

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор **Яковлева Л.В.**

Уфа – 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	5
ГЛАВА 1 АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).	11
1.1 Общие представления об артериальной гипертензии, ее распространенность.	11
1.2 Понятие недостатка и дефицита витамина D. Факторы, влияющие на уровень обеспеченности витамином D.	18
1.2.1 Уровень обеспеченности витамином D и ожирение.	23
1.2.2 Роль недостаточности витамина D в развитии первичной артериальной гипертензии.	27
1.2.3 Обеспеченность витамином D и показатели липидного и углеводного спектра у детей с артериальной гипертензией.	32
1.2.4 Взаимосвязь уровня обеспеченности витамином D и ренина у детей с артериальной гипертензией.	36
1.3 Коррекция уровня обеспеченности витамином D при сердечно-сосудистых заболеваниях.	38
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	42
2.1 Общая характеристика обследуемых подростков.	42
2.2 Методы исследования.	46
2.2.1 Клинико-anamnestические методы исследования.	46
2.2.2 Специальные методы исследования.	48
2.2.2.1 Суточное мониторирование артериального давления (СМАД)	48
2.2.2.2 Электрокардиография.	50
2.2.2.3 Эхокардиография.	50
2.2.2.4 Иммуноферментные методы исследования.	51

2.2.2.4.1 Методика определения уровня 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови.	51
2.2.2.4.2 Методика определения уровня ренина в сыворотке крови.	52
2.2.2.5 Биохимические методы исследования.	53
2.2.2.5.1 Методика определения уровня глюкозы.	53
2.2.2.5.2 Методика определения концентрации общего холестерина.	53
2.2.2.6 Статистический анализ.	54
ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.	56
3.1 Общая характеристика исследуемых групп.	56
3.2 Суточный профиль артериального давления у детей подросткового возраста.	60
3.3 Результаты ЭКГ и ЭХОКГ у обследованных детей.	66
3.4 Показатели ренина у обследованных детей.	71
3.5 Показатели общего холестерина и глюкозы у обследованных детей	75
ГЛАВА 4 ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D И УРОВЕНЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОХС, ГЛЮКОЗЫ И РЕНИНА У ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.	81
4.1 Уровень обеспеченности витамином D у детей подросткового возраста с артериальной гипертензией.	81
4.1.1 Анализ факторов, оказывающих влияние на уровень витамина D у детей подросткового возраста с первичной артериальной гипертензией...	87
4.2 Уровень обеспеченности витамином D и показатели активного ренина у обследованных детей.	93
4.3 Уровень обеспеченности витамином D и показатели общего холестерина и глюкозы у обследованных детей.	95
ГЛАВА 5 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ВИТАМИНА D В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	111

ВЫВОДЫ.	122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	123
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.	124
СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ.	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	127

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Артериальная гипертензия (АГ) и ассоциированные с ней сердечно – сосудистые заболевания и смертность, является одной из важнейших проблем современной медицины, в том числе детской кардиологии.

Важнейшей отличительной особенностью АГ является высокая частота ее коморбидности. Своевременная диагностика и адекватное лечение АГ и коморбидных состояний имеют фундаментальную важность для улучшения ситуации в здравоохранении, поскольку АГ является самым важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку около 10,7 миллиона смертей и 211,8 миллионов инвалидностей в мире в период 1990–2015 годы были обусловлены гипертонией [33, 64].

Последнее время недостаточность витамина D принимает эпидемический характер и выявлена почти у половины населения мира. В России недостаточность витамина D обнаружена у 78–83% населения [20, 42].

Известно, что витамин D принимает участие в важнейших физиологических процессах. Важной особенностью коморбидных состояний считается их взаимоотношающее влияние, которое необходимо учитывать при выборе подходов к диагностике и лечению основного заболевания. В современной литературе широко обсуждается влияние дефицита витамина D на увеличение риска развития внескелетных заболеваний, в том числе артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и других [146, 277].

Изучение патогенеза дефицита витамина D в развитии АГ началось около 30 лет назад. До сих пор мало изученным остается вопрос взаимосвязи статуса витамина D с уровнем активного ренина, ИМТ у подростков и их влияния на проявления АГ. Имеются данные о наличии обратной связи между уровнем витамина D и активностью ренина плазмы у больных с АГ [222].

