиків [289]. Згідно даних літератури, саме проатерогенні впливи ліпідів, вважаються одними з важливих факторів, які сприяють розвитку артеріальної гіпертензії [289]. Активний метаболіт вітаміну D кальцитріол через вплив на ренін-ангіотензинову систему характеризується здатністю регулювати артеріальний тиск [290]. Також вітамін D впливає на

рецептори клітин ендотелію, кардіоміоцитів, гладких м'язових клітин судинної стінки [291].

За результатами власних досліджень, при підвищенні САТ більше 130 мм рт.ст. достовірно збільшувалася кількість ТГ та ХСЛПДНЩ ($p=0,037$), також достовірні кореляційні зв'язки визначалися між артеріальним тиском і ЗХС ($r=0,176$; $p=0,048$) та ХСЛПНЩ ($r=0,217$; $p=0,036$). Водночас, зміна показників ліпідного обміну при дефіциті вітаміну D у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням характеризувалася тісними кореляційними зв'язками з рівнем базального інсуліну та індексу НОМА-IR, що засвідчувало їх поєднаний вплив на формування кардіометаболічних порушень.

Рівень глюкози в крові та частота прояву гіперглікемії зростали зі збільшенням маси тіла. Серед дітей з надмірною масою тіла у 28,33 % визначалася гіперглікемія, а при ожирінні у 26,32 %. Порушення толерантності до глюкози при надмірній масі тіла мало місце в 5,00 % випадків, а при ожирінні – в 9,21 %. Показник відносного ризику гіперглікемії у розвитку дисбалансу метаболізму у дітей з ожирінням становив $RR=5,26$ (95 % ДІ 1,64-16,87; $Se=0,870$; $Sp=0,504$).

За допомогою інсуліну регулюються процеси поступлення глюкози в клітину, синтез білка, експресія генів проліферації та диференціювання клітини [292]. За нашими даними збільшення маси тіла супроводжувалося порушенням толерантності глюкози, гіперглікемією, гіперінсулінемією та інсулінорезистентністю. Так, при надмірній масі тіла у 15,00 % дітей спостерігалась гіперінсулінемія ($p=0,002$), а при ожирінні – у 67,11 % дітей ($p=0,000$), показники рівня інсуліну при надмірній масі збільшувалися в 1,54 рази, а при ожирінні – у 2,24 рази, індекс НОМА-IR у дітей з надмірною масою тіла переважав контрольні дані у 1,87 рази, а при ожирінні – у 2,49 рази.

Інсулінорезистентність виникає тоді, коли чутливі до інсуліну клітини втрачають реакцію на гормон [293]. Найбільш чутливі до інсуліну клітини скелетних м'язів, жирової тканини і печінки [294]. Вважається, що в основі патогенезу розвитку інсулінорезистентності лежить підвищення рівня вільних

жирних кислот, хронічна гіперглікемія, розвиток субклінічного хронічного запалення в жировій тканині, окиснювальний і метаболічний стрес [292].

При дослідженні показників вуглеводного обміну у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням залежно від рівня забезпеченості вітаміном D встановлено, що порушення глікемії натще мало місце у 14,29% дітей з недостатністю вітаміну D та у 32,67 % – при його дефіциті. Порушення толерантності глюкози встановлено у 7,15 % дітей при недостатності вітаміну D та у 7,92 % при дефіциті вітаміну D. При достатньому забезпеченні вітаміну D порушення толерантності до глюкози не спостерігалось.

Гіперінсулінемія при недостатності вітаміну D діагностувалася у 7,15 % дітей, а при дефіциті – у 57,43 %. Рівень інсуліну при вмісті 25(OH)D в крові 10-20 нг/мл збільшувався в 1,45 рази, порівняно з дітьми з достатнім забезпеченням вітаміном D, а у дітей з 25(OH)D менше 10 нг/мл – в 1,91 рази. Інсулінорезистентність у дітей з недостатністю вітаміну D визначалася серед 46,43 % дітей, при дефіциті вітаміну D – у 82,18 % дітей. При цьому, у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням достовірними були кореляції 25(OH)D з рівнем інсуліну ($r=-0,483$; $p=0,000$), індексом НОМА-IR ($r=-0,454$; $p=0,000$), індексом Саго ($r=0,467$; $p=0,000$).

Вважається, що вітамін D позитивно впливає на покращення секреції інсуліну острівцевими β -клітинами підшлункової залози через ядерні рецептори вітаміну D, а також через вплив на функцію білка кальбіндину внаслідок регуляції внутрішньоклітинного кальцію [3, 295]. Вплив на чутливість тканин і клітин до інсуліну вітамін D здійснює за допомогою стимуляції експресії генів чутливості до інсуліну, а також він взаємодіє з рецепторами вітаміну D, які розташовані в ядрі клітини [28, 295].

Рівень інсуліну та індекс НОМА-IR і Саго у дітей з дефіцитом вітаміну D мають достовірні кореляційні зв'язки з антропометричними показниками ОТ, ОС, ОТ/ОС, що є підтвердженням взаємозв'язку ожиріння, дефіциту вітаміну D та інсулінорезистентності.

Аналізом коморбідності показників вуглеводного обміну з критеріями метаболічного синдрому встановлено, що у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням і дефіцитом вітаміну D в поєднанні з абдомінальним ожирінням рівень інсуліну становив 22,90 (14,65-29,10) мкОд/мл, а без абдомінального ожиріння 19,50 (12,97-22,82) мкОд/мл ($p=0,012$), рівень глюкози відповідно 5,44 (4,90-5,83) ммоль/л і 5,25 (4,81-5,60) ммоль/л ($p=0,042$), індекс НОМА-IR – 5,24 (3,21-6,63) ум.од. і 4,56 (3,03-5,81) ум.од. ($p=0,041$).

У дітей з дефіцитом вітаміну D та рівнем ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л рівень інсуліну перевищував такий у дітей з дефіцитом вітаміну D та нормотригліцеридемією на 36,9 % ($p=0,011$), а індекс НОМА-IR на 28,9 % ($p=0,003$). Коморбідність показників вуглеводного обміну та ХСЛПВЩ полягала у достовірному збільшенні при гіпоальфапротеїнемії рівня інсуліну, показника НОМА-IR, ПГН.

Результати власних досліджень підтверджують, що у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням в поєднанні з дефіцитом вітаміну D формуються виражені порушення вуглеводного обміну, ліпідного обміну, що часто, за даними літератури, супроводжуються прозапальними процесами, які викликають структурно-функціональні перебудови стінок та просвітів кровоносних судин з подальшим розвитком хвороб метаболізму [296]. Водночас, при ожирінні збільшується об'єм жирової тканини, розвивається гіпертрофія адипоцитів та відбувається збільшення секреції прозапальних факторів: лептину, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-8, при одночасному зниженні секреції інсулін-чутливих адипокінів – адипонектину, інтерлейкіну – 10 [11, 297]. Вважається, що вітамін D підвищує чутливість до інсуліну за рахунок збільшення експресії гена рецептора інсуліну та зменшення запальних цитокінів [297].

Відомо, що жирова тканина є активним ендокринним органом, який продукує ряд важливих адипоцитокінів, зокрема, адипонектин, лептин, фактор некрозу пухлин, інгібітор активатора плазміногену I типу, трансформуючий фактор росту, резистин [152, 298]. Адипокіни регулюють гомеостаз жирової

маси, ліпідний та вуглеводний метаболізм, тонус кровоносних судин, а також чутливість клітин до інсуліну [298].

За результатами власного дослідження, у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням встановлено залежність між рівнями лептину і адипонектину та забезпеченістю організму вітаміном D, що узгоджується з літературними даними [299, 300]. Так, при достатньому забезпеченні вітаміном D у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням гіперлептинемія визначалася у 28,58 % випадків, при недостатності вітаміну D – у 78,57 % випадків, а при дефіциті – 95,00 %. Не дивлячись на надмірну масу тіла та ожиріння у дітей з достатнім рівнем забезпечення вітаміну D показники адипонектину знаходилися в межах норми. При недостатності вітаміну D гіпоадипонектинемія мала місце у 14,28 % дітей, а при дефіциті – у 62,3 % дітей. Рівень лептину в крові характеризується зворотним кореляційним зв'язком з рівнем 25(OH)D ($r=-0,498$; $p=0,000$), а адипонектин – прямим кореляційним зв'язком ($r=0,592$; $p=0,000$).

Нами виявлено гендерні відмінності серед адипоцитокінів при ожирінні, які полягали у тому, що при ожирінні у дівчат визначалося у крові переважання вмісту лептину ($p=0,027$) та менші показники адипонектину ($p=0,046$).

Клінічними дослідженнями у групах дітей з ожирінням та достатнім забезпеченням й дефіцитом вітаміну D встановлено пряму залежність рівня адипонектину від $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [301], що дозволяє зробити висновок, що адипонектин можна вважати ключовим у взаємному впливі вітаміну D і прогресуванні ожиріння у дітей [302]. На сьогодні, адипонектин вважають важливим предиктором чутливості до інсуліну, який впливає на зниження гліконеогенезу в печінці, підвищує транспорт глюкози у м'язи, та знаходиться у зворотному зв'язку з інсулінорезистентністю [302, 303]. У дітей підліткового віку найвищий рівень адипонектину визначався в період препубертату [304]. При цьому, низький рівень вітаміну D та адипонектину у дітей та підлітків асоціюється клініцистами зі збільшенням кардіометаболічних ризиків [303].

Наступним важливим гормоном серед адипокінів, який має взаємозв'язок з вітаміном D та ожирінням є лептин [305]. Дослідженнями встановлено, що

іонізований кальцій і $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ регулюють експресію адипокінів у вісцеральній жировій тканині, що дозволило зробити висновок щодо модулювання вітаміном D експресії генів секреції лептину та адипонектину [306]. На сьогодні доведено, що рівень лептину, який циркулює у сироватці крові є прямопропорційним до кількості жирової тканини [306]. Лептин впливає на регуляцію відчуття ситості, апетиту та споживання їжі [307]. Надлишкова кількість лептину при ожирінні негативно впливає на функціональні ефекти вітаміну D, знижує активність ферменту 1α -гідроксилази, який приймає участь в утворенні активного метаболіта $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [306]. З іншої сторони за результатами досліджень *in vitro* встановлено, що вітамін D сильно пригнічує секрецію жировою тканиною лептину [308].

Дослідження коморбідних зв'язків адипокінів у дітей основної досліджуваної групи з критеріями метаболічного синдрому узгоджуються з результатами сучасних досліджень [300–307]. Так, у підлітків з надмірною масою тіла достовірно підвищення рівня лептину визначалося при гіпоальфаліпопротеїнемії, гіперглікемії та інсулінорезистентності, а у дітей з ожирінням – при гіпертригліцеридемії, гіпоальфаліпопротеїнемії та інсулінорезистентності. Крім того, при гіперлептинемії та дефіциті вітаміну D – достовірно зростали показники ОТ, ІА, інсуліну, індексу НОМА-ІR, САТ, потужності низькочастотного спектру LF ВСР, та знижувався рівень ХСЛПВЩ.

Водночас, достовірно зниження адипонектину при надмірній масі тіла асоціювалось з гіпоальфаліпопротеїнемією, гіперглікемією та інсулінорезистентністю, а у підлітків з ожирінням – з гіпертригліцеридемією, гіпоальфаліпопротеїнемією, інсулінорезистентністю. При гіпоадипонектинемії та дефіциті вітаміну D достовірно більшими були показники ОТ, інсуліну, індексу НОМА-ІR, потужності низькочастотного спектру LF ВСР.

Важливий вплив на регуляцію в крові концентрації активних метаболітів вітаміну D має рівень паратгормону. Вважається, що через взаємозв'язок з ПТГ вітамін D може пригнічувати ліполіз [309]. Підвищення рівня паратгормону

вважається чутливим індикатором щодо зниження в крові концентрації вітаміну D [7]. Низькі рівні вітаміну D стимулюють вироблення паратиреоїдного гормону, який сприяє резорбції кістки [272]. Окрім того, механізми регуляторного впливу ПТГ стимулюють утворення в проксимальних каналцях нирок $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ шляхом гідроксилювання $25(\text{OH})\text{D}$ за допомогою 1α -гідроксилази [2]. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, як активний метаболіт вітаміну D, сприяє посиленню всмоктування в кишечнику кальцію [28]. Окрім того, ПТГ пов'язують з непрямими впливами на стан метаболічних процесів через збільшення концентрації кальцію та пригнічення клітинної чутливості до потоків кальцію, необхідних для зв'язку з інсуліном [310], а також з активацією процесів ліпогенезу, внаслідок чого вторинний гіперпаратиреоз вважають фактором ризику збільшення жирової тканини [311, 312].

За результатами власних досліджень встановлено, що у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням підвищення рівня ПТГ вище референсних значень спостерігалось лише при дефіциті вітаміну D. При цьому, ПТГ характеризувався сильним зворотним кореляційним зв'язком із вмістом у крові $25(\text{OH})\text{D}$ ($r=-0,867$; $p=0,000$), який узгоджується з прогнозуванням інших дослідників, що зниження забезпеченості вітаміном D сприяє підвищенню рівня ПТГ [7, 272].

Зростання рівня ПТГ у дітей з дефіцитом вітаміну D, який поєднувався з надмірною масою тіла та ожирінням формувало достовірні зв'язки з гіпертригліцеридемією ($p=0,023$) і гіпоальфаліпопротеїнемією ($p=0,006$). Водночас, при порівняльній оцінці метаболічних показників при підвищеному рівні ПТГ достовірно зростали показники ОТ, ТГ, ІА, інсуліну, індексу НОМА-ІР, потужність низькочастотного спектру LF ВСР.

Важливу роль у розвитку метаболічних порушень при інсулінорезистентності відіграє посилення симпатичних та надядерних симпатотонічних впливів, які пов'язані з функціональними розладами автономної нервової системи [217]. Симпатичний гіпертонус вважається

центральною патофізіологічною ознакою кардіометаболічних порушень і корелює із ступенем кардіальної дисфункції [218].

Варіабельність серцевого ритму є фундаментальним фізіологічним феноменом організму людини, який відображає адаптацію серця до метаболічних потреб при різноманітних функціональних станах [216, 223]. Основним критерієм оцінки варіабельності серцевого ритму вважається співвідношення тону симпатичної та парасимпатичної ланок автономної нервової системи [219].

