

на правах рукописи

ЗЕЙД САЙЕЛЬ САМИ КАМЕЛ

**ОСОБЕННОСТИ СТАТУСА ВИТАМИНА D
У ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА**

14.01.08 – педиатрия

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Иркутск – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Яковлева Людмила Викторовна

Официальные оппоненты:

Вахлова Ирина Вениаминовна: доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии.

Садыкова Динара Ильгизаровна: доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «___» _____ 2021 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.038.02 при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» по адресу: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16) и на сайте www.health-family.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук

Гребенкина Людмила Анатольевна

Общая характеристика работы

Актуальность исследования. Артериальная гипертензия (АГ) и ассоциированные с ней сердечно – сосудистые заболевания являются одной из важнейших проблем педиатрии и детской кардиологии, поскольку первичная артериальная гипертензия (АГ) существенно «помолодела», а также напрямую связана с увеличением количества лиц, страдающих ожирением. Большой процент заболеваемости АГ в детском возрасте переходит в дальнейшем в гипертоническую болезнь (ГБ) и метаболический синдром у взрослых. Знания о формировании повышенного артериального давления в детском и подростковом возрасте, несмотря на расширяющиеся данные о механизмах его развития, еще далеки от разрешения и поиск новых остается актуальной научной проблемой (Roulet C. et al., 2017; Xi B. et al., 2017; Садыкова Д.И. и др., 2018; Леонтьева И.В., 2019).

В настоящее время активно изучаются внекостные механизмы действия витамина D на важнейшие физиологические процессы организма. Известно, что важной особенностью недостаточности витамина D считается ее отягощающее влияние на течение сердечно-сосудистых заболеваний, что необходимо учитывать при выборе подходов к их диагностике, обоснованному лечению и предупреждению их развития (Вахлова И.В. и др., 2018; Захарова И.Н. и др., 2019).

АГ – полиэтиологическое заболевание. В последнее десятилетие идет интенсивное изучение причинных механизмов артериальной гипертонии, в том числе и связанных с витамином D. Имеются данные о существовании связей между уровнем обеспеченности витамином D и артериальным давлением, например, дефицит 25(ОН)D обратно связан со степенью АГ (Громова О.А. и др., 2017; Xiaohua L. et al., 2018). Исследователи также отмечают частое сочетание дефицита витамина D и ожирения. Низкий уровень 25(ОН)D в сыворотке крови связан с нарушением метаболизма глюкозы и повышенным уровнем НОМА-IR, повышением САД, снижением ЛПВП и ускоренным атеросклерозом у детей с ожирением в возрасте 5–20 лет, по сравнению с детьми с нормальной массой тела. Доказана прямая взаимосвязь между ИМТ и уровнем 25(ОН)D, при более высоком ИМТ определяется более низкая концентрация 25(ОН)D (Никитина И.Л. и др., 2017; Erol M. et al., 2017).

Ряд эпидемиологических исследований выявил, что степень вероятности развития АГ у детей подросткового возраста с избыточной массой тела на 30% выше, чем у детей с нормальной массой тела (Schwandt P. et al., 2015; Plesner J.L. et al., 2017).

Витамин D также оказывает влияние на снижение активности РААС и подавление экспрессии гена ренина. Учитывая, что рецепторы витамина D и ангиотензина II распределены в одних и тех же тканях, у пациентов с низким

уровнем 25(ОН)D наблюдается повышенная активность РААС (Forman J.P. et al., 2010) – одного из механизмов повышения артериального давления.

Таким образом, имеющиеся данные о наличии связи между низким уровнем содержания витамина D и АГ показывают необходимость использования препаратов витамина D как отдельно, так и в сочетании с антигипертопическими препаратами для лечения артериальной гипертензии (Bauer P. et al., 2019). Однако у детей подросткового возраста с АГ эта проблема не изучена, что послужило основанием для формирования цели и задач исследования.

Цель исследования: установить особенности статуса витамина D у детей подросткового возраста с АГ для оптимизации схемы коррекции недостаточности его и лечения АГ в зависимости от индекса массы тела.

Задачи исследования:

1. Оценить частоту и степень выраженности недостаточности и/или дефицита витамина D у детей подросткового возраста с первичной артериальной гипертензией.

2. Установить взаимосвязь уровня 25(ОН)D с ИМТ, уровнем активного ренина и со степенью АГ у детей подросткового возраста с первичной артериальной гипертензией.

3. Выявить наиболее значимые факторы, влияющих на уровень витамина D у детей подросткового возраста с первичной артериальной гипертензией.

4. Определить взаимосвязь статуса витамина D с концентрацией глюкозы, общим холестерином (ОХС) у детей подросткового возраста с первичной артериальной гипертензией.

5. Доказать эффективность влияния медикаментозной коррекции недостаточности и/или дефицита витамина D на динамику артериального давления у детей подросткового возраста с первичной артериальной гипертензией.

Степень разработанности темы исследования. Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучению статуса витамина D у детей подросткового возраста с АГ, его особенностям и различиям в зависимости от ИМТ. Доказана необходимость формирования научно-обоснованных предложений для включения витамина D в комплексную терапию АГ детей с повышенным ИМТ.

Научная новизна. Впервые получены данные о частоте встречаемости недостатка и/или дефицита витамина D у детей подросткового возраста с АГ в зависимости от ИМТ. Достоверно установлено, что у подростков с АГ и повышенным ИМТ содержание 25(ОН)D в сыворотке крови ниже, чем у подростков с нормальной ИМТ. Определен вклад внешних и внутренних факторов, – таких как время года, индекс массы тела, возраст, пол, степень АГ, – в формирова-

нии недостаточности и/или дефицита 25(ОН)D и доказано, что наибольший вклад на уровень 25(ОН)D у детей подросткового возраста с артериальной гипертензией оказывают время года и ИМТ.

Доказана достоверная обратная связь уровня активного ренина с содержанием в сыворотке крови 25(ОН)D, а также его прямая связь с ИМТ у детей подросткового возраста с артериальной гипертензией.

Впервые проведена оценка эффективности воздействия медикаментозной коррекции недостаточности и/или дефицита 25(ОН)D на динамику артериального давления у детей подросткового возраста с первичной АГ и доказано, что терапия водным раствором холекальциферола в течение 3-х месяцев способствует снижению и/или нормализации систолического артериального давления у детей с АГ и избыточной массой тела и/или ожирением.

Практическая значимость работы. Выявленная недостаточность и/или дефицит 25(ОН)D у детей подросткового возраста с артериальной гипертензией обосновывает необходимость обследования указанного контингента на статус витамина D.

По результатам проведенного исследования научно обоснована необходимость назначения водного раствора холекальциферола в сочетании с общепринятой терапией в течение трех месяцев детям подросткового возраста с АГ на фоне недостаточности и/или дефицита 25(ОН)D.

Разработан лечебно-диагностический алгоритм и показания для назначения водного раствора холекальциферола детям подросткового возраста с АГ в зависимости от ИМТ.

Методология и методы исследования. Диссертационная работа представляет собой научное исследование, решающее проблему совершенствования диагностики и оптимизации схемы лекарственной коррекции недостаточности витамина D в группе подростков с АГ в зависимости от индекса массы тела.

Сбор материала проводился методом сплошной выборки госпитализированных детей. Набор клинического материала осуществлялся на базе детского кардиологического отделения и детского отделения поликлиники ГБУЗ МЗ РБ Республиканский кардиологический центр г. Уфы. Аналитическая часть исследования осуществлялась на базе кафедры поликлинической и неотложной педиатрии с курсом института дополнительного профессионального образования Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России Минздрава России (ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ), лабораторная часть – на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России г. Уфы.