Помимо известных факторов, способствующих развитию сердечно-сосудистых заболеваний, дефицит витамина D в детстве также определяет следующие показатели в старших возрастах: повышение риска высокого кровяного давления

в 2,36 раза, в 2,54 раза повышается уровень липидов, на 50% становится выше риск понижения уровня ЛПВП, почти в 4 раза возрастает риск возникновения метаболического синдрома [268].

Факторами, влияющими на обеспеченность витамином D и способствующими развитию его дефицита, являются ожирение, сезоны года, возраст, гендерные различия и другие [36]. Синтез витамина D резко снижается при сочетании нескольких неблагоприятных факторов [22].

Ожирение является мультифакториальным заболеванием и в последние годы принимает эпидемиологический характер, в том числе и у детей. По прогнозу к 2020 году оно выявится у 60 млн. детей по всему миру [142, 289].

Ряд крупных 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 [89]. Увеличение индекса массы тела на 10% приводит к снижению концентрации 25(ОН)D на 4,2% [139].

В настоящее время мало изучены ассоциации между недостаточностью витамина D и заболеваемостью АГ детей подросткового возраста, отсутствуют четкие алгоритмы коррекции коморбидного состояния, не проводилось рандомизированных контролируемых исследований по выработке единых рекомендаций для применения витамина D в комплексном лечении и профилактике АГ, что послужило основанием для проведения данного исследования, определило его цель и задачи.

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 артериаль-

ной гипертензией.

3. Выявить наиболее значимые, 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 формировании 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 бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» 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 давле-

ния. 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 Мин-

здрави 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 РФ 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.

ГЛАВА 1 АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Общие представления об артериальной гипертензии, ее распространенность

Распространенность высокого кровяного давления среди населения стала предметом особого внимания в здравоохранении, поскольку достигла масштабов эпидемии [182].

В последние годы АГ была признана важной проблемой здоровья в педиатрии, это связано с тем, что первичная АГ существенно «помолодела» и не является редкостью у детей и подростков. Количество детей с артериальной гипертензией возрастает, особенно после обновления Рекомендации по клиническому руководству (CPG) для скрининга высокого кровяного давления у детей и подростков и в связи с увеличением количества лиц, страдающих ожирением [227].

Распространенность АГ среди школьников в России колеблется от 1 до 18%. Существенной разницы в частоте выявления АГ в зависимости от пола детей до 6 лет нет, однако с этого возраста до полового созревания у девочек АГ в среднем встречается чаще, а в период полового созревания и после уровень АД несколько выше у мальчиков [1, 4, 5, 137, 208].

По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в последнее время отмечен рост числа детей с повышенным АД. Однако истинная частота АГ в педиатрической популяции неизвестна, результаты одних проведенных массовых исследований детского населения показали, что частота АГ

варьировалась от 2,4 до 18% [152, 209], а результаты других исследований показали частоту колебаний от 0,7 до 33,0% [69]. Это связано с неполным скринингом АД во время обычных клинических осмотров в педиатрии. Гиподиагностика АГ у детей и подростков составляет до 26%, то есть у каждого четвертого ребенка диагноз не установлен [1, 160].

Большинство исследований, проведенных в Соединенных Штатах Америки и Европе, выявили, что распространенность АГ колеблется от 1 до 5%, в некоторых регионах достигает 10%, в Китае составила около 5% [80, 159].

Были проведены перекрестные исследования для оценки распространенности гипертонии среди 14115 бразильских учащихся-подростков, при которых выявили распространенность гипертонии у 8,0% мальчиков и 6,5% девочек [207].

В настоящее время АГ уступает по частоте только бронхиальной астме и ожирению среди хронических заболеваний детства [1]. Около 5% детей страдают АГ, большой процент заболеваемости переходит в дальнейшем в гипертоническую болезнь (ГБ) у взрослых [95, 184].

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что повышенное давление в детстве увеличивает до 5 раз риск развития гипертонии и метаболического синдрома с возрастом, поэтому прямая связь повышенного АД с развитием в дальнейшем гипертонической болезни требует внимательного отношения к каждому факту повышения АД у детей [62, 101, 146].