Згідно результатів власних досліджень, у підлітків з ожирінням знижувалася загальна ВСР, зокрема, визначалися зниження параметрів RMSSD ($p=0,012$) і $pNN50\%$ ($p=0,001$), що характеризують тону парасимпатичного відділу автономної нервової системи. Зменшувалася загальна потужність спектра ВСР в основному за рахунок зменшення потужності високочастотного компонента HF ($p=0,001$). У структурі загальної потужності спектру збільшувалася потужність хвиль дуже низької частоти VLF та їх питома частка, що засвідчувало зростання надсегментарної активності та централізації регулювання кровообігу. Із збільшенням індексу маси тіла визначалися явища переходу від парасимпатичного та ейтонічного стану активності автономної нервової системи до вираженого симпатотонічного стану.

Вважається, що явища симпатотонії при ожирінні пов'язані з гіперінсулінемією, гіперлептинемією та збільшенням концентрації жирних кислот, які призводять до зміни адренергічних систем організму [217, 313, 314].

При дефіциті вітаміну D нами встановлено посилення симпатотонічних впливів у загальній структурі ВСР, зниження компонентів ВСР, що узгоджувалося з результатами інших дослідників [315]. З метою визначення резервних механізмів відновлення вегетативної регуляції та її реакції при різному забезпеченні вітаміном D у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням проведено пробу з глибоким керованим диханням. Механізм впливу глибокого дихання на фізіологічний стан організму вбачають у перерозподілі активності периферичних ланок АНС на користь парасимпатичного відділу, що

проявляється у збільшенні загальної ВСР та індексів парасимпатичної ланки [216].

Встановлено, що при достатньому рівні забезпеченості вітаміном D у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням визначалася нормальна реакція автономної нервової системи, що полягала в переході від переважання симпатичної активності до парасимпатичної активності $LF/HF=0,91(0,74-1,10)$. При недостатності та дефіциті вітаміну D спостерігалась знижена реакція автономної нервової системи, яка проявлялася збереженням переваги активності симпатичного відділу АНС, і була більш вираженою у підлітків з дефіцитом вітаміну D. Виражена симпатотонія у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням і дефіцитом вітаміну D вказує на наявні порушення діяльності серцево-судинної системи таких дітей.

Таким чином, за результатами проведених досліджень, основними прогностичними критеріями розвитку кардіометаболічних порушень у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням в поєднанні з дефіцитом вітаміну D можна вважати абдомінальне ожиріння, гіперлептинемію, гіпоадипонектинемію та підвищення ПТГ. За визначеними критеріями, за допомогою множинного регресійного логістичного аналізу, виділено найбільш значущі показники, які дозволяють провести прогностичний аналіз ризиків кардіометаболічних порушень у підлітків з дефіцитом вітаміну D та надмірною масою тіла і ожирінням.

При цьому використовували рівняння логістичної функції: $P=1/(1+e^{-z})$, де $z= 28,973 + (-0,532 \times \text{ІМТ}) + (-0,842 \times 25(\text{ОНD}) + 0,109 \times \text{ОТ} + (-0,790 \times \text{ІА}) + (-0,764 \times \text{адипонектин})$.

Для визначення прогностичної цінності даної моделі застосовували ROC-аналіз з побудовою ROC-кривої та визначенням площі під кривою АUC.

Запропонована модель характеризується високою прогностичною здатністю для прогнозування кардіометаболічних порушень у підлітків з надмірною масою тіла або ожирінням, що поєднуються з дефіцитом вітаміну D.

Площа під ROC-кривою становила $AUC=0,94$, при чутливості 73,3 %, специфічності 89,2 % та точності моделі 89,6 %.

Отже, враховуючи високу прогностичну цінність запропонованої моделі її можна застосовувати на практиці для прогнозування розвитку кардіометаболічних порушень у підлітків з дефіцитом вітаміну D та надмірною масою тіла і ожирінням.

Таким чином, у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням розвивається комплекс кардіометаболічних порушень, який включає розвиток дефіциту вітаміну D, що поєднується з абдомінальним ожирінням, порушеннями ліпідного та вуглеводного обмінів, гіперлептинемією та гіпоадипонектинемією, артеріальною гіпертензією, підвищенням паратгормону, зниженням парасимпатичних та посиленням симпатичних впливів АНС.

Запропоновані способи визначення вітамін D статусу та прогнозування кардіометаболічних порушень високоінформативні та доступні для використання в клінічній практиці.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання сучасної педіатрії, що полягає в удосконаленні ранньої діагностики та прогнозуванні кардіометаболічних порушень і вітамін D статусу у дітей підліткового віку з надмірною масою тіла та ожирінням, шляхом визначення основних предикторів їх формування.

1. У дітей підліткового віку встановлено низький рівень забезпечення вітаміном D і його залежність від маси тіла. Вміст 25(OH)D у сироватці крові дітей з нормальною масою тіла становить 17,90 (12,16-24,93) нг/мл, з надмірною масою тіла – 14,69 (10,27-20,30) нг/мл, з ожирінням – 12,71 (9,36-17,37) нг/мл, і є достовірно меншим від показників у дітей з нормальною масою тіла. Частота прояву дефіциту вітаміну D у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням складає 74,26 %, а у дітей з нормальною масою тіла – у 56,67 % випадків ($p < 0,05$).

2. Важливими чинниками, що впливають на стан забезпечення вітаміном D підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням є особливості їх харчового анамнезу, режиму дня. Встановлено достовірний зв'язок між рівнем забезпечення вітаміном D та фізичною активністю ($r=0,575$; $p=0,000$); доходом сім'ї ($r=0,406$; $p=0,001$); вживанням молока ($r=0,374$; $p=0,001$); вживанням добавок вітаміну D (або риб'ячого жиру з вітаміном D) ($r=0,299$; $p=0,009$); щоденним перебуванням на свіжому повітрі ($r=0,248$; $p=0,032$); часом, проведеним за комп'ютером, телевізором або гаджетами ($r=-0,318$; $p=0,005$); частотою прийому їжі ($r=-0,297$; $p=0,016$). Забезпеченість вітаміном D у підлітків з ожирінням має достовірні взаємозв'язки з основними антропометричними показниками: ІМТ ($r=-0,624$; $p=0,000$), ОТ ($r=-0,462$; $p=0,000$), ОС ($r=-0,369$; $p=0,001$), ОТ/ОС ($r=-0,398$; $p=0,000$), ОТ/зріст ($r=-0,406$; $p=0,000$).

3. У підлітків при надмірній масі тіла та ожирінні у крові збільшується кількість проатерогенних ХС-не-ЛПВЩ ($p < 0,05$), глюкози ($p < 0,05$), інсуліну

($p < 0,05$), та зменшується кількість антиатерогенних ХСЛПВЩ ($p < 0,05$). Показник відносного ризику розвитку метаболічних порушень при ожирінні за рівнем ХСЛПВЩ становив $RR=9,74$ (95 % ДІ 3,15-30,04), ХСЛПНЩ – $RR=2,01$ (95 % ДІ 1,22-3,27), ТГ – $RR=8,29$ (95 % ДІ 2,02-33,96), базальної глюкози – $RR=5,26$ (95 % ДІ 1,64-16,87). Забезпеченість вітаміном D достовірно корелює з показниками ліпідного обміну: ЗХС ($r=-0,193$; $p=0,025$), ХСЛПНЩ ($r=-0,217$; $p=0,011$), ХС-не-ЛПВЩ ($r=-0,219$; $p=0,011$), ІА ($r=-0,284$; $p=0,001$); показниками вуглеводного обміну: рівнем інсуліну ($r=-0,483$; $p=0,000$), індексом інсулінорезистентності НОМА-IR ($r=-0,454$; $p=0,000$), індексом інсулінорезистентності Саго ($r=0,467$; $p=0,000$).

4. У підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням при дефіциті вітаміну D розвиваються розлади вегетативного гомеостазу, які проявляються зменшенням активності парасимпатичного відділу автономної нервової системи із зниженням часових і спектральних характеристик (зменшення SDNN ($p=0,011$); зменшення RMSSD ($p=0,003$); зменшення pNN50% ($p=0,000$); зменшення загальної потужності спектра TP ($p=0,001$); зменшення потужності високочастотних коливань HF ($p=0,001$), питомої частки високочастотних коливань ($p=0,010$)) та підвищенням активності симпатичного відділу автономної нервової системи зі збільшенням питомої частки низькочастотних коливань ($p=0,046$), та їх потужності у загальній структурі варіабельності серцевого ритму. Проба з керованим диханням у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням, в поєднанні з дефіцитом вітаміну D, підтверджує стабільну симпатикотонію та виснаження регуляторних систем.

5. Зміни адипокінів при дефіциті вітаміну D у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням визначаються у 95,0 % випадків гіперлептинемією, і у 62,3% – гіпоадипонектинемією, яка поєднується зі зростанням симпатичної активності автономної нервової системи. Рівень лептину достовірно корелює з 25(OH)D ($r=-0,498$; $p=0,000$) та основними характеристиками метаболічного синдрому: ХСЛПВЩ ($r=-0,631$; $p=0,000$), ХСЛПНЩ ($r=0,189$; $p=0,028$), ТГ ($r=0,384$; $p=0,000$), інсуліном ($r=0,788$; $p=0,000$), індексом НОМА-IR ($r=0,743$;

$p=0,000$). Вміст у крові адипонектину корелює з рівнем 25(OH)D ($r=0,592$; $p=0,000$), ХСЛПВЩ ($r=0,587$; $p=0,000$), ХСЛПНЩ ($r=-0,244$; $p=0,004$), ТГ ($r=-0,359$; $p=0,000$), інсуліном ($r=-0,755$; $p=0,000$), індексом НОМА-IR ($r=-0,719$; $p=0,000$).

6. У підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням, в поєднанні з дефіцитом вітаміну D, спостерігається підвищення рівня паратгормону. Встановлено сильний зворотний кореляційний зв'язок між показниками паратгормону та 25(OH)D ($r=-0,867$; $p=0,000$). У дітей з надмірною масою тіла та ожирінням при підвищеному рівні паратгормону визначається достовірне збільшення ОТ ($p=0,002$), рівня ТГ ($p=0,017$), ІА ($p=0,040$), рівня інсуліну ($p=0,001$), індексу НОМА-IR ($p=0,001$), потужності низькочастотних коливань у варіабельності серцевого ритму LF ($p=0,028$).

7. Алгоритм діагностики кардіометаболічних порушень у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням залежно від вітамін D статусу включає оцінку антропометричних вимірювань та ІМТ, спадкової обтяженості за ожирінням та генетично детермінованими порушеннями обміну, вітамін D статусу, систолічного та діастолічного тиску, варіабельності серцевого ритму, абдомінального ожиріння, рівня лептину, адипонектину, паратгормону, тригліцеридів, ХСЛПВЩ, ХСЛПНЩ, ІА, індексу інсулінорезистентності НОМА-IR.

Чутливими предикторами розвитку кардіометаболічних порушень у підлітків з ожирінням та дефіцитом вітаміну D є ІМТ, ОТ, рівень 25(OH)D, адипонектину та індекс атерогенності ліпідів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для діагностики кардіометаболічних порушень у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням необхідно використовувати основні чинники, які включають оцінку антропометричних вимірювань та ІМТ, спадкової обтяженості за ожирінням і генетично детермінованими порушеннями обміну, вітамін D статус та предиктори, що визначають стан автономної нервової системи. У перелік лабораторних обстежень включити показники ліпідного та вуглеводного обміну, рівень кальцидіолу, лептину, адипонектину, паратгормону.

2. Для прогнозування кардіометаболічних порушень у підлітків з ожирінням доцільно використовувати прогностичну модель, яка включає визначення незалежних предикторів – ІМТ, ОТ, рівень 25(ОН)D, адипонектину, індекс атерогенності ліпідів, що включені у в рівняння: $P=1/(1+e^{-z})$, де $z= 28,973 + (-0,532 \times \text{ІМТ}) + (-0,842 \times 25(\text{ОН})\text{D}) + 0,109 \times \text{ОТ} + (-0,790 \times \text{ІА}) + (-0,764 \times \text{адипонектин})$.

3. Для прогнозування вітамін D статусу дітей підліткового віку з ожирінням в амбулаторних умовах доцільно використовувати рівняння лінійної регресії, яке включає індекс маси тіла, особливості харчового анамнезу (кількість вживання молока, добавок вітаміну D (або риб'ячого жиру з вітаміном D)), рівень фізичної активності (до 2 годин/тиждень, від 2 до 5 годин/тиждень, більше 5 годин/тиждень).

Рівняння для визначення 25(ОН)D полягає в наступному:

$25(\text{ОН})\text{D} = 22,905 + 2,546 \times \text{вживання молока} + 2,478 \times \text{вживання добавок вітаміну D (або риб'ячого жиру з вітаміном D)} + 2,573 \times \text{фізична активність} + (-0,531) \times \text{ІМТ}$.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Holik MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017 Jun;18(2):153-65. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1.
2. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
3. Поворознюк ВВ, редактор. Дефіцит и недостаточность витамина Д: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение. К.: Издатель Заславский АЮ; 2015. 262 с.
4. Поворознюк ВВ, Балацька НІ. Дефіцит вітаміну Д у населення України та фактори ризику його розвитку. *Біль. Суглоби. Хребет.* 2012;4(8):5-11.
5. Поворознюк ВВ, Балацкая НИ, Григорьева НВ. Коррекция дефицита витамина D высокими дозами холекальциферола. *Біль.Суглоби.Хребет.* 2016;3(23):32-41.
6. Поворознюк ВВ, Синенький ОВ. Вплив дефіциту вітаміну Д на перебіг ревматоїдного артриту. *Біль.Суглоби.Хребет.* 2016;3(23):15-21.
7. Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, Gori M, Carlone G Erba P, et al. Vitamin D status and predictors of hypovitaminosis D in Italian children and adolescents: a cross-sectional study. *Eur J Pediatr.* 2013 Dec;172(12):1607-17. doi: 10.1007/s00431-013-2119-z.
8. Rai V, Agrawal DK. Role of Vitamin D in Cardiovascular Diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017 Dec;46(4):1039-59. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.009.
9. Anderson JL, Vanwoerkom RC, Horne BD, Bair TL, May HT, Lappé DL, et al. Parathyroid hormone, vitamin D, renal dysfunction, and cardiovascular disease: dependent or independent risk factors? *Am Heart J.* 2011 Aug;162(2):331-9.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2011.05.005.