Методом сплошной выборки в исследование были включены подростки от 12 до 17 лет, госпитализированные впервые по поводу повышения артериального давления. Дети были разделены на 2 группы: основную и сравнения. Основная группа – подростки с первичной АГ, которые в дальнейшем были разделены на 2 подгруппы в зависимости от ИМТ. Группа сравнения – подростки с феноменом «гипертонии белого халата» (ГБХ). Проведено открытое контролируемое исследование.

Использован комплекс современных методов исследования: клинико-анамнестический, анкетирования, лабораторно-инструментальные, статистические методы (параметрические и непараметрические методы, многофакторный линейной регрессионный анализ) с помощью пакета программ Microsoft Excel 2016 и STATISTICA version 10 (statsoft).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Недостаточность и/или дефицит 25(ОН)D определен у 96,4% детей подросткового возраста с АГ и был менее выражен у детей с нормальным ИМТ, чем у детей с АГ и повышенным ИМТ.

2. Коррекция холекальциферолом в дозе 2000 МЕ для детей с АГ и нормальной массой тела и 3000 МЕ для детей с АГ и избыточной массой тела и/или ожирением в течение 3-х месяцев приводит к повышению уровня 25(ОН)D. Улучшение показателей и/или нормализация систолического артериального давления наблюдается у детей с АГ и избыточной массой тела и/или ожирением.

Степень достоверности и апробации результатов. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (ректор, чл.-корр. РАМН, д.м.н., профессор В.Н. Павлов) на базе детского кардиологического отделения Республиканского кардиологического центра МЗ РБ (гл. врач И.Е. Николаева, зав. отд. Р.Р. Раянова). Государственный регистрационный номер НИОКТР АААА-А17-117031410047-1.

Научные положения и выводы обоснованы достаточным объемом выполненных исследований с использованием современных методов, сертифицированного оборудования и реактивов, а также адекватностью статистических методов обработки данных поставленным задачам.

Исследование проводилось с разрешения локального экспертного совета по биомедицинской этике по клиническим дисциплинам ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Материалы диссертационного исследования были доложены и обсуждены на:

– Заседании Башкортостанского отделения Ассоциации детских кардиологов России «Актуальные проблемы детской кардиологии и ревматологии» (Уфа, 2016; 2019);

– XVIII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (Москва, 2019);

– Заседании проблемной комиссии «Особенности детского организма в норме и при патологии» и совместно с кафедрами госпитальной педиатрии, педиатрии ИДПО, поликлинической и неотложной педиатрии с курсом ИДПО, неонатологии с симуляционным центром ИДПО, факультетской педиатрии с курсом педиатрии, пропедевтики детских болезней, детских болезней лечебного факультета, Уфа, 2017; 2020).

Личный вклад автора. Диссертация является результатом самостоятельной работы автора от обоснования актуальности темы исследования, постановки цели и задач исследования до проведения статистической обработки, анализа полученных данных, формулировки выводов и разработки практических рекомендаций.

Внедрение в практику. Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе при чтении лекций и проведении семинаров на профильных кафедрах педиатрического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Теоретические и практические аспекты работы внедрены в деятельность детского отделения Клиники БГМУ, ГБУЗ РБ ГДКБ № 17.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ, из которых 5 работ – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание учёной степени кандидата наук, из них 4 статьи - в ведущих рецензируемых изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 157 страницах печатного текста, состоит из 5 глав, заключения, выводов и списка литературы. Работа содержит 19 рисунков и 36 таблиц. Список литературы включает 54 отечественных и 239 иностранных источников.

Основное содержание работы

Объект исследования. В настоящем диссертационном исследовании представлены результаты обследования 110 детей подросткового возраста жителей Республики Башкортостан, из которых 90 – мальчики (81,8%) и 20 – девочки (18,2%) от 12 до 17 лет (средний возраст – 16 лет [15,0;17,0]) включительно, госпитализированных впервые по поводу повышения артериального давления. Дети были разделены на 2 группы: основную и сравнения. Основную группу составили 87 подростков с первичной АГ, которые были разделены в дальнейшем на 2 подгруппы в зависимости от ИМТ. В первую подгруппу были включены дети, имеющие артериальную гипертензию и избыточную массу тела или ожирение (из них 21 подросток с АГ II ст.); во вторую – дети с нормальной массой тела и артериальной гипертензией. Группу сравнения составили 23 подростка с феноменом «гипертонии белого халата» (ГБХ). Сбор материала осуществлялся ме-

тодом сплошной выборки. Набор клинического материала осуществлялся на базе детского кардиологического отделения и детского отделения поликлиники ГБУЗ МЗ РБ Республиканского кардиологического центра. Работа выполнена на кафедре поликлинической и неотложной педиатрии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Тип исследования – проспективное открытое, контролируемое сплошное одноцентровое исследование, которое проводилось в 2 этапа.

Основанием для включения в основную группу на первом этапе исследования были:

- АД \geq 95-го перцентиля по СМАД для данного возраста, пола и роста;
- отсутствие приема гипотензивных препаратов;
- получение от детей старше 15 лет или от родителей детей до 15 лет информированного добровольного согласия на включение в исследование.

Критериями исключения из исследования на первом этапе были:

- наличие симптоматической артериальной гипертензии;
- острые интеркуррентные заболевания в течение последнего месяца перед исследованием;
- употребление медикаментозных препаратов, содержащих витамин D.
- наличие патологии желудочно-кишечного тракта с синдромом мальабсорбции, нарушений печеночной и почечной функций.

Критериями включения в группу сравнения на первом этапе исследования являлись:

- возраст 12–17 лет;
- АД $<$ 95 перцентиля и ИВ меньше 25% по результатам СМАД;
- отсутствие острых заболеваний на протяжении 1 месяца;
- добровольное информированное согласие детей старше 15 лет или родителей детей до 15 лет.

В ходе работы всем детям проводились клинические и инструментальные исследования: сбор анамнеза, осмотр, СМАД, ЭКГ, ЭХО КГ; оценивали уровень 25(ОН)D в сыворотке крови, активность ренина плазмы, уровень глюкозы и общий холестерин (рисунок 1).

Вторым этапом исследования в рамках данной работы была оценка эффективности влияния холекальциферола на уровень обеспеченности 25(ОН)D, АД и ИМТ. В исследование были включены 23 подростка основной группы: 17 – мальчики (73,9%) и 6 – девочки (26,1%), средний возраст – 16 лет [16,0; 17,0], которым назначили витамин D в сочетании с немедикаментозными методами лечения; и 17 подростков группы сравнения (12 мальчиков (70,6%) и 5 девочек (29,4%), средний возраст – 16 лет [15,0; 16,0]), которые придерживались только

немедикаментозных методов лечения (оптимизация физической активности, отказ от потребления алкоголя и табака, рациональное и гипокалорийное питание с ограничением соли) в течение 3 месяцев.