Выявлена прямая связь между АГ и гипертрофией желудочков сердца, атеросклерозом и инсультом – признанными причинами детской заболеваемости и смертности [237]. До 30% диагностированных детей с АГ имеют осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) в виде гипертрофии левого желудочка сердца [225].

Артериальная гипертензия определяется на основе повышенного среднего уровня систолического АД и /или диастолического АД ≥ 95 -му перцентилю для определенного возраста, пола, а также роста детей и подростков как минимум в трех разных измерениях. При случаях разницы между любыми двумя из трех показателей АД более 5 мм рт. ст. проводится четвертое измерение АД [1, 112, 132].

В 2017 году Американской академией педиатрии (AAP) были обновлены Рекомендации по клиническому руководству (CPG) для скрининга высокого кровяного давления у детей и подростков. Согласно новым рекомендациям CPG, в 2019 году распространенность высокого АД у детей и подростков Китая была выявлена у 16,7% детей 6–12 лет и 7,9% подростков 13–17 лет по сравнению со старыми рекомендациями в соотношении 10,8 и 6,3%, соответственно [57, 253].

Для подростков и детей хроническое повышение артериального давления является нетипичным. Зачастую прослеживается нестойкое повышение артериального давления с его нормализацией в более старшем возрасте, следовательно, во многих случаях для детей подросткового возраста знак равенства между артериальной гипертензией и гипертонической болезнью является неправомерным [9].

Диагноз гипертонической болезни необходимо ставить исключительно у подростков 16-ти лет и старше, поскольку артериальная гипертензия у детей, а также подростков имеет некоторые особенности, например, взаимосвязь с синдромом вегетативной дистонии и синдромом белого халата [214].

В тех случаях, когда первичная артериальная гипертензия сохраняется на протяжении года и больше, либо же выявляется ранее, то есть до 16-ти лет, при сроке артериальной гипертензии не меньше года, а также при наличии поражений органов-мишеней следует говорить о ГБ [48].

Первичная (эссенциальная) артериальная гипертензия – это заболевание, при котором происходит стойкое повышение систолического АД (САД) и/или диастолического АД (ДАД), вызванное неизвестными обстоятельствами. Лабильная АГ является нестойким увеличением артериального давления, которое ставится исключительно в том случае, когда повышенный уровень артериального давления фиксируется непостоянно. Вторичная, или симптоматическая, артериальная гипертензия характеризуется как повышение артериального давления, которое определено известными факторами, а именно – наличием патологических процессов в разных органах, а также системах [48].

Необходимо отметить, что эссенциальная артериальная гипертензия (первичная АГ) у детей подросткового возраста выходит на первое место [9, 31].

Уровень артериального давления у детей и подростков оценивается специальными таблицами по возрасту, полу и росту, и по всему миру исследования проводятся по единому стандартному протоколу [104].

Ранее доминировало мнение о том, что факторы риска ССЗ в основном воздействуют на заболеваемость, а также смертность людей преклонного возраста. Детей, а также подростков, как правило, относили к категории низкого риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Исследования среди подростков в возрасте 16–18 лет показали, что общая распространенность известных факторов риска ССЗ среди них является наиболее высокой, а также имеется потребность в проведении их медикаментозной и немедикаментозной коррекции в указанном возрасте [23].

АГ – полиэтиологическое заболевание. Факторы, способствующие развитию артериальной гипертензии у детей, подразделяются на две категории:

1) поддающиеся изменениям (модифицируемые) – избыточная масса тела, низкая физическая активность, курение, чрезмерное употребление алкоголя, дислипидемия, сахарный диабет и др.;

2) не поддающиеся изменениям (немодифицируемые) – наследственность, пол, возраст, этническая принадлежность [25].

Факторы риска подразделяются на эндогенные и экзогенные. Эндогенные факторы составляют около 50%, к ним относятся наследственность, пол, рост и расовые особенности; а экзогенные – ожирение и гиподинамия, стресс, диета с высоким содержанием соли, вредные привычки и дефицит витамина D, – считаются основными причинами для других 50%. Кроме того, выявлена взаимосвязанность повышенного артериального давления с иными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [10, 23].