10. Mann MC, Hollenberg MD, Hanley DA, Ahmed SB. Vitamin D, the autonomic nervous system, and cardiovascular risk. *Physiol Rep.* 2015 Apr;3(4). pii: e12349. doi: 10.14814/phy2.12349.

11. Климов ЛЯ, Захарова ИН, Курьянинова ВА. Недостаточность витамина Д и ожирение у детей и подростков: взаимосвязаны две глобальные пандемии (роль витамина Д в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности (часть 1). *Медицинский совет.* 2017;19:214-20.

12. Zhu S, Wang Y, Luo F, Liu J, Xiu L, Qin J, et al. The Level of Vitamin D in Children and Adolescents with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2019;2019:7643542. Published 2019 Jul 14. doi:10.1155/2019/7643542

13. Леженко ГО, Гладун КВ. Особливості перебігу ожиріння у дітей підліткового віку. *Дитячий лікар.* 2016;47(2):20-6.

14. Синицын ПА, Порядина ГИ, Хмырова АП, Петрайкина ЕЕ, Пронина МЮ, Щербакова МЮ, и др. Метаболический синдром у детей и подростков. Клинико-генетические параллели. *Артериальная гипертензия.* 2010;16(5):479-83.

15. Місюра ОМ, Хайтович МВ. Аналіз основних поведінкових факторів кардіометаболічного ризику у підлітків. *Український науково-медичний молодіжний журнал.* 2016;98(4):46-50.

16. Малявская СИ, Лебедев АВ, Кострова ГН. Компоненты метаболического синдрома у детей и подростков с различным уровнем витамина D: результаты одномоментного исследования. *Вопросы современной педиатрии.* 2017;3:213-9.

17. Величко ВИ, Пичугина ЮА, Бажора ЯИ. Связь полиморфизма гена VDR с уровнем витамина D у детей с бронхиальной астмой на фоне избыточной массы тела или ожирения. *Здоров'я суспільства.* 2017;4:109-12.

18. Ших ЕВ, Милотова НМ. Роль полиморфизма гена VDR, кодирующего рецептор витамина D, в патогенезе артериальной гипертонии. *Биомедицина.* 2009;1:55-67.

19. Драпкина ОМ, Шепель РН. Плейотропные эффекты витамина Д. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(2):227-32.
20. Bandera Merchan B, Morcillo S, Martin-Nuñez G, Tinahones FJ, Macías-González M. The role of vitamin D and VDR in carcinogenesis: through epidemiology and basic sciences. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;167:203-18.
21. Поворознюк ВВ, Резниченко НА, Майлян ЭА. Основные экстраскелетные эффекты витамина D. Проблемы остеології. 2014;3:22-8.
22. Токарчук НІ, Пугач ММ. Аналіз зв'язку між однонуклеотидним поліморфізмом BsmI гена VDR та статусом вітаміну Д у дітей, хворих на рахіт. Современная педиатрия. 2015;65(1):40-3.
23. Галіяш НБ. Скринінг на виявлення вітамін-Д дефіциту серед дітей 10-16 років Тернопільської області. Проблемы остеології. 2015;3:33-5.
24. Балацька НІ. Дефіцит вітаміну Д у школярів Тернопільської області. Проблемы остеології. 2012;15(2):16-20.
25. Тяжка ОВ, Сельська ЗВ. Вітамін Д-статус у дітей з алергічними захворюваннями у весняно-літній період. Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. 2013;3:12-7.
26. Reis JP, von Mühlen D, Miller ER 3rd, Michos ED, Appel LJ. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics*. 2009;124(3):371n9. doi:10.1542/peds.2009-0213
27. Квашина ЛВ. Иммуномодулирующие эффекты витамина Д у детей. Здоровье ребенка. 2013;50(7):134-8.
28. Мальцев С, Мансурова Г. Метаболизм витамина Д и пути реализации его основных функций. Практическая медицина. 2014;9:12-9.
29. Громова ОА, Торшин ИЮ, Томилова ИК, Гилельс АВ. Метаболиты витамина Д: роль в диагностике и терапии витамин Д-зависимой патологии. Практическая медицина. 2017;5:4-10.
30. Комісаренко ЮІ, Великий ММ, Апуховська ЛІ. Дефіцит вітаміну D3 та його роль у розвитку метаболічних порушень. Біль.Суглоби.Хребет. 2017;3:102-8.

31. Дедов ИИ, Мазурина НВ, Огнева НА, Трошина ЕА., Рожинская ЛЯ, Яшков ЮИ. Нарушения метаболизма витамина D при ожирении. Ожирение и метаболизм. 2011;2:2-8.

32. Никитина ИЛ, Тодиева АМ, Ильина МН, Буданова МВ, Васильева ЕЮ, Каронова ТЛ. Опыт лечения витамином D: возможно ли повлиять на метаболические и кардиоваскулярные факторы риска у детей с ожирением? Артериальная гипертензия. 2015;21(4):426-35.

33. Цимбал ВМ. Визначення метаболітів вітаміну D у дітей з діабетичною нефропатією. Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. 2015;52(4):125-9.

34. Никитина ИЛ, Тодиева АМ, Каронова ТЛ. Метаболические риски у детей с ожирением и недостаточностью витамина D. Практическая медицина. 2017;106(5):48-53.

35. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* 2016 Jan;96(1):365-408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015.

36. Pike JW, Christakos S. Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017 Dec;46(4):815-43. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.001.

37. Wesley J., Christakos S. Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017 Dec;46(4):815-43. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.001

38. Семин С, Волкова Л, Моисеев А, Никитина Н. Перспективы изучения биологической роли витамина D. Педиатрия. 2012; 91(2):122-31.

39. Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, et al. 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. *Endokrynol Pol.* 2013;64(4):319-27.

40. Hossein-Nezhad A, Holick M. Vitamin D for Health: A Global Perspective.

Mayo Clin Proc. 2013 Jul;88(7):720-55. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011

41. Aspell N, Laird E, Healy M, Shannon T, Lawlor B, O'Sullivan M. The Prevalence and Determinants of Vitamin D Status in Community-Dwelling Older Adults: Results from the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *Nutrients*. 2019 Jun 1;11(6):1253. doi: 10.3390/nu11061253.

42. Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. *Annals of Epidemiology*. 2009;19(2):73-8.

43. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.

44. Hossein A, Holick M. Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo clinic proceedings*. 2013; 88(7):720-55.

45. Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2014;15(4):6184-223. doi:10.3390/ijms15046184

46. Nimitphong H, Holick MF, Fried SK, Lee MJ. 25-hydroxyvitamin D₃ and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ promote the differentiation of human subcutaneous preadipocytes. *PLoS One*. 2012;7(12):e52171.

47. Гергет ОМ, Константинова ЛІ, Кочегуров ВА. Математические методы прогнозирования здоровья детей раннего возраста. *Успехи современного естествознания*. 2013;5:165-9.

48. Сорокман ТВ, Підвисоцька НІ, Ластівка ІВ, Швиگار ЛВ. Оцінка медико-біологічних факторів ризику виникнення уроджених вад серцево-судинної системи у дітей. *Здоров'я дитини*. 2010;23(2):15-8.

49. Шульгай А-МА, Павлишин ГА, винахідники; Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», патентовласник. Спосіб корекції метаболічного синдрому у дітей. Патент України на корисну модель 133234. Опубл. 2019 Бер. 25.

50. Wacker M, Holick M. Vitamin D – Effects on Skeletal and Extraskkeletal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients*. 2013 Jan;5(1):111-48.

51. Holick MF. Vitamin D: Evolutionary, physiological and health perspectives. *Curr. Drug Targets*. 2011;12:4-18. doi: 10.2174/138945011793591635.
52. Татарчук ТФ, Булаченко ОВ, Капшук ІМ, Тарнопольська ВО. Недостатність вітаміну Д в генезі репродуктивного здоров'я. *Український медичний часопис*. 2015;5:56-61.
53. Майданник ВГ, Демчук СМ. Современные подходы к профилактике и лечению витамин-D-дефицитного рахита с позиции доказательной медицины. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2015;1:134-14.
54. Рылова НВ, Мальцев СВ, Жолинский АВ. Роль витамина D в регуляции иммунной системы. *Практическая медицина*. 2017;106(5):10-4.
55. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms: Review. *Gene*. 2004;338:143-56.
56. Hao Yi, Chen Y. Vitamin D levels and vitamin D receptor variants are associated with chronic heart failure in Chinese patients. *J Clin Lab Anal*. 2019 May;33(4):e22847. doi: 10.1002/jcla.22847
57. Wang L, Ma J, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM, Sesso HD. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor gene polymorphisms, and risk of hypertension in men. *Jur J Nutr* 2013;52(7):1771-9. DOI: 10.1007/s00394-012-0480-8
58. Bikle DD. The vitamin D receptor: a tumor suppressor in skin. *Discov Med*. 2011;11(56):7-17.
59. Chen S, Law CS, Grigsby CL, Olsen K, Hong TT, Zhang Y, Yeghiazarians Y, Gardner DG. Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. *Circulation*. 2011;124(17):1838-47.
60. Zhang H, Shen Z, Lin Y, Zhang J, Zhang Y, Liu P, et al. Vitamin D receptor targets hepatocyte nuclear factor 4 α and mediates protective effects of vitamin D in nonalcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem*. 2020;295(12):3891r905. doi:10.1074/jbc.RA119.011487
61. Tuckey R, Cheng C, Slominski A. The serum vitamin D metabolome: What

we know and what is still to discover. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019 Feb;186:4-21. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.09.003

62. Rochel N, Molnar F. Structural aspects of Vitamin D endocrinology. *Mol Cell Endocrinol.* 2017 Sep 15;453:22-35. doi: 10.1016/j.mce.2017.02.046.

63. Мальцев С, Закирова А, Мансурова Г. Роль витамина D в системе мать-плацента-плод. *Практическая медицина.* 2016;96(1):26-31.

64. Bikle D. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical. *Chem Biol.* 2014 Mar 20;21(3):319-29. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016

65. Chen YY, Powell TL, Jansson T. 1,25-Dihydroxy vitamin D₃ stimulates system A amino acid transport in primary human trophoblast cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;442:90-7. doi:10.1016/j.mce.2016.12.009

66. Carlberg C. Molecular endocrinology of vitamin D on the epigenome level. *Mol Cell Endocrinol.* 2017 Sep;453:14-21. doi: 10.1016/j.mce.2017.03.016.

67. Плещева АВ, Пигарова ЕА, Дзеранова ЛК. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения. *Ожирение и метаболизм.* 2012;2:33-44.

68. Holick MF. The D-Lightful Vitamin D for Child Health. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2012;36(1):9-19.

69. Ларіна ОВ. Вплив дефіциту вітаміну Д на стан репродуктивного здоров'я жінки. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2017;59(3):17-34.

70. Lee SM, Riley EM, Meyer MB, Benkusky NA, Plum LA, DeLuca HF, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Controls a Cohort of Vitamin D Receptor Target Genes in the Proximal Intestine That Is Enriched for Calcium-regulating Components. *J Biol Chem.* 2015 Jul 17;290(29):18199-215. doi: 10.1074/jbc.M115.665794.

71. Christakos S, Dhawan P, Ajibade D, Benn BS, Feng J, Joshi SS. Mechanisms involved in vitamin D mediated intestinal calcium absorption and in non-classical actions of vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010 Jul;121(1-2):183-7. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.005.

72. Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D bioavailability: state of the art.

Crit Rev Food Sci Nutr. 2015;55(9):1193-205. doi:10.1080/10408398.2012.688897.

73. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*. 2016 Jan;96(1):365-408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015

74. Ferreira GB, Vanherwegen A-S, Eelen G, Gutiérrez ACF, Van Lommel L, Marchal K, et al. Vitamin D₃ induces tolerance in human dendritic cells by activation of intracellular metabolic pathways. *Cell Reports*. 2015;10(5):711-25.

75. Mata-Greenwood E, Huber HF, Li C, Nathanielsz PW. Role of pregnancy and obesity on vitamin D status, transport, and metabolism in baboons. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019;316(1):63-72. doi:10.1152/ajpendo.00208.2018

76. Sezer OB, Bulus D, Hızlı S, Andıran N, Yılmaz D, Ramadan SU. Low 25-hydroxyvitamin D level is not an independent risk factor for hepatosteatosis in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(7):783c8. doi:10.1515/jpem-2015-0426

77. Майлян ЭА, Резниченко НА. Регуляция витамином D метаболизма костной ткани. *Медицинский вестник юга России*. 2017;8(1):12-20.

78. Каронова ТЛ, Андреева АТ, Злотникова ЕК, Гринева ЕН. Дефицит витамина D и артериальная гипертензия: что общего? *Артериальная гипертензия*. 2017;6:275-81.

79. Захарова ИН, Коровина НА, Дмитриева ЮА. Роль метаболитов витамина D при рахите у детей. *Педиатрия*. 2010;89(3):68-73.

80. Скрипченко НВ, Бухалко МА, Алексеева ЛА, Скрипченко ЕЮ. Значение витамина D в патологии человека. *Детские инфекции*. 2017;16(4):52-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-4-52-57>

81. Громова ОА, Торшин ИЮ, Гусева ЕИ, Захарова ИН, редактор. *Витамин D – смена парадигмы*. Москва:ТОРУС ПРЕСС; 2015. 464 с.

82. Pike JW, Meyer MB, Benkusky NA, Lee SM, St John H, Carlson A, et al. Genomic Determinants of Vitamin D-Regulated Gene Expression. *Vitam Horm*. 2016;100:21-44. doi: 10.1016/bs.vh.2015.10.011.