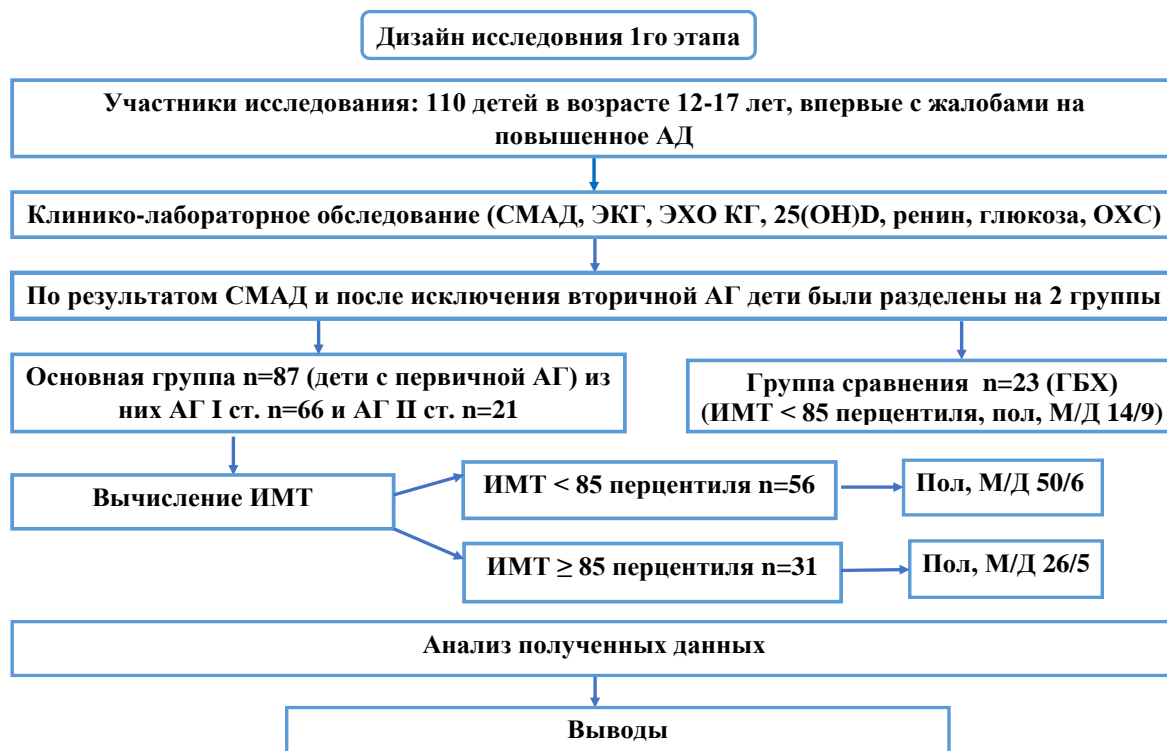


Рисунок 1 – Дизайн исследования 1-го этапа

Критериями включения на втором этапе исследования, как в основной, так и в группе сравнения были:

- дети, ранее включенные в исследование;
- первичная АГ 1 степени низкого риска;
- уровень витамина D ниже 20 нг/мл;
- добровольное информированное согласие детей старше 15 лет или родителей детей до 15 лет (рисунок 2).

Методы исследования. При обследовании использовался комплекс современных методов: клинико-anamnestический, анкетирования и лабораторно-инструментальные. Для обработки полученных результатов применялись статические методы исследования.

Клинико-anamnestический метод исследования: сбор анамнеза жизни, анализ истории болезни, анализ истории развития ребенка (ф.112), оценка физического развития – измерение роста с помощью ростомера при точности в 0,5 см, массы тела на медицинских весах при точности в 0,1 кг. Оценка массы тела производилась посредством процентильных таблиц соотношения линейного роста к массе тела, либо индекса массы тела (ИМТ) для конкретного возраста и определенного пола.

Значение ИМТ между 3 и <85 перцентилями является нормальным, в пределах ≥ 85 –95 перцентилей оценивается как избыточная массы тела, ≥ 95 процентиля – ожирение. Нутритивный статус определялся по значениям величины Z-score: число стандартных отклонений (Standard Deviation Score, SDS), соответственно; нормальную/избыточную массу тела и ожирение – как SDSИМТ от -2 до +1 (3–85-й перцентили) / от +1 до +2 (85–95-й перцентили) и SDSИМТ > +2 (выше 95-го перцентили), соответственно (Obesity and overweight. Report of a WHO, 2015).



Рисунок 2 – Дизайн исследования 2-го этапа

В соответствии с рекомендациями Американской кардиологической ассоциации осуществлялось определение гиподинамии при недельной нагрузке не более трех часов (ребенок не посещал уроков физической культуры в основной группе, не занимался в спортивных секциях, танцевальных коллективах, либо не имел иных физических нагрузок).

Клиническое обследование включало 3-х кратное измерение АД на трех визитах с интервалом в 10–14 дней методом Короткова. За истинное значение АД принималось среднее значение, полученное в результате трехкратного измерения на правой плечевой артерии в положении сидя обычным ртутным сфигмоманометром, проведенного с интервалом 2–3 минуты. Результаты регистрировали с точностью до 2 мм рт. ст.

Согласно клиническим рекомендациям, разработанным Ассоциацией детских кардиологов России и Союзом педиатров России (2016), алгоритм диагно-

стики АГ у детей и подростков проводился с использованием специальных таблиц, основанных на результатах популяционных исследований. В случае, если три средних значения САД и ДАД, определенных на трех визитах с интервалом в 10–14 дней, соответствуют критериям нормального АД, высокого нормального АД или АГ, устанавливается соответствующий диагноз.

Нормальное АД – систолическое и диастолическое АД, уровень которого ≥ 10 -го и < 90 -го перцентиля кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста.

Высокое нормальное АД – систолическое и/или диастолическое АД, уровень которого ≥ 90 -го и < 95 -го перцентиля кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста или $\geq 120/80$ мм рт. ст. (даже если это значение < 90 -го перцентиля), но < 95 -го перцентиля.

Артериальная гипертензия – средние уровни систолического и/или диастолического АД на трех визитах ≥ 95 -го перцентиля для данных возраста, пола и роста.

Дети с АГ 1 степени подразделяются на группы: низкого риска – нет факторов риска и нет поражения органов-мишеней и высокого риска – наличие 3-х и более дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и/или поражения органов-мишеней и/или сопутствующих состояний. Пациенты с АГ 2 степени относятся к группе высокого риска.

Лабораторно-инструментальные исследования включали следующие методики

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось для избежания гипердиагностики АГ, что особенно важно у детей с избыточной тревожной реакцией, связанной с врачебным осмотром (Hanevold C.D., 2019).

Электрокардиография проводилась для оценки признаков гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) сердца по признаку Соколова-Лайона: $[S(V1) + R(V5 \text{ или } V6)] > 38$ мм, нарушений процесса реполяризации ЛЖ в виде снижения сегмента ST и сглаженности зубца T с целью выявления повышенной чувствительности β -адренорецепторов к катехоламинам.

Эхокардиография является обязательным методом диагностики структурно-функциональных изменений со стороны сердца, расчета массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) с помощью формулы R. Devereux. Иммуноферментные методы исследования – для определения уровня 25-гидроксивитамина D (25(OH) D) в сыворотке крови и уровня ренина.

Определение уровня 25(OH)D в сыворотке крови осуществлялось с помощью метода иммуноэкстракции с дальнейшим количественным определением иммуноферментным методом с применением анализатора StarFax 2100 (США). Использовалась тест-система DIA source Immunoassays S.A. (Belgium). Анализ

производился на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Все расчеты проводились согласно инструкции, в которой за норму принимался показатель $25(\text{OH})\text{D} \geq 30\text{--}100$ нг/мл; недостаточность – $10\text{--}29$ нг/мл; дефицит – <10 нг/мл.

Определение уровня ренина в сыворотке крови проводилось с помощью иммуноферментного набора на анализаторе StarFax 2100 (США) с использованием тест-системы RE53321 ELISA (Germany) на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Расчет производился согласно инструкции, в которой принимался за норму показатель $<42,30$ пг/мл.