На сегодняшний день признан полигенный вид наследования артериальной гипертензии, который модифицируется с факторами окружающей среды. Наследственная склонность играет особенную роль в формировании АГ, на что указывает наиболее частое ее появление у монозиготных близнецов – в сопоставлении с дизиготными. Воздействие генетических причин на уровень АД отмечается в 60–

70% случаев [130, 155, 187]. У детей, обладающих отягощенной наследственностью, наблюдается наиболее высокий уровень артериального давления, чем у детей от здоровых родителей [219].

Уровень систолического АД наследственно детерминирован на 60%, а диастолического – всего на 40% [26].

Генетическими факторами обусловлено до 38% фенотипической изменчивости систолического АД и до 42% – диастолического АД. Особенно высока вероятность повышения АД у ребенка в период препубертатного возраста при наличии артериальной гипертензии у обоих родителей, в особенности при раннем семейном анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, несмотря на интенсивные поиски, идентифицированные варианты генов, вызывающие моногенную АГ, составили менее 1%. Эпигеномные исследования артериальной гипертонии дают большие перспективы для нового понимания механизмов, лежащих в основе гипертонии, включая метилирование ДНК, модификации гистонов и некодирующую РНК. Одним из первых был описан полиморфизм гена соматического ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), расположенного на хромосоме 17 (17q23) [134, 187].

Генетические факторы, как известно, не всегда приводят к формированию гипертонической болезни, воздействие эффекта генов на уровень артериального давления в существенной степени связано с такими факторами, как стресс, наличие степени ожирения, низкая физическая активность, употребление поваренной соли, алкоголя и т. д. [44].

За последние десятилетия наблюдается все большее распространение ожирения как среди взрослого, так и детского населения большинства государств мира, которое считается одним из главных факторов риска, содействующих формированию артериальной гипертензии. В отличие от здоровых молодых людей подросткового возраста с нормальной массой тела, у подростков с избыточной массой тела наблюдается гипердинамический вид гемодинамики с высокими показателями сердечного выброса, а также высоким периферическим сосудистым сопротивлением. Увеличение тонуса резистивных сосудов (артериол) считается одним

из патологических посылов повышения АД у людей подросткового возраста с повышенной массой тела [21, 228, 233, 239].

У людей с повышенной массой тела показатели артериального давления определено выше, чем у людей, имеющих нормальную массу тела. Распространенность АГ колеблется от 3,8% до 24,8% среди подростков с избыточным весом и ожирением. Частота АГ увеличивается постепенно с увеличением ИМТ [97, 100, 238, 240].

Малоподвижный образ жизни также можно отнести к факторам риска, при воздействии на которые уменьшается риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. У людей с низкой физической активностью ССЗ формируются в 1,5–2,4 (в среднем – порядка 1,9) раза чаще, чем у людей, которые ведут физически активный образ жизни [31].

Курение, как правило, также относят к факторам риска возникновения ССЗ, при воздействии на которое доказано уменьшение риска смертности от этих заболеваний [21].

Вследствие проведенных за последние десятки лет обширных исследований было получено достаточно много клинических, а также и экспериментальных сведений, которые свидетельствуют о значении психоэмоциональных факторов в формировании и течении артериальной гипертензии [3, 13, 21].

К повышению АД могут привести неблагоприятные воздействия во время внутриутробного развития [43, 71, 88, 136].

Дети, особенно подростки, страдающие гипертонической болезнью, с большей вероятностью остаются гипертониками в течение всего детства и в зрелом возрасте, особенно при наличии семейного анамнеза НТН, увеличения массы тела или увеличения массы левого желудочка [215].

Целью терапии АГ является снижение уровня АД, который снижает риск повреждения органов-мишеней в детском возрасте и, в конечном итоге, снижает риск развития гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых: целевое АД (систолическое и диастолическое) меньше 95-го перцентиля. Для пациентов с факторами риска или поражением органов-мишеней необходимо добиться

уровня АД (систолического и диастолического) меньше, чем 90-й перцентиль для данного возраста, пола и роста [1].

Немедикаментозные мероприятия рекомендуется начинать у пациентов с первичной АГ, не имеющих факторов риска ССЗ и поражения органов-мишеней. При отсутствии положительного эффекта от немедикаментозных мероприятий в течение 3–6 месяцев рекомендуется назначение фармакотерапии [1, 158].