83. Бухалко МА, Скрипченко НВ, Скрипченко ЕЮ, Имянитов ЕН. Значение полиморфизма гена рецептора витамина D в патологии человека. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;6:23-8.
84. Miao Z, Wang S, Wang Y, Guo L, Zhang J, Liu Y, et al. A Potential Linking between Vitamin D and Adipose Metabolic Disorders. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Feb 18;2020:2656321. doi: 10.1155/2020/2656321
85. Pike JW, Meyer MB, Lee SM, Onal M, Benkusky NA. The vitamin D receptor: contemporary genomic approaches reveal new basic and translational insights. *J Clin Invest*. 2017 Apr 3;127(4):1146-54. doi: 10.1172/JCI88887.
86. Никитина ИЛ, Каронова ТЛ, Гринева ЕН. Дефицит витамина D и здоровье. *Артериальная гипертензия*. 2010;3:277-81.
87. Christakos S, Dhawan P, Porta A, Mady LJ, Seth T. Vitamin D and intestinal calcium absorption. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;347:25-9. doi: 10.1016/j.mce.2011.05.038.
88. Christakos S. Recent advances in our understanding of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ regulation of intestinal calcium absorption. *Arch Biochem Biophys*. 2012;523:73-6. doi: 10.1016/j.abb.2011.12.020.
89. Marks J, Srai SK, Biber J, Murer H, Unwin RJ, Debnam ES. Intestinal phosphate absorption and the effect of vitamin D: A comparison of rats with mice. *Exp Physiol*. 2006;91:531-7.
90. Ritter CS, Armbrecht HJ, Slatopolsky E, Brown AJ. 25-Hydroxyvitamin D₃ suppresses PTH synthesis and secretion by bovine parathyroid cells. *Kidney Int*. 2006;70:654-9. doi: 10.1038/sj.ki.5000394.
91. Grant WB. Ecological studies of the UVB-vitamin D-cancer hypothesis. *Anticancer Res*. 2012;32:223-36.
92. Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D and prevention of cancer—Ready for prime time? *N Engl J Med*. 2011;364:1385-7. doi: 10.1056/NEJMp1102022.
93. Duffy MJ, Murray A, Synnott NC, O'Donovan N, Crown J. Vitamin D analogues: potential use in cancer treatment. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;112:190-

7.

94. Keum N, Giovannucci E. Vitamin D supplements and cancer incidence and mortality: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014;111(5):976-80.

95. Abbas MA. Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;165(Pt B):369;81. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.08.004

96. Bischoff-Ferrari H. Relevance of vitamin D in muscle health. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012;13:71-7. doi: 10.1007/s11154-011-9200-6.

97. Ceglia L, Harris SS. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Calcif Tissue Int*. 2013 Feb;92(2):151-62. doi: 10.1007/s00223-012-9645-y.

98. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-a review of recent evidence. *Autoimmun Rev*. 2013;12(10):976-89.

99. Gandini S, Boniol M, Haukka J, Byrnes G, Cox B, Sneyd MJ, Mullie P, Autier P. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int J Cancer*. 2011;128(6):1414-24.

100. Welsh J. Function of the vitamin D endocrine system in mammary gland and breast cancer. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;453:88-95.

101. Van der Rhee H, Coebergh JW, de Vries E. Is prevention of cancer by sun exposure more than just the effect of vitamin D? A systematic review of epidemiological studies. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1422-36.

102. Hatse S, Lambrechts D, Verstuyf A, Smeets A, Brouwers B, Vandorpe T, et al. Vitamin D status at breast cancer diagnosis: correlation with tumor characteristics, disease outcome, and genetic determinants of vitamin D insufficiency. *Carcinogenesis*. 2012 Jul;33(7):1319-26. doi: 10.1093/carcin/bgs187.

103. Bjelakovic G, Glud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD007470. doi: 10.1002/14651858.CD007470.

104. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskkeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 2019 Aug;40(4):1109-51. doi: 10.1210/er.2018-00126 doi: 10.3390/nu5010111
105. Pilz S, Tomaschitz A, März W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin. Endocrinol.* 2011;75:575-84.
106. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, Fatourechi MM, Alkatib AA, Almandoz JP, et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1931-42.
107. Ford JA, MacLennan GS, Avenell A, Bolland M, Grey A, Witham M. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(3):746-55.
108. Lim K, Hamano T, Thadhani R. Vitamin D and Calcimimetics in Cardiovascular Disease. *Semin Nephrol.* 2018 May;38(3):251-66.
109. Корильчук НІ. Ожиріння як передумова метаболічного синдрому (огляд літератури). *Вісник наукових досліджень.* 2018;2:24-8.
110. Dura-Trave T, Gallinas-Victoriano F, Penafiel-Freire DM, Urretavizcaya-Martinez M, Moreno-Gonzalez P, Chueca-Guindulain MJ. Hypovitaminosis D and Cardiometabolic Risk Factors in Adolescents with Severe Obesity. *Children (Basel).* 2020;7(2):10. doi:10.3390/children7020010
111. Menezes AR, Lamb MC, Lavie CJ, DiNicolantonio JJ. Vitamin D and atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol.* 2014; 29(6):571-7.
112. Lavie CJ, Dinicolantonio JJ, Milani RV. Vitamin D and cardiovascular health. *Circulation.* 2013;128:2404-6.
113. Pelham CJ, Drews EM, Agrawal DK. Vitamin D controls resistance artery function through regulation of perivascular adipose tissue hypoxia and inflammation. *J Mol Cell Cardiol.* 2016;98:1110. doi:10.1016/j.yjmcc.2016.06.067
114. Каронова ТЛ, Шмoнина ИА, Андреева АТ, Байрамов АА, Беляева ОД. Дефицит витамина Д: причина или следствие ожирения? *Consilium medicum.* 2016;4:49-52.

115. Kumaratne M, Early G, Cisneros J. Vitamin D Deficiency and Association With Body Mass Index and Lipid Levels in Hispanic American Adolescents. *Glob Pediatr Health*. 2017;4:2333794X17744141. doi:10.1177/2333794X17744141
116. Mutt SJ, Hypponen E, Saarnio J, Jarvelin MR, Herzig KH. Vitamin D and adipose tissue-more than storage. *Front Physiol*. 2014;5:228.
117. Dura-Trave T, Gallinas-Victoriano F, Chueca-Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S. Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in obese Spanish children. *Nutr Diabetes*. 2017;7(3):e248. doi:10.1038/nutd.2016.50
118. Saggese G, Vierucci F, Prodam F, Cardinale F, Cetin I, Chiappini E, et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr*. 2018 May 8;44(1):51. doi: 10.1186/s13052-018-0488-7.
119. Снопов СА. Механизмы действия витамина Д на иммунную систему. *Медицинская иммунология*. 2014;6:499-530.
120. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013;5(7):2502b21. doi:10.3390/nu5072502
121. Абатуров АЕ, Завгородняя НЮ. Витамин-D-зависимая продукция антимикробных пептидов. *Здоровье ребенка*. 2012;36(1):105-12.
122. Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, Lubberts E. Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. *Front Immunol*. 2017;7:697. doi:10.3389/fimmu.2016.00697
123. Iftikhar R, Kamran SM. Vitamin D deficiency in patients with tuberculosis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2013;23(10):780-3.
124. Громова ОА, Торшин ИЮ, Учайкин ВФ. Роль витамина D в поддержании противотуберкулезного, антивирусного и общего противоинфекционного иммунитета. *Инфекционные болезни*. 2014;12(4):65-74.
125. Liu PT, Strenger S, Tang DH, Modlin RL. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J Immunol*. 2007;179(4):2060-3. doi:

10.4049/jimmunol.179.4.2060. PMID: 17675463.

126. Подзолкова НМ, Власова АЛ, Колода ЮА, Полетова ТН. Влияние дефицита и недостаточности витамина D на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2017;23(3):67-76. <https://doi.org/10.17116/repro201723367-76>.

127. Баклейчева МО, Ковалева ИВ, Беспалова ОН, Коган ИЮ. Влияние витамина D на репродуктивное здоровье женщины. Журнал акушерства и женских болезней. 2018;67(3):4-19. doi:10.17816/JOWD6734-19.

128. Паєнок ОС, Маслянюк ВА, Паньків ІВ. Вплив вітаміну D на перебіг вагітності, розвиток плода та здоров'я дітей у постнатальному періоді. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(7):694-704. doi:10.22141/2224-0721.14.7.2018.148778.

129. Bodnar LM, Klebanoff MA, Gernand AD, Platt RW, Parks WT, Catov JM, et al. Maternal vitamin D status and spontaneous preterm birth by placental histology in the US Collaborative Perinatal Project. *Am J Epidemiol.* 2014;179(2):168-76. doi:10.1093/aje/kwt237

130. Taheri M, Baheiraei A, Foroushani AR, Nikmanesh B, Modarres M. Treatment of vitamin D deficiency is an effective method in the elimination of asymptomatic bacterial vaginosis: A placebo-controlled randomized clinical trial. *Indian J Med Res.* 2015;141(6):799-806. doi:10.4103/0971-5916.160707

131. Choi R, Kim S, Yoo H, Cho YY, Kim SW, Chung JH, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant Korean women: the first trimester and the winter season as risk factors for vitamin D deficiency. *Nutrients.* 2015;7:3427-48. DOI: 10.3390/nu7053427.

132. Agarwal S, Kovilam O, Agrawal DK. Vitamin D and its impact on maternal-fetal outcomes in pregnancy: A critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018;58(5):755,69. doi:10.1080/10408398.2016.1220915

133. Miliku K, Vinkhuyzen A, Blanken LM, McGrath JJ, Eyles DW, Burne TH, et al. Maternal vitamin D concentrations during pregnancy, fetal growth patterns, and risks of adverse birth outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2016 Jun;103(6):1514-

22. doi: 10.3945/ajcn.115.123752.

134. Hollo A, Clemens Z, Lakatos P. Epilepsy and vitamin D. *Int J Neurosci.* 2014;124(6):387-93.

135. Moretti R, Morelli ME, Caruso P. Vitamin D in Neurological Diseases: A Rationale for a Pathogenic Impact. *Int J Mol Sci.* 2018;19(8):2245. doi:10.3390/ijms19082245

136. Annweiler C, Dursun E, Feron F, Gezen-AK D, Kalueff AV, Littlejohns T, et al. Vitamin D and cognition in older adults: Updated international recommendations. *J Intern Med.* 2014;277(1):45-57.

137. Keinreich K, Gruber M, Tomaschitz A, Schmid J. Vitamin D, arterial hypertension and cerebrovascular disease. *Indian J Med Res.* 2013;137(4):669-79.

138. Libonati L, Onesti E, Gori MC, Ceccanti M, Cambieri C, Fabbri A, et al. Vitamin D in amyotrophic lateral sclerosis. *Funct Neurol.* 2017;32(1):35-40. doi:10.11138/fneur/2017.32.1.035

139. Vacek JL, Vanga SR, Good M, Lai SM, Lakkireddy D, Howard PA. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *Am J Cardiol.* 2012;109:359-63.

140. Keinreich K, Tomaschitz A, Verheyen N, Pieber T, Gaksch M, Grüber MR, et al. Vitamin D and cardiovascular disease. *Nutrients.* 2013;5(8):3005-21. doi: 10.3390/nu5083005.

141. Chaudhuri JR, Mridula KR, Alladi S, Anamika A, Umamahesh M, Balaraju B, Swath A, Bandaru VS. Serum 25-hydroxyvitamin d deficiency in ischemic stroke and subtypes in Indian patients. *J Stroke.* 2014;16(1):44-50. doi: 10.5853/jos.2014.16.1.44.

142. Daubail B, Jacquin A, Guillard JC, Hervieu M, Osseby GV. Serum 25-hydroxyvitamin D predicts severity and prognosis in stroke patients. *Eur J Neurol.* 2013;20(1):57-61.

143. Kesby JP, Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. The effects of vitamin D on brain development and adult brain function. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;347(1-2):121-7. Doi:10.16/j.mce.2011.05.014.

144. Nassar MF, Amin DA, Hamed AI, Nassar JF, Abou-Zeid AE, Attaby MA. Vitamin D status and scholastic achievement in middle age childhood. *J Egypt Soc Parasitol.* 2012;42(2):349-58.
145. Simon KC, Munger KL, Ascherio A. Vitamin D and multiple sclerosis: epidemiology, immunology, and genetics. *Curr Opin Neurol.* 2012;25(3):246-51.
146. Комісаренко ЮІ. Вітамін D та його роль у регуляції метаболічних розладів при цукровому діабеті. *Ліки України.* 2013;4:51-4.
147. Алудван МБ, Кобиляк НМ, Комісаренко ЮІ. Метаболічні предиктори та дефіцит вітаміну D у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2019;15(6):459-68.
148. Lee CJ, Iyer G, Liu Y, Kalyani RR, Bamba N, Ligon CB, et al. The effect of vitamin D supplementation on glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of intervention studies. *J Diabetes Complications.* 2017;31(7):1115-1126. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.04.019.
149. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: A systematic review. *Eur. J Clin Nutr.* 2011;65:1005-15. doi: 10.1038/ejcn.2011.118.
150. Casey C, McGinty A, Holmes VA, Hill AJ, Patterson CC, Young IS, et al. Maternal vitamin D and markers of glycaemia during pregnancy in the Belfast centre of the Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome study. *Diabet Med.* 2018;35(7):972179. doi:10.1111/dme.13632
151. Zhu J, Bing C, Wilding JPH. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ attenuates IL-6 and IL-1 β -mediated inflammatory responses in macrophage conditioned medium-stimulated human white preadipocytes by modulating p44/42 MAPK and NF- κ B signaling pathways. *Diabetol Metab Syndr.* 2019;11:9. doi:10.1186/s13098-019-0405-2
152. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:22. doi:10.3389/fcvm.2020.00022
153. Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, Oosterwerff M, de Jongh R, Krul-Poel Y, et al. Vitamin D and type 2 diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;173:280o85. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.11.021

154. Mousa A, Naderpoor N, Wilson K, Plebanski M, de Courten MPJ, Scragg R, de Courten B. Vitamin D supplementation increases adipokine concentrations in overweight or obese adults. *Eur J Nutr.* 2020 Feb;59(1):195-204. doi: 10.1007/s00394-019-01899-5

155. Wimalawansa SJ. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:177-89.

156. Khan H, Kunutsor S, Franco OH, Chowdhury R. Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Proc Nutr Soc.* 2013;72(1):89-97. doi:10.1017/S0029665112002765

157. Zhang M, Gao Y, Tian L, Zheng L, Wang X, Liu W, Zhang Y, Huang G. Association of serum 25-hydroxyvitamin D3 with adipokines and inflammatory marker in persons with prediabetes mellitus. *Clinica chimica acta.* 2017;468:152-8.