Забор крови производился в пластиковую пробирку без стабилизатора. После центрифугирования на протяжении 10 минут при скорости 1000 осуществлялся отбор 1 мл сыворотки до момента определения уровня $25(\text{OH})\text{D}$, хранение образцов производилось при температуре -70°C .

Биохимические исследования включали следующие показатели: уровни ОХ, глюкозы крови натощак. Забор крови для исследования производился у пациентов между 7 и 8 часами утра, в горизонтальном положении из кубитальной вены, натощак (спустя 12 часов после последнего приема пищи) в одноразовые вакуумные системы («VACUETTE» Greiner Bio-One, Австрия).

Статистический анализ полученных результатов был обработан на персональном компьютере методами математической статистики с помощью пакета программ Microsoft Excel 2016 и STATISTICA version 10 (statsoft).

Результаты собственных исследований и их обсуждение

На первом этапе исследования проведено комплексное обследование подростков с АГ в различных группах. Статистическому анализу были подвергнуты клиничко-anamnestические, анкетные и лабораторно-инструментальные данные.

Анализ антропометрических данных, возраста и пола обследованных приведен в таблице 1.

Не было выявлено значимых различий между основной группой и группой сравнения по возрасту и росту. Противоположная картина наблюдалась при оценке показателей массы тела и пола подростков. Дети в I подгруппе имели статистически значимые отличия по весу, ИМТ, SDS ИМТ по сравнению с II подгруппой и группой сравнения ($p=0,001$); а также во II подгруппе имелись статические различия по полу по сравнению с I подгруппой и группой сравнения ($p=0,001$).

Анализ жалоб детей основной группы и группы сравнения показал, что помимо повышения артериального давления они предъявляли жалобы вегетативного характера – головная боль, головокружение, слабость, колющие боли

в области сердца. В I подгруппе чаще встречались: головные боли – у 28 (90,3%) детей, носовые кровотечения – у 5 (16,1%), нарушения сна – у 3 (6,5%), чем во II подгруппе – 45 (80%), 7 (12,5%), 2 (3,6%), соответственно. У детей II подгруппы чаще наблюдались: сердцебиение – у 16 (26,7%) детей, головокружение – у 18 (32,1%) детей, чем в I подгруппе – 6 (19,3%), 8 (25,8%), соответственно. При этом у 10,0% пациентов в обеих группах эти симптомы отсутствовали. В группе сравнения ведущими жалобами были: головные боли – у 16 (69,5%) детей, сердцебиение – у 10 (43,5), головокружение – у 6 (26%), нарушения сна – у 4 (17,4), носовые кровотечения – у 1 (4,3).

Таблица 1 – Сравнительная характеристики подростков в исследуемых группах

Показатель	Основная группа		Группа сравнения (n=23)	p1-2	p1-3	p2-3
	I подгруппа (n=31)	II подгруппа (n=56)				
	1	2	3			
Возраст, лет	16 [15,0;16,0]	16 [15,0;17,0]	16 [16,0;17,0]	0,83	0,8	0,77
Пол, М/Д	26/5	50/6	14/9	0,001	0,01	0,001
Рост, см	172 [76,0;180,0]	173 [169,0;179,0]	172 [170,0;180,0]	0,93	0,93	0,93
SDS роста	1±0,8	1±0,8	1±0,8	0,97	0,97	0,97
Вес, кг	85 [76,0;94,0]	66 [60,5;70,0]	67 [62,0;72,0]	0,001	0,001	0,93
ИМТ, кг/м ²	27,8 [24,9;31,1]	21,8 [20,2;23,6]	21,6 [20,2;23,0]	0,001	0,001	0,93
SDS ИМТ	2,2±0,2	-0,1±0,6	-0,12±0,4	0,001	0,001	0,21

По результатам СМАД, у детей в I подгруппе с повышенной массой тела и АГ выявлена тенденция к наиболее высоким показателям САД, ПАД и вариабельности на протяжении суток, чем у подростков II подгруппы с нормальной массой тела. Нарушения циркадного ритма у детей с АГ во II подгруппе встречается чаще, чем у детей в I подгруппе. У детей II подгруппы выявлены наиболее существенные показатели «нагрузки давлением» по ДАД на протяжении суток, также преимущественно отмечена устойчивая систолическая АГ.

Функциональные нарушения на ЭКГ встречались чаще у детей с нормальным ИМТ как во II подгруппе, так и в группе сравнения, чем у детей I подгруппы с повышенным ИМТ. Показатели ЭхоКГ, как КДР, МЖП, ТЗС ЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ и ОТС, были выше в I подгруппе, чем во II подгруппе и в группе сравнения. Распространенность малых аномалий развития сердца (МАРС) чаще встречалась у детей основной группы, чем у детей группы сравнения.

При анализе уровня обеспеченности витамином D у детей подросткового возраста с артериальной гипертензией в зависимости от ИМТ, степени тяжести

АГ, времени года, возраста и пола, было выявлено, что уровень 25(OH)D в сыворотке крови колебался в широком диапазоне – от 5,1 до 50,2 нг/мл; средний уровень 25(OH)D составил 17,8 нг/мл [12,2; 23,5]. Результаты проведенного исследования показали, что нормальный уровень витамина D наблюдался только у 4 (3,6%) детей, недостаточность и дефицит выявлялся у 106 детей (96,4%).

Таким образом, недостаточность витамина D была выявлена у 95 (86,4%), детей, а дефицит – у 11 (10%) детей.

Анализ полученных данных показал, что средние значения 25(OH)D у детей группы сравнения были выше, чем у детей основной группы 23,3 нг/мл [20,8; 26,0] и 14,6 нг/мл [11,5; 22,6], соответственно, $p=0,001$.

При оценке уровня обеспеченности витамином D в каждой подгруппе отдельно в зависимости от ИМТ были установлены статически значимые различия между I и II подгруппами ($p=0,01$). У подростков I подгруппы – 14,9 нг/мл [10,8; 19,5], во II подгруппе уровень 25(OH)D в сыворотке крови составил 17,1 нг/мл [11,8; 23,7].

Полученные нами результаты свидетельствуют о более выраженной недостаточности витамина D у детей подросткового возраста с первичной артериальной гипертензией и избыточной массой тела, $p=0,01$.

У обследованных детей был проведен корреляционный анализ взаимосвязи между ИМТ и уровнем 25(OH)D. Была получена статистически значимая отрицательная корреляционная связь между ИМТ и уровнем 25(OH)D ($r=-0,31$, $p=0,001$) (рисунок 3).

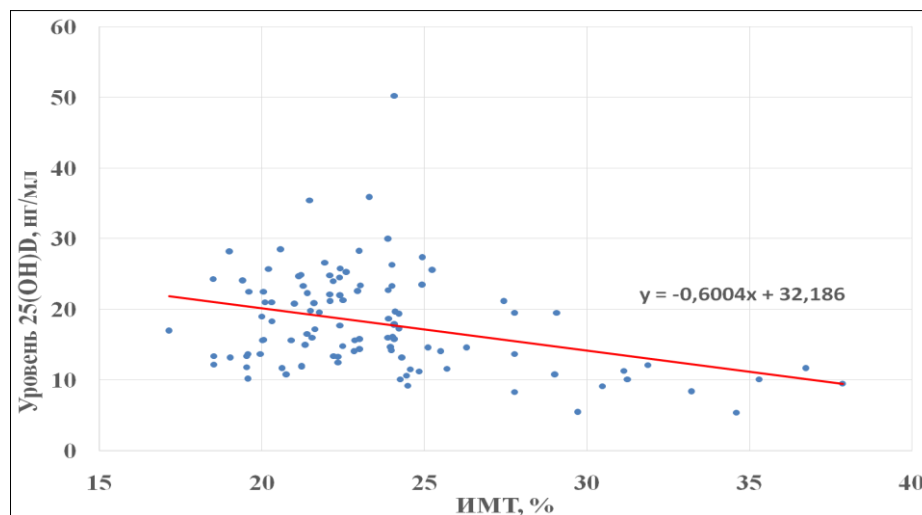


Рисунок 3 – Корреляции между ИМТ и 25(OH)D у обследованных детей

Таким образом, выявлено наличие обратной связи между содержанием 25(OH)D в сыворотке крови и ИМТ у обследованных подростков.