Фармакологическую терапию следует начинать, когда у пациентов имеются: симптоматическая гипертензия; поражение органов-мишеней; гипертензия 2-й стадии; АД на уровне и/или выше 90-го перцентиля у больных с сахарным диабетом 1 или 2 типа, хроническим заболеванием почек или сердечно-сосудистой недостаточностью; АГ 1 степени без повреждения органа-мишени, которая сохраняется ≥ 6 месяцев, несмотря на немедикаментозные мероприятия.

Существует несколько рандомизированных контролируемых исследований для ингибиторов АПФ и БАР II у детей с АГ, включая эналаприл, лизиноприл и фозиноприл, лозартан, кандесартан, олмесартан и валсартан [125].

Бета-адреноблокаторы (ББ, β -блокаторы) менее изучены у детей, только одно исследование в литературе завершено с использованием метопролола [124].

Было проведено единственное испытание комбинированного антигипертензивного препарата (ББ и тиазидов), но снижение АД существенно не отличалось от плацебо [81].

Подводя итоги можно сказать, что исследование артериальной гипертензии у подростков считается одной из важных проблем в педиатрии, поскольку большой процент заболеваемости артериальной гипертензией у детей, в дальнейшем переходящий в ГБ у взрослых, связан с серьезными ранними повреждениями органов-мишеней в детском возрасте, поэтому распознавание и контроль повышенного АД в раннем возрасте может быть важной стратегией для снижения осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, вызванных гипертензией [195].

1.2 Понятие недостатка и дефицита витамина D.

Факторы, влияющие на уровень обеспеченности витамином D

В последние годы распространение недостаточности витамина D принимает эпидемический характер, как в развитых, так и в развивающихся странах. Согласно полученным данным, дефицит витамина D выявлен почти у половины населения мира, а в России – у 78–83% населения [20, 42, 153, 155].

Витамин D относят к группе жирорастворимых витаминов, он был открыт Виндаусом в начале 30-х годов прошлого столетия [52, 288].

С помощью термина «витамин D» обозначили сходные по химическому строению биологически неактивные формы и назвали эти вещества витаминерами витамина D. В настоящее время к витамину D относят следующие витаминеры: витамин D₂-эргокальциферол; витамин D₃-холекальциферол; витамин D₄-дегидрохолестерин; витамин D₅-ситокальциферол; витамин D₆-стигмакальциферол.

Наиболее биологически активными формами витамина D являются эргокальциферол D₂ (эргокальциферол) и D₃ (холекальциферол), превращающиеся в 25(OH)D (кальцидиол) в печени, который в дальнейшем преобразуется в 1,25(OH)₂D (кальцитриол) в почках.

Кальцитриол является наиболее активной гормональной формой витамина D, по механизму собственного действия и собственным характеристикам является истинным гормоном витамина D, пересекающим границы метаболизма Ca и фосфатов, обеспечивающим важнейшие физиологические функции с эндокринным, паракринными и аутокринным эффектами [34, 52].

В настоящее время доказано его отличие от типичных витаминов, что обусловлено рядом его свойств: биологической неактивностью; не является коферментом известных ферментов по сравнению со многими витаминами; может осуществлять самостоятельный синтез из ацетата и холестерина подобно стероидам

в организме; осуществляет превращение в активную гормональную форму посредством двухступенчатой метаболизации, в такой ситуации его действие проявляется далеко от места его непосредственного образования; имеет свои определенные органы-мишени, оказывает на них влияние путем взаимодействия со специфическими рецепторами, локализованными в ядрах клеток.

Изложенное позволяет считать, что метаболит витамина D является истинным гормоном (D-гормоном) с плеiotропными функциями [113].

Об уровне обеспеченности витамином D у детей и подростков на территории Российской Федерации свидетельствуют результаты отдельных исследований [7, 12, 35].

В г. Екатеринбург в 2017 г. было проведено исследование детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет жизни по обеспеченности витамином D, при котором выявили дефицит витамина D у 31,1 % детей первого полугодия и у 53,9% – 3-го года жизни [15]. В процессе обследования детей и подростков жителей Приамурья Борисенко Е.П. и соавторы выявили наличие низкой обеспеченности 25(OH)D у 26,2% детей [7].