158. Sylow L, Jensen TE, Kleinert M, Richter EA, Jensen TE . Rac1 is a novel regulator of contraction-stimulated glucose uptake in skeletal muscle. *Diabetes.* 2013;62(4):1139e51. doi:10.2337/db12-0491

159. Заболотна ІЕ, Іскренко ІМ. Поширеність ожиріння серед дітей та асоційовані з ним ризики розвитку неінфекційних захворювань. *Вісник проблем біології і медицини.* 2017;136(2):120-3.

160. Saxton S, Clark B, Withers S, Eringa E, Heagerty A. Mechanistic Links Between Obesity, Diabetes, and Blood Pressure: Role of Perivascular Adipose Tissue. *Physiol Rev.* 2019;99(4):1701–1763. doi:10.1152/physrev.00034.2018

161. Зелінська НБ. Ожиріння в дітей: визначення, лікування, профілактика. Клінічні практичні настанови Ендокринологічного Товариства Частина 2. *Український журнал дитячої ендокринології.* 2018;1:65-76.

162. Лебедева ЕН, Сетко НІ, Афонина СН. Витамини и ожирение. *Оренбургский медицинский вестник.* 2018;23(3):12-20.

163. Alleyne G, Nishtar S, Chan Hon Yee C, Radcliffe P, Clark H, et al. Draft Final Report of the Commission on Ending Childhood Obesity. Geneva, Switzerland:

World Health Organization; 2015. 52 p.

164. Childhood overweight and obesity. World Health Organization [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

165. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016. NCHS Data Brief. 2017;288:1-8.

166. Branca F, Haik Nikogosian H, Lobstein T, editors. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for respons. Copenhagen, Denmark: World Health Organization; 2009. 408 p.

167. Inchley J, Currie D, Jewell J, Breda J, Barnekow V, editors. Adolescent obesity and related behaviours: trends and inequalities in the WHO European Region, 2002–2014. Copenhagen, Denmark: World Health Organization; 2017. 100 p.

168. Report of the Commission on Ending Childhood Obesity [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017 [cited 2020 April 04]. 25 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259349/WHO-NMH-PND-ECHO-17.1-eng.pdf>

169. Dobbs R, Sawers C, Thompson F, Manyika J, Woetzel JR, Child P, McKenna S, Spatharou A. Overcoming Obesity: An Initial Economic Analysis. Jakarta, Indonesia: McKinsey Global Institute; 2014. 20 p.

170. Дячук ДД, Заболотна ІЕ, Яценко ЮБ. Ожиріння у дітей: фактори ризику та рекомендації з профілактики. Современная педиатрия. 2017;82(2):42-6.

171. Заболотна ІЕ, Яценко ЛВ. Ожиріння та надмірна маса тіла в дітей, критерії діагностики та статистика поширеності. Клінічна та профілактична медицина. 2019;8(2):36-46.

172. Зелінська НБ, Руденко НГ, Крушинська ЗГ. Хвороби ендокринної системи в дітей України у 2017 році: показники поширеності й захворюваності та їх динаміка. Український журнал дитячої ендокринології. 2018;2:5-15.

173. Skinner AC, Ravanbakht SN, Skelton JA, Perrin EM, Armstrong SC.

Prevalence of Obesity and Severe Obesity in US Children, 1999-2016. *Pediatrics*. 2018;141(3):e20173459. doi:10.1542/peds.2017-3459

174. Шляхова НВ, Будрейко ОА. Поширеність та структура дисліпідемій у дітей і підлітків з ожирінням та надлишковою масою тіла. Проблеми ендокринної патології. 2012;3:5-11.

175. Безвушко ЕВ, Костура ВЛ. Надмірна маса тіла і ожиріння та здоров'я дітей. Вісник проблем біології і медицини. 2015;118(2):68-72.

176. Зелінська НБ. Ожиріння та метаболічний синдром у дітей. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2013;4:62-72.

177. Herrera BM, Lindgren CM. The genetics of obesity. *Curr Diab Rep*. 2010;10(6):498-505. doi:10.1007/s11892-010-0153-z

178. Dev DA, McBride BA, Fiese BH, Jones BL, Cho H; Behalf Of The Strong Kids Research Team. Risk factors for overweight/obesity in preschool children: an ecological approach. *Child Obes*. 2013;9(5):399-408. doi:10.1089/chi.2012.0150

179. Нікіфорова ЯВ. Взаємозв'язок харчової поведінки з метаболічними чинниками ризику. Сучасна гастроентерологія. 2015;83(3):113-20.

180. Миняйлова НН, Сундукова ЕЛ, Ровда ЮИ, Казакова ЛМ. Взаимосвязь низкой массы тела при рождении с маркерами метаболического синдрома у подростков с ожирением. *Педиатрия*. 2010;89(5):24-32.

181. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005;115(4):500-3.

182. Erol M, Bostan Gayret O, Hamilcikan S, Can E, Yigit OL. Vitamin D deficiency and insulin resistance as risk factors for dyslipidemia in obese children. La deficiencia de vitamina D y la resistencia a la insulina como factores de riesgo de dislipidemia en niños obesos. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(2):133-9. doi:10.5546/aap.2017.eng.133

183. Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis,

neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*. 2015;64(1):24-34. doi:10.1016/j.metabol.2014.08.004

184. Сюрин АА, Кузнецов НС, Смуглов ЕП. Ожирение и метаболический синдром: особенности патогенеза, диагностика, принципы лечения и профилактики. *Кримский терапевтический журнал*. 2008;1:4-11.

185. Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*. 2013;5(4):1218-40. doi:10.3390/nu5041218

186. Lozano P, Henrikson NB, Morrison CC, Dunn J, Nguyen M, Blasi PR, et al. Lipid Screening in Childhood and Adolescence for Detection of Multifactorial Dyslipidemia: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;316(6):634-44. doi:10.1001/jama.2016.6423

187. Turer C, Lin H, Flores G. Prevalence of Vitamin D Deficiency Among Overweight and Obese US Children. *Pediatrics*. 2013 Jan;131(1):152-61.

188. Балацька НІ. Дефіцит вітаміну Д у населення України та чинники ризику його розвитку. *Вісник наукових досліджень*. 2013;1:37-40.

189. Макеєва НІ, Цимбал ВМ. Клінічне значення рівнів вітаміну Д у крові дітей із цукровим діабетом І типу. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2015;1:45-7.

190. Галіяш НБ. Скринінг на виявлення вітамін-Д дефіциту серед дітей 10-16 років Тернопільської області. *Проблеми остеології*. 2015;3:33-5.

191. Al-Daghri NM, Al-Saleh Y, Aljohani N, Alokail M, Al-Attas O, Alnaami AM, et al. Vitamin D Deficiency and Cardiometabolic Risks: A Juxtaposition of Arab Adolescents and Adults. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131315. doi:10.1371/journal.pone.0131315

192. Dura-Trave T, Gallinas-Victoriano F, Chueca-Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S, Moreno-Gonzalez P, Malumbres-Chacon M. Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in Spanish population of school children and adolescents. *Aten Primaria*. 2018;50(7):422-9. doi:10.1016/j.aprim.2017.06.003

193. Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, Erba P, Saggese G. Prevalence of hypovitaminosis D and predictors of vitamin D status in Italian healthy

adolescents. *Ital J Pediatr.* 2014;40:54. doi:10.1186/1824-7288-40-54

194. Захарова ИН, Климов ЛЯ, Курьянинова ВА, Долбня СВ, Майкова ИД, и др. Обеспеченность витамином Д детей грудного возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2016;6:68-76.

195. Зюзева НА, Вахлова ИВ. Состояние здоровья и обеспеченность витамином Д детей раннего возраста. *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2017;14(2):200-8.

196. Закирова АМ, Мальцев СВ. Обеспеченность витамином Д детей из группы медико-социального риска. *Практическая медицина.* 2017;106(5):36-40.

197. Захарова ИН, Соловьева ЕА, Климов ЛЯ, Васильева СВ, Творогова ТМ, и др. Эффективность коррекции гиповитаминоза D. *Медицинский совет.* 2017;9:136-42.

198. Зафт ВБ, Климова ЖО, Зафт АА, Галицька ВВ, Бойко ІВ. Дефіцит вітаміну Д та його сучасна лабораторна діагностика. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2015;2:81-8.

199. Rizzoli R, Boonen S, Brandi M-L, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin.* 2013;29(4):305-13.

200. Aspray TJ, Bowring C, Fraser W, Gittoes N, Javaid MK, Macdonald H, et al. National Osteoporosis Society vitamin D guideline summary. *Age Ageing.* 2014;43(5):592-5. doi:10.1093/ageing/afu093

201. Павлишин ГА, Шульгай А-МА. Вітамін D-статус у патогенезі розвитку захворювань дітей. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2018;(1):25-31. DOI 10.11603/24116-4944.2018.1.8800

202. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969;44(235):291-303. doi:10.1136/adc.44.235.291

203. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970;45(239):13-23. doi:10.1136/adc.45.239.13

204. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27.04.06 № 254 в редакції наказу МОЗ України від 03.02.2009 № 55 «Про затвердження протоколів лікування дітей з ендокринними захворюваннями» [Інтернет]. Київ. Доступно на: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ9106>.

205. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S, IDF Consensus Group. *Pediatr Diabetes*. 2007 Oct; 8(5):299-306.

206. Choi DH, Hur YI, Kang JH, Kim K, Cho YG, Hong S-M, et al. Usefulness of the Waist Circumference-to-Height Ratio in Screening for Obesity and Metabolic Syndrome among Korean Children and Adolescents: Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2010-2014. *Nutrients*. 2017;9(3):256. doi:10.3390/nu9030256

207. Bolek-Berquist J, Elliott ME, Gangnon RE, Gemar D, Engelke J, Lawrence SJ, et al. Use of a questionnaire to assess vitamin D status in young adults. *Public Health Nutr*. 2009;12(2):236a43.

208. Майданник ВГ, Хайтович МВ, Глебова ЛП, Місюра ЛІ, Терлецький РВ, Суходольська ЕС, та ін. Діагностика і лікування артеріальної гіпертензії у дітей і підлітків. Методичні рекомендації, затверджені Наказом МОЗ України. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2014;6(1):109-31.

209. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20171904. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-3035>

210. Pradhan S, Gautam K, Pyakurel D. Comparison of calculated LDL-cholesterol using the Friedewald formula and de Cordova formula with a directly measured LDL-cholesterol in Nepalese population. *Pract Lab Med*. 2020;20:e00165.

211. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines For Management of Dyslipidemia

and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract.* 2017 Apr;23(2):1-87. doi: 10.4158/EP171764.APPGL.

212. Васюкова О, Витебская А. Инсулинорезистентность при ожирении у детей: спорность оценки. *Проблемы эндокринологии.* 2009;55(3):8-12.

213. Souberbielle JC, Brazier F, Pickett ML, Cormier C, Minisola S, Cavalier E. How the reference values for serum parathyroid hormone concentration are (or should be) established? *J Endocrinol Invest.* 2017;40(3):241-56. doi:10.1007/s40618-016-0553-2

214. Hijjawi NS, Al-Radaideh AM, Al-Fayomi KI, Nimer NA, Alabadi HA, Al-Zu'bi RM, et al. Relationship of serum leptin with some biochemical, anthropometric parameters and abdominal fat volumes as measured by magnetic resonance imaging. *Diabetes Metab Syndr.* 2018;12(3):207-13. doi:10.1016/j.dsx.2017.09.004

215. Higgins V, Adeli K. Pediatric Metabolic Syndrome: Pathophysiology and Laboratory Assessment. *EJIFCC.* 2017 Mar 8;28(1):25-42.

216. Гузій ОВ. Зміни реактивності показників серцевого ритму на кероване дихання при тренуванні загальної витривалості. *Запорожский медицинский журнал.* 2018;20(1):36-40.

217. Громнацька НМ, Черкас АП. Залежність варіабельності серцевого ритму від характеру розподілу жирової тканини у дітей з метаболічним синдромом. *Сімейна медицина.* 2014;54(4):42-6.

218. Андреева ЯО, Мирний ДП. Варіабельність серцевого ритму у осіб молодого віку з ожирінням аліментарно-конституціонального генезу. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії.* 2017;60(4):124-8.

219. Яблчанский НИ, Мартыненко АВ. Вариабельность сердечного ритма. Харьков: КНУ; 2010. 131 с.

220. Андреева ЯО, Токаренко ОІ, Мирний ДП. Вікові особливості варіабельності серцевого ритму при ожирінні. *Scientific Journal «ScienceRise:*

Medical Science». 2018;21(1):25-8.

221. Новикова ДС, Попкова ТВ, Герасимов АН., Волков АВ, Насонов ЕЛ. Сравнение показателей variability ритма сердца, нормированных по возрасту и частоте сердечных сокращений, у женщин без ревматических заболеваний. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9(2):127-32.

222. Цветков ВА, Чернуха СН, Вильцанюк ИА, Куница ВН. Факторы риска развития диабетической автономной нейропатии сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа. Крымский терапевтический журнал. 2015;4:76-9.

223. Майданник ВГ, Суліковська ВГ. Спектральний аналіз варіабельності серцевого ритму серця у дітей при різних захворюваннях. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2005;1:32-9.

224. Шульгай А-МА. Фактори впливу на розвиток ожиріння у дітей підліткового віку. В: Шульгай А, Кліщ І, Мазур ЛП, редактори. Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2020 Квіт. 13-15; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020. с.123.

225. Павлишин ГА, Шульгай А-МА, Шульгай ОМ. Особливості харчування дітей підліткового віку з дефіцитом вітаміну D та ожирінням. В: Макєєва НІ, Головачова ВО, Прийма ЮС, редактори. Матеріали Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією; 2020 Бер. 17-18; Харків. Харків: ХНМУ; 2020. с.142-143.

226. Шульгай А-МА. Характеристика факторів ризику метаболічного синдрому у підлітків. В: Майданник ВГ, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування дитячих хвороб; 2019 Квіт. 18-19; Київ. Київ: НМУ; 2019. с.32.

227. Шульгай А-МА. Дефіцит вітаміну D у дітей підліткового віку. В: Корда ММ, редактор. Матеріали XXIII міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2019 Квіт. 15-17; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2019. с.180.