Также проведена оценка статуса 25(OH)D в зависимости от степени тяжести АГ. Согласно полученным данным, средние значения 25(OH)D у детей подросткового возраста с первичной АГ 1 степени составили 17,1 нг/мл [14,6; 22,7],

с АГ 2 степени – 14,6 нг/мл [11,5; 22,5]. Средние значения 25(ОН)D у детей подросткового возраста в обеих группах находились в пределах ниже нормы, но у детей с АГ 2 степени – более выражено, $p=0,01$ (рисунок 4).

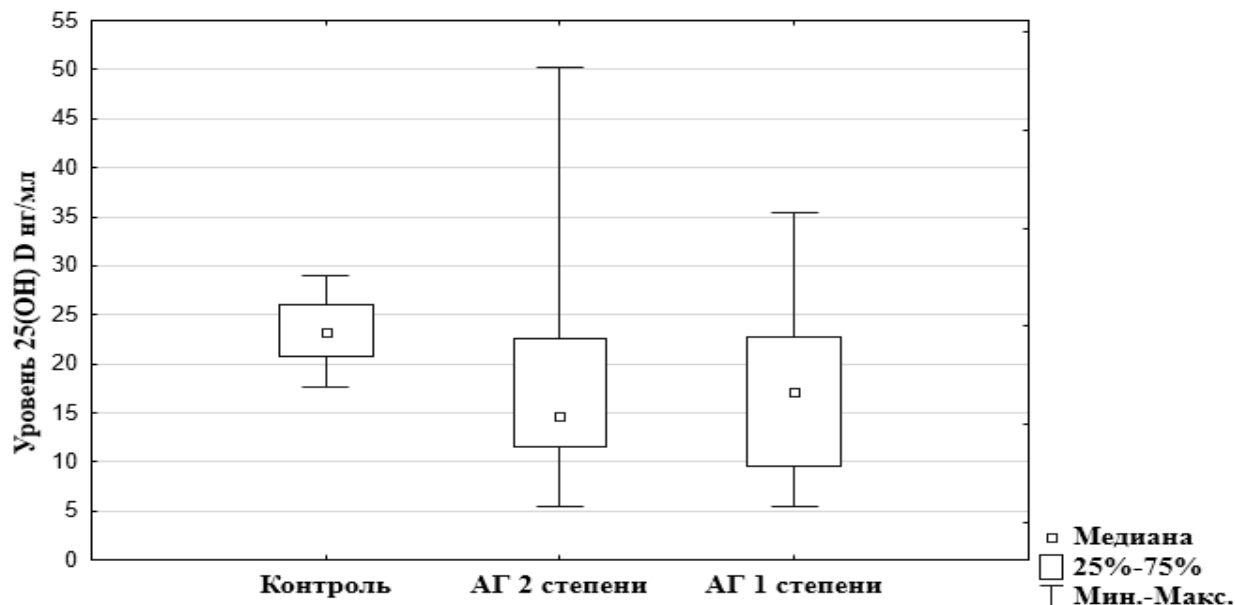


Рисунок 4 – Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови у обследуемых детей с разной степенью АГ

При оценке содержания витамина D в крови у всех обследуемых детей в зависимости от времени года установлено, что в феврале наблюдался наиболее низкий уровень 25(ОН)D и составил 11,8 нг/мл [9,4;14,8], наиболее высокий статически значимый уровень витамина D был зафиксирован в июле и составил 27,0 нг/мл [24,0;29,0] (рисунок 5).

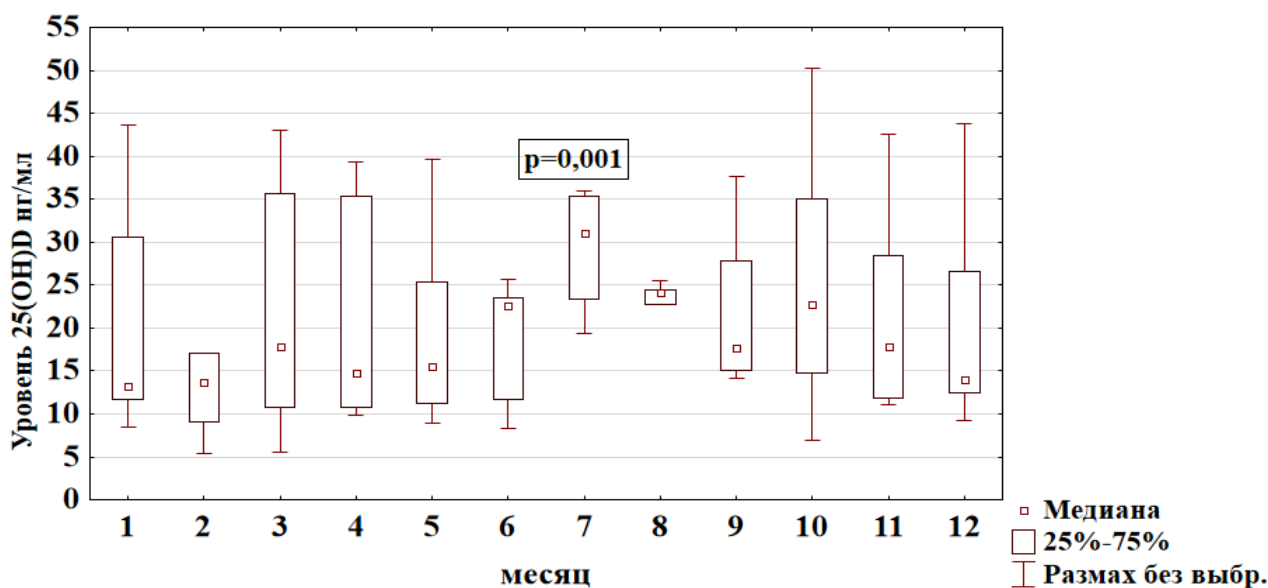


Рисунок 5 – Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови у всех обследуемых детей в зависимости от времени года проведения обследования

Таким образом, у обследуемых детей было установлено наличие связи между содержанием 25(ОН)D в сыворотке крови и сезоном проведения обследования.

Также был изучен уровень 25(ОН)D у всех 110 детей в зависимости от возраста. Установлено, что у детей в возрасте до 14 лет средний уровень содержания 25(ОН)D в крови составил 15,2 нг/мл [13,4; 19,7], а в возрасте от 15 до 17 лет – 17,6 нг/мл [15,5; 22,3].

Таким образом, чем старше ребенок, тем выше обеспеченность витамином D, однако различия в распределении детей по уровню обеспеченности витамином D в зависимости от возраста были статистически недостоверны.