Обследование детей, проживающих в Архангельске, в 2015 г. выявило высокую распространенность недостаточности витамина D во всех возрастных группах [35].

В результате исследования по оценке 25(OH)D у детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет и школьников, проживающих в Приволжском округе, достаточный уровень витамина D (больше 75 нмоль/л) обнаружился у 14,8 и 11,2% соответственно [29].

По оценке обеспеченности витамином D детей младшей возрастной группы было проведено многоцентровое проспективное когортное исследование (РОДНИЧОК-1), в котором число включенных детей составило 1230 человек. Данное исследование показало высокую частоту, как недостаточности, так и дефицита витамина D среди детей, проживающих в различных регионах Российской Федерации. Самая высокая частота дефицита витамина D наблюдалась у 73% детей во Владивостоке, самая низкая зарегистрирована у 27% детей в Москве. У каждого

третьего ребенка, проживающего в Москве, Ставрополе, Хабаровске и Санкт-Петербурге, выявлена недостаточность витамина D, а дефицит встречается у каждого пятого. Нормальный уровень витамина D выявлен только у каждого третьего ребенка в Архангельске и Екатеринбурге. Результаты исследования С.И. Малявской и соавторов [36, 48] по обеспеченности витамином D детей до 3 лет, проживающих в городе Архангельске, выявили дефицит витамина D у 35,2% детей до 6 мес., у 20,4% детей до 1 года, у 45,1% детей в возрасте 2 года и у 62,1% детей в возрасте 3 года.

Кальцидиол 25(OH)D является наиболее информативным метаболитом витамина D у людей, не страдающих заболеваниями почек, имеет длительный биологический период полураспада 2–3 недели, по сравнению с кальцитриолом 1,25(OH)2D, а его концентрация в сыворотке и в плазме крови определяет состояние обеспеченности витамином D [293].

Витамин D является членом подсемейства тиреоидных гормонов (ТЗ) (ядерный транскрипционный фактор), действующих на уровне органов-мишеней, которые обладают специфическими рецепторами витамина D – VDR. На настоящее время имеются данные о наличии рецепторов витамина D в более 40 тканях, при взаимодействии с которыми осуществляется контроль над 10% человеческого генома [260].

VDR-рецепторы имеются в классических органах-мишенях, таких как кости, почки и кишечник, а также они обнаружены в сердце, гладкомышечных клетках, мозге, поджелудочной, предстательной, паращитовидной железах, коже и прочих органах, они имеют важное значение для многих неклассических, внескелетных эффектов 1,25(OH)2D и для передачи сигналов собственными рецепторами в периферических тканях [32, 84]. Сердечно-сосудистый и почечный защитный фактор, который ингибирует кальцификацию сосудов и образование бляшек, обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием.

Витамин D контролирует экспрессию генов, осуществляющих кодирование белков клеточной дифференцировки, процессов апоптоза, иммунной регуляции, углеводного и липидного метаболизма, подавляя систему ренин-ангиотензин-

альдостерона, при выполнении функции защитного фактора в ходе развития аутоиммунных, онкологических, кардиоваскулярных и других заболеваний [167, 168, 185, 236].

Клинические симптомы при дефиците и/или недостаточности витамина D в течение длительного периода времени не проявляются, поэтому ранняя диагностика недостаточности витамина D возможна только лабораторным методом.

Содержание 25(OH)D в крови может варьировать в зависимости от многих факторов: ИМТ, этнической принадлежности, критериев и методики, используемых для диагностики, и других [171].

Для оценки уровня обеспеченности витамином D используются рекомендации Национальной программы Российской Федерации 2018 года по недостаточности витамина D у детей и подростков, которые соответствуют значениям, предложенным Международным обществом эндокринологов в 2011 г. [32, 68] (таблица 1).

Таблица 1 – Критерии обеспеченности витамином D – уровень 25(OH)D в крови согласно рекомендациям международного общества эндокринологов

Критерий оценки уровня 25(OH) D в крови	нг/мл	нмоль/л
Норма	≥ 30	≥ 75
Недостаток	20–30	50–75
Дефицит	< 20	< 50

*– 1 нг/мл=2,5 нмоль/л.