228. Shulhai A-MA, Pavlyshyn HA, Shulhai OM. Peculiarities of the

prevalence and risk factors for vitamin D deficiency in overweight and obese adolescents in Ukraine. Arch Balk Med Union. 2019;54(1):57-63. doi.org/10.31688/ABMU.2019.54.1.08

229. Шульгай А-М. Статус вітаміну D у дітей з метаболічними порушеннями. В: Майданник ВГ, редактор. Матеріали в Міжнародному журналі педіатрії, акушерства та гінекології з XIII конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії»; 2018 Лист. 8-9; Київ. Київ: НМУ; 2018. с.65.

230. Сивик МР, Шульгай А-МА. Обеспечение витамином D и кальцием детей с эндокринной патологией. И: Баротов АК, редактор. Материалы XIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием Медицинская наука: Новые возможности; 2018 Апр. 27; Таджикистан, Душанбе. Душанбе: ТГМУ; 2018. с.342.

231. Павлишин ГА, Шульгай А-МА. Забезпеченість вітаміном D підлітків та визначення факторів ризику розвитку її недостатності. В: Макєєва НІ, Алєкєєва НІ, Ярова КК, Головачова ВО, редактори. Матеріали Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією; 2018 Бер.22-23; Харків. Харків: ХНМУ; 2018. с.252-253.

232. Шульгай А-МА, Павлишин ГА. Взаємозв'язок адипокінів та вітаміну D статусу у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням. В: Кліщ ІМ, редактор. Матеріали LXIII наук.-практ. конф. Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2020 Черв. 12; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2020. с.54-55.

233. Shulhai AM, Pavlyshyn H, Shulhai O. Relation of carbohydrate exchange markers with vitamin D status in adolescents with overweight and obesity. Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism. 2019;25(4):169-76. doi:10.5114/pedm.2019.89640.

234. Shulhai AMA, Pavlyshyn HA. Features of lipid metabolism in overweight and obese adolescents depending on the various levels of vitamin D. Здобутки

клінічної і експериментальної медицини. 2019;(2):37-43.
<https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v0.i2.10367>

235. Shulhai A-M, Pavlyshyn H, Shulhai O. Metabolic disorders in adolescents with overweight and obesity. In: Mazur A, editor. XXXV Zjazd Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego; 2019 Sep. 05-07; Rzeszow, Poland. Rzeszow: Grupa Medica; 2019. p.147.

236. Шульгай А-М, Павлишин Г. Особливості метаболічного синдрому у дітей з ожирінням при дефіциті вітаміну D. В: Кліщ ІМ, редактор. Матеріали LXII наук.-практ. конф. Здобутки клінічної та експериментальної медицини (присвяченої 165-річчю від дня народження І.Я. Горбачевського); 2019 Черв. 13; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2019. с.77-78.

237. Шульгай А-МА. Функціональний стан вегетативної нервової системи у дітей з гіпоталамічним синдромом. В: Корда ММ, редактор. Матеріали XXII міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених; 2018 Квіт. 23-25; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2018. с.160.

238. Shulhai AA. Prevalence of metabolic syndrome among obese adolescents in Ternopil region. В: Бойчук ТМ, редактор. Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених ВІМСО 2020; 2020 Квіт. 07-08; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2020. с.303.

239. Павлишин ГА, Шульгай А-МА. Вплив метаболічних порушень на забезпеченість вітаміном D підлітків з ожирінням. Український журнал дитячої ендокринології. 2019;4(32):23-9. doi: <http://doi.org/10.30978/UJPE2019-4-23>

240. Павлишин ГА, Шульгай А-МА. Асоціація між рівнем вітаміну D і кардіометаболічними ризиками у дітей підліткового віку з надмірною масою тіла та ожирінням. В: Макєєва НІ, Головачова ВО, Алексеєва НІ, Ярова КК, редактори. Матеріали Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією; 2019 Бер. 19-20; Харків. Харків: ХНМУ; 2019. с.159-160.

241. Shulhai A-M. Prevalence of metabolic syndrome among adolescents with excessive weight. In: Pogorielov M, editor. Abstract book of International Scientific

and Practical Conference of Students, Postgraduates and Young Scientist Biomedical Perspectives; 2019 Oct. 16-18; Sumy. Sumy: Sumy State University; 2019. p.39.

242. Шульгай А-МА, Павлишин ГА. Рівень вітаміну D і кардіометаболічні фактори ризику у дітей підліткового віку з ожирінням. Світ Медицини та Біології. 2019;68(2):148-53. doi 10.26724/2079-8334-2019-2-68-148-153

243. Chung ST, Onuzuruike AU, Magge SN. Cardiometabolic risk in obese children. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1411(1):166-83. doi:10.1111/nyas.13602

244. Li L, Perez A, Wu LT, Ranjit N, Brown HS, Kelder SH. Cardiometabolic Risk Factors among Severely Obese Children and Adolescents in the United States, 1999-2012. *Child Obes.* 2016;12(1):12-9. doi:10.1089/chi.2015.0136

245. Kostovski M, Simeonovski V, Mironska K, Tasic V, Gucev Z. Metabolic Profiles in Obese Children and Adolescents with Insulin Resistance. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(3):511-8. doi:10.3889/oamjms.2018.097

246. Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney Int.* 2010;78(2):140-5. doi:10.1038/ki.2010.17

247. Lai YH, Fang TC. The pleiotropic effect of vitamin D. *ISRN Nephrol.* 2013 Sep 4;2013:898125. doi:10.5402/2013/898125

248. Censani M, Hammad HT, Christos PJ, Schumaker T. Vitamin D Deficiency Associated With Markers of Cardiovascular Disease in Children With Obesity. *Glob Pediatr Health.* 2018 Jan 12;5:2333794X17751773. doi: 10.1177/2333794X17751773.

249. Wolden-Kirk H, Overbergh L, Christesen HT, Brusgaard K, Mathieu C. Vitamin D and diabetes: its importance for beta cell and immune function. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;347(1-2):106-20. doi:10.1016/j.mce.2011.08.016

250. Altieri B, Grant WB, Della Casa S, Orio F, Pontecorvi A, Colao A, et al. Vitamin D and pancreas: The role of sunshine vitamin in the pathogenesis of diabetes mellitus and pancreatic cancer. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57(16):3472-88. doi:10.1080/10408398.2015.1136922

251. Пацьків ВІ, Поворожнюк ВВ, Пацьків ІВ, Бойко ВІ, Глуговська СВ.

Стан забезпечення вітаміном D населення Західного регіону України. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;3:268-71.

252. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull.* 2014;39(4):322-50. doi:10.1111/nbu.12108

253. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(6):692-701. doi:10.1097/MPG.0b013e31828f3c05

254. Cashman KD. Vitamin D in childhood and adolescence. *Postgrad Med J.* 2007;83(978):230-5. doi:10.1136/pgmj.2006.052787

255. Огнєв ВА, Помогайбо КГ. Аналіз та оцінка справжнього рівня поширеності надмірної ваги та ожиріння серед дітей шкільного віку м. Харкова. Україна. Здоров'я нації. 2016;41(4/1):172-6.

256. Raj M, Kumar RK. Obesity in children & adolescents. *Indian J Med Res.* 2010;132(5):598-607.

257. Степанова ТН, Боровик ТЭ, Семенова НН, Дмитриенко ЛИ. Ожирение и возможности его диетической коррекции. *Медицинский совет.* 2007;4:58-65.

258. Helde-Frankling M, Bjorkhem-Bergman L. Vitamin D in Pain Management. *Int J Mol Sci.* 2017;18(10):2170. doi:10.3390/ijms18102170

259. Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12(6):628-33. doi:10.1097/MCO.0b013e328331c707

260. Rejnmark L. Effects of vitamin d on muscle function and performance: a review of evidence from randomized controlled trials. *Ther Adv Chronic Dis.* 2011;2(1):25-37. doi:10.1177/2040622310381934

261. Cimini FA, Barchetta I, Carotti S, Bertocchini L, Baroni MG, Vespasiani-Gentilucci U, et al. Relationship between adipose tissue dysfunction, vitamin D deficiency and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2017;23(19):3407-17. doi:10.3748/wjg.v23.i19.3407

262. Бокова ТА. Факторы риска формирования метаболического синдрома у детей с ожирением. *Российский вестник перинатологии и*

педиатрии. 2018;63(3):64-9.

263. Kang M, Yoo JE, Kim K, Choi S, Park SM. Associations between birth weight, obesity, fat mass and lean mass in Korean adolescents: the Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *BMJ Open*. 2018;8(2):e018039. doi:10.1136/bmjopen-2017-018039

264. Rito AI, Buoncristiano M, Spinelli A, Salanave B, Kunešová M, Hejgaard T, et al. Association between Characteristics at Birth, Breastfeeding and Obesity in 22 Countries: The WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative – COSI 2015/2017. *Obes Facts*. 2019;12(2):226-43. doi:10.1159/000500425

265. Jornayvaz FR, Vollenweider P, Bochud M, Mooser V, Waeber G, Marques-Vidal P. Low birth weight leads to obesity, diabetes and increased leptin levels in adults: the CoLaus study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:73. doi:10.1186/s12933-016-0389-2

266. Peterson CA, Belenchia AM. Vitamin D deficiency & childhood obesity: a tale of two epidemics. *Mo Med*. 2014;111(1):49-53.

267. Cheng L. The Convergence of Two Epidemics: Vitamin D Deficiency in Obese School-aged Children. *J Pediatr Nurs*. 2018;38:20N6. doi:10.1016/j.pedn.2017.10.005

268. Zakharova I, Klimov L, Kuryaninova V, Nikitina I, Malyavskaya S, Dolbnya S, et al. Vitamin D Insufficiency in Overweight and Obese Children and Adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:103. doi:10.3389/fendo.2019.00103

269. Nair S. Vitamin D deficiency and liver disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2010;6(8):491-3.

270. Drincic AT, Armas LA, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(7):1444-8. doi:10.1038/oby.2011.404

271. Migliaccio S, Di Nisio A, Mele C, Scappaticcio L, Savastano S, Colao A, et al. Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty? *Int J Obes Suppl*.

2019;9(1):20-31. doi:10.1038/s41367-019-0010-8

272. Greene-Finestone LS, Garriguet D, Brooks S, Langlois K, Whiting SJ. Overweight and obesity are associated with lower vitamin D status in Canadian children and adolescents. *Paediatr Child Health*. 2017;22(8):438d44. doi:10.1093/pch/pxx116

273. Kaddam IM, Al-Shaikh AM, Abaalkhail BA, Asseri KS, Al-Saleh YM, Al-Qarni AA, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its associated factors in three regions of Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2017;38(4):381n90. doi:10.15537/smj.2017.4.18753

274. Ganji V, Martineau B, Van Fleit WE. Association of serum vitamin D concentrations with dietary patterns in children and adolescents. *Nutr J*. 2018;17(1):58. doi:10.1186/s12937-018-0365-7

275. Al-Agha AE, Alsharief AA, Ahmed MS, Nassir AY. The Effect of Socioeconomic Status on Vitamin D Level in Children's and Adolescents Living at Jeddah, Saudi Arabia. *Evid Based Med Pract*. 2016;2(2):1-5. Doi: 10.4172/2471-9199.1000109

276. Gilbert-Diamond D, Baylin A, Mora-Plazas M, Marin C, Arsenault JE, Hughes MD, et al. Vitamin D deficiency and anthropometric indicators of adiposity in school-age children: a prospective study. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(6):1446-51. doi:10.3945/ajcn.2010.29746

277. Datta S, Pal M, DE A. The dependency of vitamin d status on anthropometric data. *Malays J Med Sci*. 2014;21(3):54-61.

278. Pelegriani A, Silva DA, Silva JM, Grigollo L, Petroski EL. Anthropometric indicators of obesity in the prediction of high body fat in adolescents. *Rev Paul Pediatr*. 2015;33(1):56-62. doi:10.1016/j.rpped.2014.06.007

279. Alkhatatbeh MJ, Amara NA, Abdul-Razzak KK. Association of 25-hydroxyvitamin D with HDL-cholesterol and other cardiovascular risk biomarkers in subjects with non-cardiac chest pain. *Lipids Health Dis*. 2019 Jan 26;18(1):27. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-0961-3>

280. Glueck CJ, Jetty V, Rothschild M, Duhon G, Shah P, Prince M, et al.

Associations between Serum 25-hydroxyvitamin D and Lipids, Lipoprotein Cholesterols, and Homocysteine. *N Am J Med Sci.* 2016;8(7):284-90. doi:10.4103/1947-2714.187137

281. Soliman AT, De Sanctis V, Elalaily R, Bedair S, Kassem I. Vitamin D deficiency in adolescents. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18(1):9-16. doi:10.4103/2230-8210.145043

282. Vanlint S. Vitamin D and obesity. *Nutrients.* 2013;5(3):949-56. doi:10.3390/nu5030949

283. Gil A, Plaza-Diaz J, Mesa M, D: Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab* 2018;72:87-95. doi: 10.1159/000486536

284. Li J, Byrne ME, Chang E, Jiang Y, Donkin SS, Buhman KK, Burgess JR, Teegarden D. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D hydroxylase in adipocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008 Nov;112(1-3):122-6. doi: 10.1016/j.jsbmb.2008.09.006.

285. Sebo ZL, Rodeheffer MS. Assembling the adipose organ: adipocyte lineage segregation and adipogenesis in vivo. *Development.* 2019;146(7):dev172098. doi:10.1242/dev.172098

286. Narvaez CJ, Simmons KM, Brunton J, Salinero A, Chittur SV, Welsh JE. Induction of STEAP4 correlates with 1,25-dihydroxyvitamin D₃ stimulation of adipogenesis in mesenchymal progenitor cells derived from human adipose tissue. *J Cell Physiol.* 2013;228(10):2024S36. doi:10.1002/jcp.24371

287. Kloting N, Blüher M. Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2014;15:277-87.

288. Каронова ТЛ, Гринева ЕН, Михеева ЕП, Беляева ОД, Красильникова ЕИ, Никитина ИЛ. Уровень витамина D и его взаимосвязь с количеством жировой ткани и содержанием адипоцитокинов у женщин репродуктивного возраста. *Проблемы эндокринологии.* 2012;6:19-23.