Изучение уровня 25(ОН)D у обследованных детей в зависимости от пола показало, что средний уровень 25(ОН)D у мальчиков составил 19,50 нг/мл [13,50; 27,50], у девочек – 22,0 нг/мл [15,00; 26,50]. Проведенный сравнительный анализ выявил статистически значимые различия между показателями содержания витамина D у мальчиков и девочек ($p=0,05$).

При анализе факторов, оказывающих влияние на уровень витамина D у детей подросткового возраста с первичной артериальной гипертензией, методом многофакторного линейного регрессионного анализа продемонстрировали, что на уровень обеспеченности 25(ОН)D наибольшее влияние оказывали время года и индекс массы тела (62,3 и 21,4%, соответственно). Вклад остальных факторов незначителен (возраст – 6,7%, пол – 5,7%, степень АГ – 3,9%) (таблица 2).

Таблица 2 – Декомпозиция по Шепли для оценки вклада отдельных факторов в формирование коэффициента детерминации

Фактор	Статистика Шепли	Вклад фактора, %
Пол	0,01355	5,7
Степень АГ	0,00844	3,9
Время года	0,20842	62,3
ИМТ	0,04053	21,4
Возраст	0,01662	6,7
Итого (R^2)	0,36743	100

Показатели активного ренина были проанализированы у обследованных детей в зависимости от уровня обеспеченности витамином D. Установлено, что у детей в группе с дефицитом 25(ОН)D в сыворотке крови средние показатели активного ренина составили 101,0 пг/мл [61,0; 141,0], у детей в группе с недостаточностью – 55,6 пг/мл [32,1; 81,4], в группе с нормальным уровнем 25(ОН)D – 35,7 пг/мл [32,2; 42,0]. У детей с дефицитом 25(ОН)D в сыворотке крови на-

блюдались более высокие статически значимые показатели активного ренина, чем у детей с недостатком и нормальным уровнем витамина D ($p=0,003$).

Также был проведен корреляционный анализ взаимосвязи между активным ренином и 25(OH)D у обследованных детей. Была установлена статически значимая отрицательная корреляционная связь между 25(OH)D и уровнем активного ренина ($r=-0,31$, $p=0,001$) (рисунок 6).

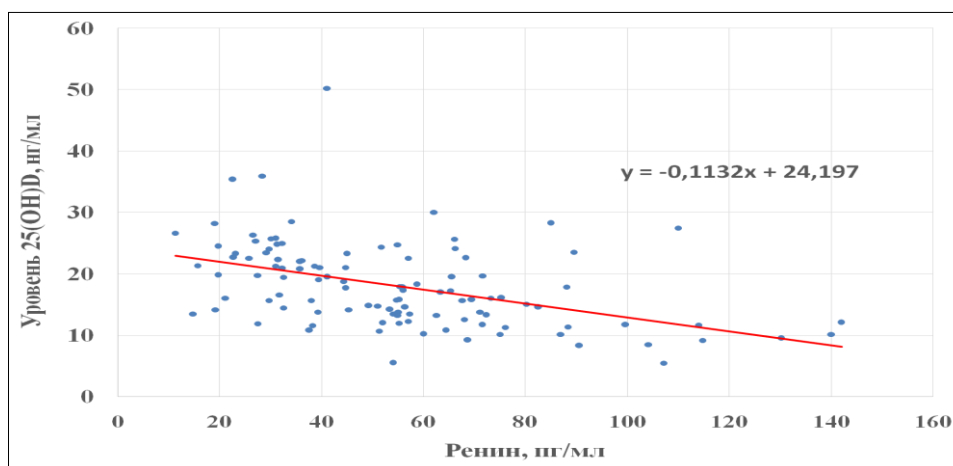


Рисунок 6 – Корреляции между активным ренином и 25(OH)D у обследованных детей

Таким образом, повышение уровня 25(OH)D в сыворотке крови было связано со снижением показателя активности ренина.

У обследованных детей был проведен корреляционный анализ взаимосвязи между активным ренином и ИМТ. Была установлена статистически значимая положительная корреляционная связь между ИМТ и уровнем активного ренина ($r=0,34$, $p=0,0009$) (рисунок 7).

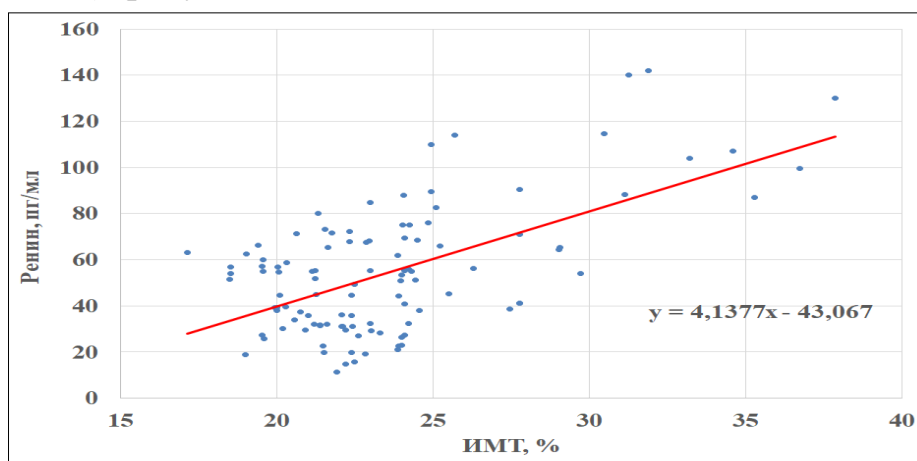


Рисунок 7 – Корреляции между ренином и ИМТ у обследованных детей

Полученные данные показали, что отмечается тенденция к увеличению уровня ренина с увеличением массы тела.

Результаты исследования показывают, что низкий уровень обеспеченности витамином D и повышение ИМТ у детей подросткового возраста с АГ являются факто-

рами риска повышения уровня активного ренина. То есть, витамин D за счет торможения активности ренина вызывает подавление РААС, что приводит к снижению АД.

При оценке показателей общего холестерина и глюкозы у обследованных детей в зависимости от уровня обеспеченности витамином D было выявлено, что дети с дефицитом витамина D имели более высокие средние показатели содержания ОХС в сыворотке крови, чем в группе с недостатком и нормальным уровнем обеспеченности витамином D, $p=0,05$.

При анализе показателя глюкозы в зависимости от уровня 25(OH)D в сыворотке крови было выявлено, что у детей с дефицитом витамина D показатели глюкозы плазмы крови натошак имели более высокие средние значения, чем в группе с недостатком и нормальным уровнем обеспеченности витамином D, $p=0,05$.

Таким образом, установлено, что у детей с дефицитом витамина D и АГ уровень ОХС и глюкозы выше, чем у детей с нормальным уровнем 25(OH)D и с недостаточностью витамина D ($p=0,05$).

В рамках данной работы было проведено исследование с целью оценки эффективности влияния медикаментозной коррекции недостаточности витамина D на показатели содержания 25(OH)D в сыворотке крови и на динамику АД у обследованных детей.

Витамин D назначался в течение 3-х месяцев по 2000 МЕ/сут детям с ИМТ <85 перцентиля и по 3000 МЕ/сут – детям с ИМТ \geq 85 перцентиля.