В клинической практике используются некоторые методы определения 25(OH)D в сыворотке крови, представленные двумя группами: иммуноферментным и хроматографическим методами, каждый из которых обладает собственными преимуществами и недостатками.

С помощью метода иммуноферментного анализа, основанного на применении антител против 25(OH)D₂ и/или 25(OH)D₃, возможно быстрое и недорогое получение общей концентрации 25(OH)D в сыворотке крови. А метод

хроматографической спектрометрии, посредством которого возможно отделение 25(OH)D₂ и 25(OH)D₃ на основании их свойств, является более сложным, продолжительным и требует дорогостоящего оборудования [85].

Дети в возрасте 1–18 лет более подвержены риску развития дефицита витамина D. Существуют потенциальные факторы, отрицательно влияющие на экзогенное поступление и эндогенное образование витамина D в человеческом организме, а также играющие роль в повышении риска метаболического синдрома у данной группы пациентов, такие как широкое использование телекоммуникационных технологий, малоподвижность и малое пребывание на солнце, низкий уровень потребления молока и высокий уровень потребления безалкогольных газированных напитков [79, 204, 211, 263].

Также дефицит и/или недостаточность витамина D определяется географическим положением. Город Уфа занимает 18-е место в рейтинге самых солнечных городов России. Синтез витамина D резко снижается при сочетании неблагоприятных факторов: низкого уровня инсоляции, плотной облачности, высокого уровня загрязнения и недостаточного его поступления в организм [22].

По мнению некоторых исследователей, возраст также может отрицательно влиять на образование витамина D, что подтверждается результатами исследований. Установлено, что с возрастом происходит снижение уровня 7-дегидрохолестерола в коже. У лиц пожилого возраста продуцируется лишь 25% холекальциферола в отличие от лиц молодого возраста [68].

В качестве доказательства таких данных выступают результаты исследований, которые были проведены в Испании и показали минимальный уровень 25(OH)D в сыворотке крови у лиц пожилого возраста [271].

Отрицательное влияние на экзогенное поступление и эндогенное образование витамина D могут оказывать такие факторы, как характер питания, синдром мальабсорбции, наличие кожной пигментации, закрытая одежда, использование солнцезащитных кремов, прием медикаментозных средств и др. [79].

Основной причиной снижения продукции 1,25(OH)₂D при условиях нормального уровня 25(OH) D является дефект почечного заключительного этапа

образования 1,25(OH)₂D. Уменьшение синтеза 1,25(OH)₂D отмечается при снижении показателя клубочковой фильтрации <60 мл/мин в результате уменьшения азотовыделительной функции и воспалительных заболеваний почек, приводящих к снижению активности 1 альфа гидроксилазы в почечных канальцах [257].

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что распространение недостаточности и /или дефицит витамина D принимает эпидемический характер как в развитых, так и в развивающихся странах и зависит от многих факторов, – таких как географический регион проживания, возрастные и тендерные различия, а также зависит от использованных диагностических критериев.

1.2.1 Уровень обеспеченности витамином D и ожирение

Ожирение у детей является одной из основных проблем общественного здравоохранения. В последние десятилетия распространенность ожирения во всем мире значительно возросла из-за сидячего образа жизни и высококалорийных диет. По последним данным, 603,7 миллиона взрослых и 107,7 миллиона детей во всем мире страдают ожирением [148, 234].

Количество страдающих ожирением увеличилось почти на 50% за последние три десятилетия. В 2010 году 43 миллиона детей во всем мире имели избыточный вес и ожирение, а еще 92 миллиона были склонны к риску избыточной массы тела [11, 19].

В США у 21–24% детей и подростков имеется избыточная масса тела, из них 16–18% страдают ожирением. Распространенность избыточной массы тела и ожирения в Российской Федерации составляет 59,2 и 24,1% соответственно [142].

Согласно результатам исследования 2013 года, выполненного в рамках международного многоцентрового эпидемиологического НАPIEP «Детерминанты

сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе», Российская Федерация занимала 19-е место среди всех стран мира по распространенности ожирения. 42,2% жителей Новосибирска страдают ожирением (включая 24% мужчин и 60% женщин [53]).