289. Moore CE, Liu Y. Elevated systolic blood pressure of children in the United States is associated with low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations related to body mass index: National Health and Examination Survey 2007-2010. *Nutr Res.* 2017;38:64-70.

290. McMullan CJ, Borgi L, Curhan GC, Fisher N, Forman JP. The effect of vitamin D on renin-angiotensin system activation and blood pressure: a randomized control trial. *J Hypertens*. 2017;35(4):822-9. doi:10.1097/HJH.0000000000001220
291. Куприенко НБ, Смирнова НН. Витамин D, ожирение и риск кардиоренальных нарушений у детей. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(1):48-58.
292. Литвинова ЛС, Кириенкова ЕВ, Мазунин ИО, Василенко МА, Фаттахов НС. Патогенез инсулинорезистентности при метаболическом ожирении. *Биомедицинская химия*. 2015;1:70-82.
293. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med*. 2013;7(1):14-24. doi:10.1007/s11684-013-0262-6
294. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev*. 2005;26(2):19-39.
295. Szymczak-Pajor I, Sliwinska A. Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. *Nutrients*. 2019;11(4):794. doi:10.3390/nu11040794
296. Park JE, Pichiah PBT, Cha YS. Vitamin D and Metabolic Diseases: Growing Roles of Vitamin D. *J Obes Metab Syndr*. 2018;27(4):223-32. doi:10.7570/jomes.2018.27.4.223
297. Wimalawansa SJ. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:177-89. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.09.017
298. Ahima RS, Osei SY. Adipokines in obesity. *Front Horm Res*. 2008;36:182-97. doi:10.1159/000115365
299. Koszowska AU, Nowak J, Dittfeld A, Bronczyk-Puzoń A, Kulpok A, Zubelewicz-Szkodzinska B. Obesity, adipose tissue function and the role of vitamin D. *Cent Eur J Immunol*. 2014;39(2):260-4. doi:10.5114/ceji.2014.43732
300. Vaidya A, Williams JS, Forman JP. The independent association between 25-hydroxyvitamin D and adiponectin and its relation with BMI in two large cohorts: the NHS and the HPFS. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(1):186-91.

doi:10.1038/oby.2011.210

301. Bidulescu A, Morris AA, Stoyanova N, Meng YX, Vaccarino V, Quyyumi AA, et al. Association between Vitamin D and Adiponectin and Its Relationship with Body Mass Index: The META-Health Study. *Front Public Health*. 2014 Oct 14;2:193. doi: 10.3389/fpubh.2014.00193.

302. Mohammadi SM, Eghbali SA, Soheilikhah S, Ashkezari SJ, Salami M, Afkhami-Ardekani M, et al. The effects of vitamin D supplementation on adiponectin level and insulin resistance in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes: a randomized double-blinded controlled trial. *Electron Physician*. 2016 Sep 20;8(9):2849-54. doi: 10.19082/2849.

303. Xu W, Tian M, Zhou Y. The relationship between insulin resistance, adiponectin and C-reactive protein and vascular endothelial injury in diabetic patients with coronary heart disease. *Exp Ther Med*. 2018;16(3):2022-6. doi:10.3892/etm.2018.6407

304. Yoo JW, Song CW, Lim HH. Leptin and adiponectin levels in girls with central precocious puberty before and during GnRH agonist treatment. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;21(4):199-205. doi:10.6065/apem.2016.21.4.199

305. Nobre JL, Lisboa PC, Carvalho JC, Martins MR, Vargas S, Barja-Fidalgo C, et al. Leptin blocks the inhibitory effect of vitamin D on adipogenesis and cell proliferation in 3T3-L1 adipocytes. *Gen Comp Endocrinol*. 2018;266:1n8. doi:10.1016/j.ygcen.2018.01.014

306. Hajimohammadi M, Shab-Bidar S, Neyestani TR. Vitamin D and serum leptin: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71(10):1144-53. doi:10.1038/ejcn.2016.245

307. Piestrzeniewicz K, Luczak K, Komorowski J, Maciejewski M, Goch JH. The relationship between leptin and obesity and cardiovascular risk factors in men with acute myocardial infarction. *Cardiol J*. 2007;14(3):252-9.

308. Menendez C, Lage M, Peino R, Concheiro P, Diéguez C, Casanueva FF. Retinoic acid and vitamin D(3) powerfully inhibit in vitro leptin secretion by human

adipose tissue. *J Endocrinol.* 2001;170(2):425-31. doi:10.1677/joe.0.1700425

309. Martins JS, Palhares MO, Teixeira OC, Gontijo Ramos M. Vitamin D Status and Its Association with Parathyroid Hormone Concentration in Brazilians. *J Nutr Metab.* 2017;2017:9056470. doi:10.1155/2017/9056470

310. Adami S, Viapiana O, Gatti D, Idolazzi L, Rossini M. Relationship between serum parathyroid hormone, vitamin D sufficiency, age, and calcium intake. *Bone.* 2008;42(2):267-70. doi:10.1016/j.bone.2007.10.003

311. Heuck CC, Ritz E. Does parathyroid hormone play a role in lipid metabolism? *Contrib Nephrol.* 1980;20:118-28. doi:10.1159/000384961

312. Lacour B, Basile C, Drüeke T, Funck-Brentano JL. Parathyroid function and lipid metabolism in the rat. *Miner Electrolyte Metab.* 1982;7(3):157-65.

313. Guarino D, Nannipieri M, Iervasi G, Taddei S, Bruno RM. The Role of the Autonomic Nervous System in the Pathophysiology of Obesity. *Front Physiol.* 2017 Sep 14;8:665. doi:10.3389/fphys.2017.00665

314. Liatis S, Tentolouris N, Katsilambros N. Cardiac autonomic nervous system activity in obesity. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004;1(3):476-83.

315. Burt MG, Mangelsdorf BL, Stranks SN, Mangoni AA. Relationship between Vitamin D Status and Autonomic Nervous System Activity. *Nutrients.* 2016 Sep 13;8(9):565. doi: 10.3390/nu8090565

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

1. Павлишин ГА, Шульгай А-МА. Вітамін D-статус у патогенезі розвитку захворювань дітей. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;(1):25-31. DOI 10.11603/24116-4944.2018.1.8800.
2. Shulhai AMA, Pavlyshyn HA, Shulhai OM. Peculiarities of the prevalence and risk factors for vitamin D deficiency in overweight and obese adolescents in Ukraine. Arch Balk Med Union. 2019;54(1):57-63. doi.org/10.31688/ABMU.2019.54.1.08
3. Шульгай А-МА, Павлишин ГА. Рівень вітаміну D і кардіометаболічні фактори ризику у дітей підліткового віку з ожирінням. Світ медицини та біології. 2019;68(2):148-53. doi 10.26724/2079-8334-2019-2-68-148-153.
4. Shulhai AMA, Pavlyshyn HA. Features of lipid metabolism in overweight and obese adolescents depending on the various levels of vitamin D. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2019;2:37-43. https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v0.i2.10367.
5. Shulhai A, Pavlyshyn H, Shulhai O. Relation of carbohydrate exchange markers with vitamin D status in adolescents with overweight and obesity. Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism. 2019;25(4):169-76. doi:10.5114/pedm.2019.89640.
6. Павлишин ГА, Шульгай А-МА. Вплив метаболічних порушень на забезпеченість вітаміном D підлітків з ожирінням. Український журнал дитячої ендокринології. 2019;4(32):23-29. doi: http://doi.org/10.30978/UJPE2019-4-23.
7. Павлишин ГА, Шульгай А-МА. Забезпеченість вітаміном D підлітків та визначення факторів ризику розвитку її недостатності. В: Макєєва НІ, Алексєєва НІ, Ярова КК, Головачова ВО, редактори. Матеріали Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією; 2018 Бер.22-23; Харків. Харків: ХНМУ; 2018. с.252-253.

8. Сивик МР, Шульгай А-МА. Обеспечение витамином D и кальцием детей с эндокринной патологией. И: Баротов АК, редактор. Материалы XIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием Медицинская наука: Новые возможности; 2018 Апр. 27; Таджикистан, Душанбе. Душанбе: ТГМУ; 2018. с.342.

9. Шульгай А-МА. Функціональний стан вегетативної нервової системи у дітей з гіпоталамічним синдромом. В: Корда ММ, редактор. Матеріали XXII міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених; 2018 Квіт. 23-25; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2018. с.160.

10. Шульгай А-М. Статус вітаміну D у дітей з метаболічними порушеннями. В: Майданник ВГ, редактор. Матеріали в Міжнародному журналі педіатрії, акушерства та гінекології з XIII конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії»; 2018 Лист. 8-9; Київ. Київ: НМУ; 2018. с.65.

11. Павлишин ГА, Шульгай А-МА. Асоціація між рівнем вітаміну D і кардіометаболічними ризиками у дітей підліткового віку з надмірною масою тіла та ожирінням. В: Макєєва НІ, Головачова ВО, Алексеєва НІ, Ярова КК, редактори. Матеріали Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією; 2019 Бер. 19-20; Харків. Харків: ХНМУ; 2019. с.159-160.

12. Шульгай А-МА. Дефіцит вітаміну D у дітей підліткового віку. В: Корда ММ, редактор. Матеріали XXIII міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2019 Квіт. 15-17; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2019. с.180.

13. Шульгай А-МА. Характеристика факторів ризику метаболічного синдрому у підлітків. В: Майданник ВГ, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування дитячих хвороб; 2019 Квіт. 18-19; Київ. Київ: НМУ; 2019. с.32.

14. Шульгай А-М, Павлишин Г. Особливості метаболічного синдрому у дітей з ожирінням при дефіциті вітаміну D. В: Кліщ ІМ, редактор. Матеріали

LXII наук.-практ. конф. Здобутки клінічної та експериментальної медицини (присвяченої 165-річчю від дня народження І.Я. Горбачевського); 2019 Черв. 13; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2019. с.77-78.

15. Shulhai A-M. Prevalence of metabolic syndrome among adolescents with excessive weight. In: Pogorielov M, editor. Abstract book of International Scientific and Practical Conference of Students, Postgraduates and Young Scientist Biomedical Perspectives; 2019 Oct. 16-18; Sumy. Sumy: Sumy State University; 2019. p.39.

16. Shulhai A-M, Pavlyshyn H, Shulhai O. Metabolic disorders in adolescents with overweight and obesity. In: Mazur A, editor. XXXV Zjazd Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego; 2019 Sep. 05-07; Rzeszow, Poland. Rzeszow: Grupa Medica; 2019. p.147.

17. Павлишин ГА, Шульгай А-МА, Шульгай ОМ. Особливості харчування дітей підліткового віку з дефіцитом вітаміну D та ожирінням. В: Макєєва НІ, Головачова ВО, Прийма ЮС, редактори. Матеріали Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією; 2020 Бер. 17-18; Харків. Харків: ХНМУ; 2020. с.142-143.

18. Shulhai AA. Prevalence of metabolic syndrome among obese adolescents in Ternopil region. В: Бойчук ТМ, редактор. Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених ВІМСО 2020; 2020 Квіт. 07-08; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2020. с.303.

19. Шульгай А-МА. Фактори впливу на розвиток ожиріння у дітей підліткового віку. В: Шульгай А, Кліщ І, Мазур ЛП, редактори. Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2020 Квіт. 13-15; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020. с.123.

20. Шульгай А-МА, Павлишин ГА. Взаємозв'язок адипокінів та вітамін-D статусу у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням. В: Кліщ ІМ, редактор. Матеріали LXIII наук.-практ. конф. Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2020 Черв. 12; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2020. с.54-55.

21. Шульгай А-МА, Павлишин ГА, винахідники; Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», патентовласник. Спосіб корекції метаболічного синдрому у дітей. Патент України на корисну модель 133234. Опубл. 2019 Бер. 25.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- Українська науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (м.Харків, 22–23 березня 2018 р.) *(публікація і доповідь)*;
- XXII міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м.Тернопіль, 23–25 квітня 2018 р.) *(публікація і доповідь)*;
- XIII научно-практическая конференция молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Медицинская наука: Новые возможности» (г. Душанбе, 27 апреля 2018 г.) *(публікація і доповідь)*;
- XIII конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м. Київ, 8–9 листопада 2018 р.) *(публікація)*;
- Українська науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (м. Харків, 19–20 березня 2019 р.) *(публікація і доповідь)*;
- XXIII міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 15–17 квітня 2019 р.) *(публікація і доповідь)*;
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування дитячих хвороб» (м. Київ, 18 квітня 2019 р.) *(публікація)*;
- LXII науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (присвячена 165-річчю від дня народження І.Я. Горбачевського) (м. Тернопіль, 13 червня 2019 р.) *(публікація і доповідь)*;
- International Scientific and Practical Conference of Students, Postgraduates and Young Scientist «Biomedical Perspectives» (Sumy, 16-18 october 2019) *(публікація і доповідь)*;

- «XXXV Zjazd Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego» (Rzeszow, 05–07 september 2019) *(публікація і стендова доповідь)*;
- Українська науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (м. Харків, 17-18 березня 2020 р.) *(публікація і доповідь)*;
- Буковинський міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених «ВІМСО 2020» (м.Чернівці, 07–08 квітня 2020 р.) *(публікація і стендова доповідь)*;
- XXIV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2020 р.) *(публікація і доповідь)*;
- LXIII науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 12 червня 2020 р.) *(публікація і доповідь)*.

ДОДАТОК В.1



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ ІННОВАЦІЇ У ПРАКТИКУ

1. **Назва пропозиції:** спосіб прогнозування гіповітамінозу Д у дітей підліткового віку.
2. **Ким і ким запропоновано (назва установи розробника, автор):** проф. Павлюшин Г.А., Шульгай А.М.А. Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України 46001, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна.
3. **Джерело інформації, вид інновації:** Shulhai AMA, Pavlyshyn HA, Shulhai OM. Peculiarities of the prevalence and risk factors for vitamin D deficiency in overweight and obese adolescents in Ukraine. Arch Balk Med Union 2019;54(1):57-63. doi.org/10.31688/ABMU.2019.54.1.08
4. **Місце впровадження:** Комуніальне підприємство «Дитяча міська клінічна лікарня Полтавської міської ради».
5. **Термін впровадження:** квітень 2019 р. - червень 2020 р.
6. **Загальна кількість хворих:** 45 дітей
7. **Результати застосування методу:** рання діагностика гіповітамінозу Д у дітей підліткового віку, з урахуванням факторів ризику розвитку недостатності та дефіциту вітаміну Д.
8. **Ефективність впровадження:** рання діагностика гіповітамінозу Д у дітей підліткового віку з метою своєчасного виявлення та застосування профілактичних та терапевтичних заходів.
9. **Зауваження і пропозиції:** рекомендувати до впровадження у клінічну практику.