После 3-х месячного курса лечения холекальциферолом и немедикаментозной терапии проанализированы показатели ИМТ, концентрация 25(OH)D и уровня АД (таблица 3). В результате 3-х месячного лечения холекальциферолом и немедикаментозной терапии было отмечено снижение ИМТ в I подгруппе с 26,70 кг/м² [25,50; 28,60] до 24,70 кг/м² [23,50; 26,60], ($p=0,07$), во II подгруппе ИМТ изменился незначительно, по сравнению с исходными данными, – с 21,83 кг/м² [20,25; 23,01] до 21,5 кг/м² [19,25; 23,2], ($p= 0,97$). В группе сравнения и в I подгруппе ИМТ снизился с 26,85 кг/м² [25,50; 29,60] до 25,30 кг/м² [25,0; 27,30], ($p=0,09$), во II подгруппе ИМТ не изменился, по сравнению с исходными данными.

После окончания 3-х месячного курса терапии холекальциферолом в группах исследования была проведена оценка уровня 25(OH)D и было установлено, что средний уровень 25(OH)D в I подгруппе статистически значимо повысился с 12,4 нг/мл [10,2; 15,6] до 34,8 нг/мл [34,3; 35,7], ($p=0,008$), во II подгруппе – с 15,1 нг/мл [12,5; 19,5] до 39,3 нг/мл [38,0; 42,6], ($p=0,001$). В группе сравнения при лечении только немедикаментозными методами уровень 25(OH)D в сыворотке крови повысился с 12,4 [10,2; 15,6] до 15,5 [13,5; 18,5] в I подгруппе, во II подгруппе – с 15,1 [13,5; 18,2] до 16,1 [14,2; 19,5], статистически значимых изменений до и после лечения выявлено не было.

Таблица 3 –Показатели ИМТ, уровня 25(ОН)D и АД у детей в динамике

Показатели	Группа											
	основная (n=23)						сравнения (n=17)					
	I подгруппа (n=9)			II подгруппа (n=14)			I подгруппа (n=7)			II подгруппа (n=10)		
	до лечения	после лечения	p_v	после лечения	после лечения	p_v	до лечения	после лечения	p_v	до лечения	после лечения	p_v
ИМТ кг/м ²	26,70 [(25,50; 28,60)]	24,70 [23,50; 26,60]	0,07	21,83 [20, 25; 23,01]	21,83 [20, 25; 23,01]	0,97	26,85 [25,50; 29,60]	25,30 [25,0; 27,30]	0,09	22,0 [20,25; 23,6]	22,0 [20, 25; 23,6]	0,97
25 (ОН)D нг/дл	12,4 [10,2; 15,6]	34,8 [34, 3; 35,7]	0,008	15,1 [12,5; 19,5]	39,3 [38, 0; 42,6]	0,001	12,4 [10,2; 15,6]	15,5 [13,5; 18,5]	0,54	15,1 [13,5; 18,2]	16,1 [14,2; 19,5]	0,90
САД мм рт. ст.	140,0 [138,0; 142,0]	135,0 [133,0; 137,0]	0,01	141,0 [139,0; 142,0]	140,0 [139,0; 141,0]	0,91	140,5 [138,0; 143,0]	137,5 [135,0; 138,0]	0,06	141,0 [139,0; 142,0]	141,0 [139,0; 142,0]	0,97
ДАД мм рт. ст.	80,0 [78,0; 82,0]	79,5 [79,0; 81,0]	0,94	82,0 [81,0; 83,0]	82,0 [81,0; 83,0]	0,97	80,0 [78,0; 82,0]	79,5 [79,0; 81,0]	0,95	80,0 [78,0; 83,0]	80,0 [78,0; 83,0]	0,97

Примечание: n – число наблюдений; Me – медиана; p_v – статистическая значимость различий между группами по критерию Вилкоксона.

В основной группе было установлено, что уровень САД на фоне терапии холекальциферолом у пациентов I подгруппы статистически значимо отличался от исходного. Систолическое АД уменьшилось с 140 мм рт. ст. [138,0; 142,0] до 135 мм рт. ст. [133,0; 137,0], ($p=0,01$), а диастолическое – с 80 мм рт. ст. [78,0; 82,0] до 79,50 мм рт. ст. [79,0; 81,0]; во II подгруппе больных с нормальной массой тела не отмечено статистически значимого изменения как систолического, так и диастолического АД: с 141 мм рт. ст. [139,0; 142,0] – до 140 мм рт. ст. [139,0; 141,0], с 82 мм рт. ст. [81,0; 83,0] – до 82 мм рт. ст. [82,1; 83,0], соответственно. В группе сравнения больные придерживались только немедикаментозных методов лечения, уровень АД статистически значимо не отличался от исходного.

В I подгруппе систолическое АД уменьшилось со 140,5 мм рт. ст. [138,0; 143,0] до 137,5 мм рт. ст. [135,0; 138,0], ($p=0,06$), а диастолическое – с 80 мм рт. ст. (78,0; 82,0) до 79,50 мм рт. ст. [79,0; 81,0], ($p=0,95$); во II группе больных с нор-

мальной массой тела не отмечено статистически значимого изменения как систолического, так и диастолического АД, со 141,0 мм рт. ст. [139,0; 142,0] – до 140 мм рт. ст. [139,0; 141,0], с 80,0 мм рт. ст. [79,0; 81,0] – до 80,0 мм рт. ст. [78,0; 83,0], соответственно.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в I подгруппе основной группы лечение холекальциферолом в комплексе с немедикаментозной терапией привело к снижению ИМТ, САД ($p=0,01$) и повышению уровня 25(OH)D ($p=0,01$), в отличие от II подгруппы и в группы сравнения. В то же время, во II подгруппе как в основной, так и в группе сравнения, уровень АД и ИМТ не отличались от исходного уровня.

По результатам нашего исследования был разработан лечебно-диагностический алгоритм назначения препарата холекальциферол детям подросткового возраста с АГ, представленный на рисунке 8 и 9.

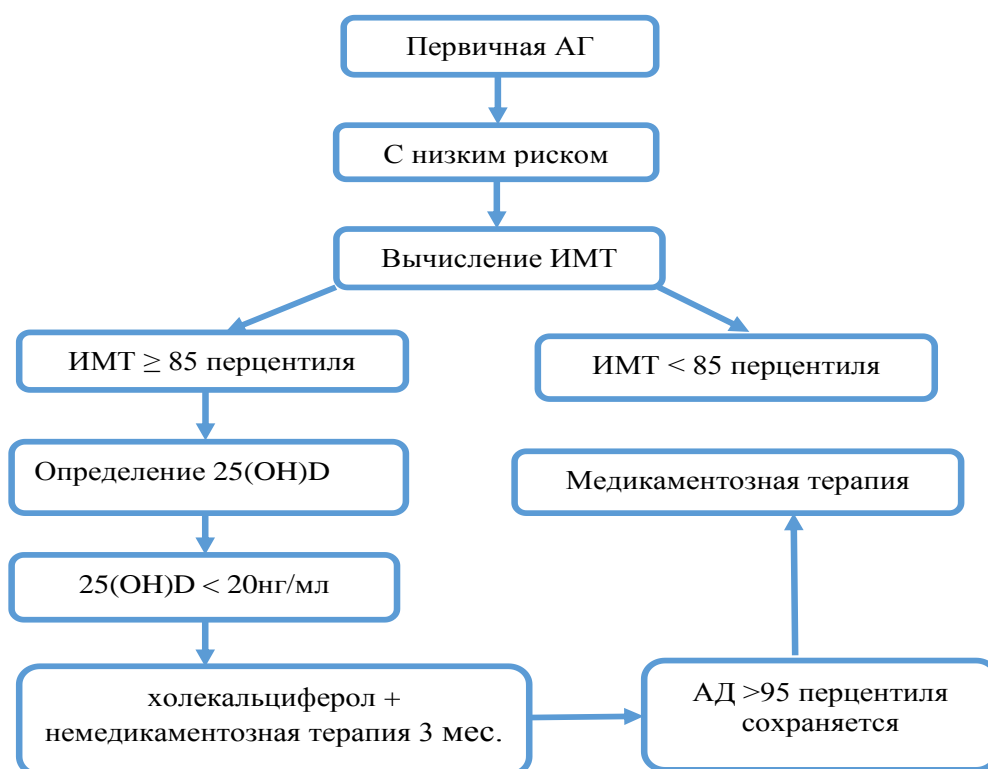


Рисунок 8 – Лечебно-диагностический алгоритм терапии холекальциферолом детей подросткового возраста с повышенным ИМТ и АГ

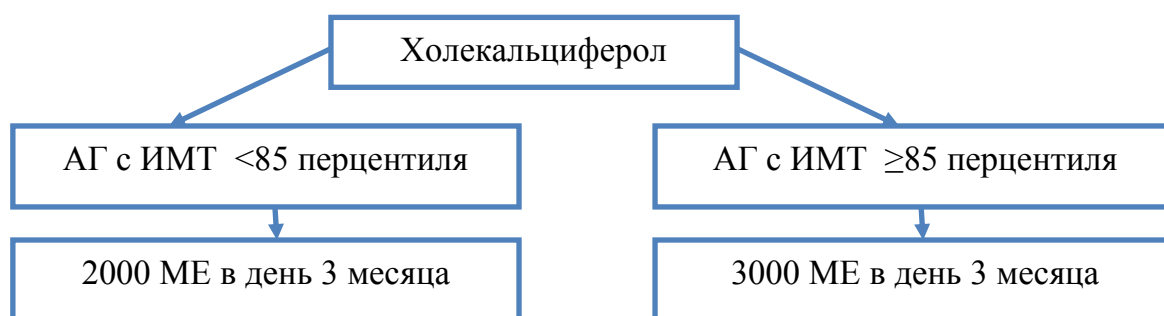


Рисунок 9 – Алгоритм использования холекальциферола детям подросткового возраста с АГ в зависимости от ИМТ

Результаты диссертационного исследования дали представление о статусе витамина D у детей подросткового возраста с АГ и факторах риска формирования его недостаточности. В работе доказано, что ИМТ является основным фактором риска в формировании недостаточности и/или дефицита витамина D у подростков с АГ, а также витамин D является супрессорным фактором для активного ренина.

Выводы:

1. Установлено, что недостаточность или дефицит витамина D среди детей подросткового возраста с АГ составляет 96,4%: у 10,0% детей имеется дефицит и у 86,4% – недостаточность витамина D.

2. У детей подросткового возраста обеспеченность витамином D зависит от ИМТ, и выявлена статистически значимая обратная связь ($r=-0,31$, $p=0,001$).

3. У подростков с избыточной массой тела и недостаточностью витамина D уровень ренина был выше, чем у детей с нормальным ИМТ и витамином D, установлена статистически значимая прямая связь между уровнем активного ренина и ИМТ ($r=0,34$, $p=0,0009$), а также обратная зависимость с уровнем 25(OH)D ($r=-0,31$, $p=0,001$).

4. Уровень 25(OH)D у подростков с первичной АГ зависит от многих факторов, таких как возраст (6,7%), половые различия (5,7%), степень АГ (3,9%) и другие. Наибольшее влияние на его уровень оказывают время года (62,3%) и ИМТ (21,4%).

5. Показатели содержания ОХС и глюкозы у подростков с дефицитом витамина D имеют статистически значимые отличия, по сравнению с подростками в группе с нормальным уровнем обеспеченности витамином D ($p=0,05$).

6. Терапия витамином D3 в дозе 2000 МЕ детей с нормальным ИМТ и в дозе 3000 МЕ детей с повышенным ИМТ в течение трех месяцев приводит к статистически значимому увеличению концентрации 25(OH)D в сыворотке крови более 30 нг/мл и статистически значимому снижению уровня систолического АД у детей с повышенным ИМТ.

Практические рекомендации:

1. С целью ранней диагностики нарушения статуса витамина D детям подросткового возраста с АГ рекомендовано определение 25(OH)D в сыворотке крови иммуноферментным методом для проведения своевременной коррекции дефицитного состояния.

2. Для коррекции статуса витамина D рекомендуется водный раствор холекальциферола в дозе 2000 МЕ детям подросткового возраста с артериальной гипертензией с нормальным ИМТ и в дозе 3000 МЕ – с АГ и повышенным ИМТ в течение 3-х месяцев.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Одним из перспективных направлений в работе по проблеме статуса витамина D является изучение взаимосвязи между недостаточностью витамина D и полиморфизмом гена рецептора витамина D (VsmI, ApaI, TaqI и FokI) с маркерами метаболического синдрома у подростков. Значимым звеном дальнейшей работы является анализ отдаленных результатов в профилактике формирования кардиометаболического синдрома у лиц подросткового возраста с АГ и повышенным ИМТ.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Публикации в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ

1. Яковлева, Л.В. Распространенность повышенного артериального давления у детей подросткового возраста в г. Уфа / Л.В. Яковлева, Г.Р. Идрисова, С.С.К. Зейд // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2016. – Т. 61, № 3. – С. 220. (Scopus).

2. Зейд, С.С.К. Оценка статуса витамина D у детей подросткового возраста с первичной артериальной гипертензией / С.С.К. Зейд, Л.В. Яковлева // **Экология человека.** – 2017. – № 5. – С. 66-68. (Scopus).

3. Яковлева, Л.В. Взаимосвязь между уровнями витамина D, ренином и индексом массы тела у детей подросткового возраста с первичной артериальной гипертензией / Л.В. Яковлева, С.С.К. Зейд, А.В. Мелитицкая // **Медицинский вестник Башкортостана.** – 2017. – Т. 12, № 5 (71). – С. 65-69.

4. Особенности суточного профиля артериального давления у детей подросткового возраста с артериальной гипертензией и дефицитом витамина D / Л.В. Яковлева, С.С.К. Зейд, А.В. Мелитицкая, В.Д. Мурсалимов // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2017. – Спец. Выпуск. – С. 36-37. (Scopus).

5. Зейд, С.С.К. Опыт применения витамина D в лечении первичной артериальной гипертензии у детей подросткового возраста / С.С.К. Зейд, Л.В. Яковлева, А.В. Мелитицкая // **Медицинский вестник Северного Кавказа.** – 2019. – Т. 14, № 2. – С. 376-377. (Scopus).

Публикации в иных изданиях

6. Яковлева, Л.В. Роль витамина D в развитии первичной артериальной гипертензии / Л.В. Яковлева, С.С.К. Зейд // **Клиническая и неотложная педиатрия.** – 2016. – № 4 (6). – С. 80-82.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

ГБ – гипертоническая болезнь

ИМТ – индекс массы тела

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ОХС – общий холестерин

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

CPG – Clinical Practice Guidelines

SDS – standard deviation score

ЗЕЙД САЙЕЛЬ САМИ КАМЕЛ

**ОСОБЕННОСТИ СТАТУСА ВИТАМИНА D
У ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА**

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Издательская лицензия № 06788 от 01.11.2001 г.
ООО «Издательство «Здравоохранение Башкортостана»

Подписано в печать 2021.

Формат 60×84/16. Гарнитура Times New Roman.

Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе.

Усл. печ. л. 1,4. Уч. изд. л. 1,2.

Тираж 100. Заказ №.....