Відповідальний за впровадження

Дата 5.11.19

Підпис

ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КПП «Дитяча клінічна лікарня
 (керівник установи, де проведено впровадження)
 Святої Зінаїди» Сумської міської ради
 Ємель О.М. _____
 « 29 » _____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ ІННОВАЦІЙ У ПРАКТИКУ

1. **Назва пропозиції:** спосіб корекції метаболічного синдрому у дітей.
2. **Коли і ким запропоновано (назва установи розробника, автор):** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України 46001, майдан Воли, 1, м. Тернопіль, Україна. Проф. Павлішин Г.А., Шульгай А.М.А.
3. **Джерело інформації, вид інновації:** Патент України на корисну модель №133234 «Спосіб корекції метаболічного синдрому у дітей» (25.03.2019).
4. **Місце впровадження:** Комунальне некомерційне підприємство «Дитяча клінічна лікарня Святої Зінаїди» Сумської міської ради.
5. **Термін впровадження:** березень 2019 р. - жовтень 2019 р.
6. **Загальна кількість хворих:** 30 дітей
7. **Результати застосування методу:** рання діагностика та корекція метаболічного синдрому у дітей. Пропонований спосіб включає комбінацію препаратів, які взаємодоповнюють один одного та комплексно забезпечують оптимальну корекцію маси тіла дитини, знижують рівень цукру та холестерину в крові, нормалізують вуглеводневий і жировий обмін. Дале впровадження дозволяє оптимізувати синтез ліпідів, нормалізує секрецію інсуліну та блокує синтез аномального інсуліну
8. **Ефективність впровадження:** зменшує кардіометаболічні фактори ризику шляхом нормалізації в плазмі крові рівня загального холестерину, тригліцеридів, підвищення рівня ліпопротеїдів високої щільності та нормалізації рівня базального інсуліну.
9. **Зауваження і пропозиції:** рекомендувати до впровадження у клінічну практику.

Відповідальний за впровадження _____

Дата 12.10.19

Підпис _____

ДОДАТОК В.3

«Затверджую»

Генеральний директор

КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» ГОР

Л.М.І.Є. Корницький

2019 р.



Акт впровадження

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** визначення проатерогенних кардіо-метаболічних факторів ризику за рівнем вітаміну Д у сироватці крові підлітків, які страждають ожирінням.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбаченського МОЗ України, 46001, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна. Проф. Павлишин Г.А., Шульгай А-М.А.
3. **Джерело інформації:** Шульгай А-М.А., Павлишин Г.А. Рівень вітаміну Д і кардіометаболічні фактори ризику у дітей підліткового віку з ожирінням //Світ біології та медицини-2019 - №2. – С. 148-153.
4. **Місце впровадження:** II педіатричне відділення КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» ГОР.
5. **Термін впровадження:** березень 2019 р. – жовтень 2019 р.
6. **Загальна кількість хворих:** 57 дітей підліткового віку.
7. **Результати застосування методу:** рання діагностика та вдосконалення прогнозування проатерогенних кардіометаболічних факторів ризику у дітей підліткового віку з надмірною масою та ожирінням.
8. **Ефективність впровадження:** забезпечує прогнозування за вітаміно-Д статусом проатерогенних кардіометаболічних факторів ризику та розвитку метаболічного синдрому у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням.
9. **Зауваження і пропозиції:** рекомендувати до впровадження у клінічну практику.

Відповідальний за впровадження:

Дата _____

Підпис _____

ДОДАТОК В.4

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП «Тернопільська міська

дитяча лікарня»


 І. Артимович
 075 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Діагностика та прогнозування кардіометаболічних порушень і вітамін-D статусу у дітей підліткового віку з надмірною масою тіла та ожирінням».
2. Заклад, що його розробив, поштова адреса: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46001 м. Тернопіль, майдан Волі,1.
3. Джерело інформації: наукові роботи у фахових виданнях України:
 - 3.1. Павлюшин Г. А., Шульгай А.-М. А. Вплив метаболічних порушень на забезпеченість вітаміном D підлітків з ожирінням. Український журнал дитячої ендокринології. 2019;4:23-29.
 - 3.2. Шульгай А.-М. А., Павлюшин Г. А. Рівень вітаміну D і кардіометаболічні фактори ризику у дітей підліткового віку з ожирінням. Світ медицини і біології. 2019;2(68):148-153.
4. Автори: Павлюшин Г.А., д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії №2; Шульгай А.-М.А., аспірант кафедри педіатрії №2.
5. Базова установа, яка проводить впровадження: КНП «Тернопільська міська дитяча лікарня».
6. Форма впровадження: у діагностичній та лікувальній процесі педіатричного відділення.
7. Термін впровадження: січень-травень 2020 р.
8. Зауваження та пропозиції: зауважень немає, рекомендовано для використання у клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:



ДОДАТОК В.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар
 (керівник установи, де проводиться впровадження)
 КНП «Міська клінічна дитяча лікарня № 16»
 Харківської міської ради
 Харченко Т.В.
 «10» вересня 2019 р.

Акт впровадження

1. **Найменування пролозиції для впровадження:** визначення проатерогенних кардіо-метаболічних факторів ризику за рівнем вітаміну Д у сироватці крові підлітків, які страждають ожирінням.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України, 46001, майдан Воли, 1, м. Тернопіль, Україна. Проф. Павлович Г.А., Шульгай А.М.А.
3. **Джерело інформації:** Шульгай А.М.А., Павлович Г.А. Рівень вітаміну Д і кардіометаболічні фактори ризику у дітей підліткового віку з ожирінням /Світ біології та медицини.-2019. - №2. - С. 148-153.
4. **Місце впровадження:** Комерційне підприємство «Міська клінічна дитяча лікарня» Харківської міської ради.
5. **Термін впровадження:** березень 2019 р. – вересень 2019 р.
6. **Загальна кількість хворих:** 35 дітей підліткового віку.
7. **Результати застосування методу:** рання діагностика та вдосконалення прогнозування проатерогенних кардіометаболічних факторів ризику у дітей підліткового віку з надмірною масою та ожирінням.
8. **Ефективність впровадження:** забезпечує прогнозування за вітамін-Д статусом проатерогенних кардіометаболічних факторів ризику та розвитку метаболічного синдрому у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням.
9. **Зауваження і пропозиції:** рекомендувати до впровадження у клінічну практику.

Відповідальний за впровадження:

д.м.н., проф Макеева Н.І.

Дата 10.10.19

Підпис



ДОДАТОК В.6

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи
ВДНЗ України «Буковинський державний
медичний університет»доц. І.В. Геруш
" 05 "
2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Діагностика та прогнозування кардіометаболічних порушень і вітамін-D статусу у дітей підліткового віку з надмірною масою тіла та ожирінням».
2. **Заклад, що його розробив, поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46001 м. Тернопіль, майдан Волі,1.
3. **Джерело інформації:** наукові роботи у фахових виданнях України:
 - 3.1. Павлишин Г. А., Шульгай А.–М. А. Вплив метаболічних порушень на забезпеченість вітаміном D підлітків з ожирінням. Український журнал дитячої ендокринології. 2019;4:23-29.
 - 3.2. Шульгай А.–М. А., Павлишин Г. А. Рівень вітаміну D і кардіометаболічні фактори ризику у дітей підліткового віку з ожирінням. Світ медицини і біології. 2019;2(68):148-153.
4. **Автори:** Павлишин Г.А., д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії №2; Шульгай А.-М.А., аспірант кафедри педіатрії №2.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес, у матеріали лекцій і практичних занять, у наукових дослідженнях кафедри.
7. **Термін впровадження:** січень-травень 2020 р.
8. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає, рекомендовано для використання у навчальному процесі та проведенні наукових досліджень.

Відповідальна за впровадження:

Завідувач кафедри педіатрії та медичної генетики
доктор медичних наук, професор

С.В. Сокільняк


ДОДАТОК В.7


ЗАТВЕРДЖУЮ
 Перший проректор
 Сумського державного університету
 В.Д. Карпюта
 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** «Діагностика та прогнозування кардіометаболічних порушень і вітамін-D статусу у дітей підліткового віку з надмірною масою тіла та ожирінням».
- 2. Заклад, що його розробив, поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46001 м. Тернопіль, майдан Волі,1.
- 3. Джерело інформації:** наукові роботи у фахових виданнях України:
 - 3.1. Павлишин Г. А., Шульгай А.-М. А. Вплив метаболічних порушень на забезпеченість вітаміном D підлітків з ожирінням. Український журнал дитячої ендокринології. 2019;4:23-29.
 - 3.2. Шульгай А.-М. А., Павлишин Г. А. Рівень вітаміну D і кардіометаболічні фактори ризику у дітей підліткового віку з ожирінням. Світ медицини і біології. 2019;2(68):148-153.
- 4. Авторі:** Павлишин Г.А., д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії №2; Шульгай А.-М.А., аспірант кафедри педіатрії №2.
- 5. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра педіатрії Сумського державного університету.
- 6. Форма впровадження:** у навчальний процес, у матеріали лекцій і практичних занять, у наукових дослідженнях кафедри.
- 7. Термін впровадження:** січень-травень 2020 р.
- 8. Зауваження та пропозиції:** зауважень немає, рекомендовано для використання у навчальному процесі та проведенні наукових досліджень.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри педіатрії
 доктор медичних наук, професор


 О.І. Сміян

ДОДАТОК В.8

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Харківського національного
 медичного університету


 професор Марковський В.Д.

" 20 " 05 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Діагностика та прогнозування кардіометаболічних порушень і вітамін-D статусу у дітей підліткового віку з надмірною масою тіла та ожирінням».
2. **Заклад, що його розробив, поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46001 м. Тернопіль, майдан Волі, 1.
3. **Джерело інформації:** наукові роботи у фахових виданнях України:
 - 3.1. Павлишин Г. А., Шульгай А.–М. А. Вплив метаболічних порушень на забезпеченість вітаміном D підлітків з ожирінням. Український журнал дитячої ендокринології. 2019;4:23-29.
 - 3.2. Шульгай А.–М. А., Павлишин Г. А. Рівень вітаміну D і кардіометаболічні фактори ризику у дітей підліткового віку з ожирінням. Світ медицини і біології. 2019;2(68):148-153.
4. **Автори:** Павлишин Г.А., д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії №2; Шульгай А-М.А., аспірант кафедри педіатрії №2.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра педіатрії №2 Харківського національного медичного університету.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес, у матеріали лекцій і практичних занять, у наукових дослідженнях кафедри.
7. **Термін впровадження:** січень-травень 2020 р.
8. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає, рекомендовано для використання у навчальному процесі та проведенні наукових досліджень.

Відповідальна за впровадження:
 Завідувач кафедри педіатрії №2
 доктор медичних наук, професор



Н.І. Макєєва

ДОДАТОК В.9

ЗАТВЕРДЖУЮ
Перший проректор Івано-Франківського
національного медичного університету

 проректор Г.М. Єрешенко
05 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Діагностика та прогнозування кардіометаболічних порушень і вітамін-D статусу у дітей підліткового віку з надмірною масою тіла та ожирінням».
2. Заклад, що його розробив, поштова адреса: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46001 м. Тернопіль, майдан Волі, 1.
3. Джерело інформації: наукові роботи у фахових виданнях України:
3.1. Павличин Г. А., Шутьгай А.–М. А. Вплив метаболічних порушень на забезпеченість вітаміном D підлітків з ожирінням. Український журнал дитячої ендокринології. 2019;4:23-29.
3.2. Шутьгай А.–М. А., Павличин Г. А. Рівень вітаміну D і кардіометаболічні фактори ризику у дітей підліткового віку з ожирінням. Світ медицини і біології. 2019;2(68):148-153.
4. Автори: Павличин Г.А., д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії №2; Шутьгай А.-М.А., аспірант кафедри педіатрії №2.
5. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра педіатрії Івано-Франківського національного медичного університету.
6. Форма впровадження: у навчальній процесі, у матеріалах лекцій і практичних занять, у наукових дослідженнях кафедри.
7. Термін впровадження: січень-травень 2020 р.
8. Зауваження та пропозиції: зауважень немає, рекомендуємо для використання у навчальному процесі та проведенні наукових досліджень.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри дитячих хвороб ІЮ
доктор медичних наук, професор

 Синоверська О.Б.

ДОДАТОК В.10

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор з наукової роботи
 Тернопільського національного медичного
 університету імені І.Я. Горбачевського
 МОЗ України

проф. І.М. Кліщ

18 " 05 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Діагностика та прогнозування кардіометаболічних порушень і вітамін-D статусу у дітей підліткового віку з надмірною масою тіла та ожирінням».
2. Заклад, що його розробив, поштова адреса: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46001 м. Тернопіль, майдан Воли, 1.
3. Джерело інформації: наукові роботи у фахових виданнях України:
 - 3.1. Павлович Г. А., Шульгай А.-М. А. Вплив метаболічних порушень на забезпеченість вітаміном D підлітків з ожирінням. Український журнал дитячої ендокринології. 2019;4:23-29.
 - 3.2. Шульгай А.-М. А., Павлович Г. А. Рівень вітаміну D і кардіометаболічні фактори ризику у дітей підліткового віку з ожирінням. Світ медицини і біології. 2019;2(68):148-153.
4. Автори: Павлович Г.А., д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії №2; Шульгай А.-М.А., аспірант кафедри педіатрії №2.
5. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
6. Форма впровадження: у наукових дослідженнях кафедри.
7. Термін впровадження: січень-травень 2020 р.
8. Зауваження та пропозиції: зауважень немає, рекомендовано для використання при проведенні наукових досліджень.

Відповідальна за впровадження:
 завідувач кафедри дитячих хвороб
 з дитячою хірургією
 доктор медичних наук, професор



О.Р. Боярчук