По рекомендациям экспертов ВОЗ установление диагноза ожирения осуществляется в соответствии со значениями индекса массы тела (ИМТ). Нормальным считается значение ИМТ между 5 и <85 перцентилей, избыточная масса тела оценивается в пределах ≥ 85 и 95 перцентилей, и ожирение – ≥ 95 перцентилей. Всемирная организация здравоохранения определила избыточный вес при 85–97 перцентильях и ожирение, превышающее или равное 97 перцентильям [252].

За последнее десятилетие увеличилось количество исследований взаимосвязи между дефицитом витамина D и ожирением, и результаты метаанализа показали, что ожирение было связано с дефицитом витамина D [64, 191, 272, 287].

В настоящее время исследователи отмечают частое сочетание дефицита витамина D и ожирения. Доказана прямая взаимосвязь между ИМТ и уровнем 25(ОН)D, при более высоком ИМТ определяется более низкая концентрация 25(ОН)D [139, 192].

Результаты большого числа рандомизированных контролируемых исследований показывают, что у пациентов, страдающих ожирением, распространенность дефицита витамина D была на 35% выше по сравнению с контрольной группой с нормальной массой тела, и на 24% выше, чем в группе с избыточной массой тела.

Существует несколько теорий, объясняющих механизм снижения концентрации 25(ОН)D, циркулирующего в крови у детей с избыточным ИМТ и/или ожирением. Согласно гипотезе, секвестрация витамина D в адипоцитах глубоких слоев подкожно-жировой клетчатки из-за ее жирорастворимого характера приводит к затруднению его биодоступности и в меньшем количестве достигает кровяного русла (> 50%), что проявляется как дефицит у данной категории пациентов. Поэтому для достижения требуемого уровня 25(ОН)D детям с избыточным весом требуются более высокие дозы витамина D, чем детям с нормальным весом [111, 274].

Существует еще одно предположение Jia Li и соавторов [174], объясняющее причину снижения концентрации витамина D в крови больных ожирением. Избыточный вес приводит к активации фермента 24-гидроксилазы, который является продуктом гена CYP24, что, в свою очередь, ведет к увеличению катаболизма витамина D в жировой ткани с образованием его неактивной формы – 24, 25-дигидроксивитамина.

Также ожирение у детей приводит к гиподинамии, в результате чего уменьшается время инсоляции, что приводит к снижению образования холекальциферола в коже.

J. Wortsman и соавторы [110] при исследовании 38 больных с ожирением установили, что увеличение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови после инсоляции либо после приема 50000 МЕ происходит в наименьшей степени, по сравнению с пациентами с нормальным весом. Тем не менее, невзирая на невысокий прирост 25(OH)D, степень предшественника витамина D – 7-дегидрохолестерола – в коже у данных больных и лиц контрольной группы существенно не различалась. А также в ходе исследования Blum M. и соавторов [87] по изучению концентрации 25(OH)D в жировой ткани способом жидкостной хроматографии выявили обратную зависимость уровня обеспеченности витамином D и количества адипоцитов.

Помимо этого, уменьшение веса после осуществленного баллонирования желудка у больных с ожирением сопровождалось транзитным увеличением степени 25(OH)D в крови [176].

Также было установлено, что у детей с ожирением развивается неалкогольная болезнь печени, в результате которой происходит активация Толл-подобных рецепторов (Toll-like receptor (TLR)), приводящая к уменьшению скорости синтеза 25(OH)D в гепатоцитах [76, 224].

В работах многих исследователей (G. Targher и соавторов [76], S. Petta и соавторов [199] и I. Varchetta [238]) продемонстрирована обратно пропорциональная зависимость концентрации 25(OH)D в сыворотке крови и степени выраженности стеатоза, фиброза и активности воспалительного процесса в печени.

Одновременно с этим в условиях дефицита витамина D отмечается высокое содержание паратиреоидного гормона. Вторичный гиперпаратиреоз у пациентов с ожирением приводит к повышению уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, который оказывает ингибирующий эффект на секрецию $25(\text{OH})\text{D}$ [79]. Параллельно с этим существует мнение, что при невысоком уровне витамина D развивается ожирение и/или снижается масса тела [232].

Исследования *in vitro* показывают, что $1,25$ -дигидроксивитамин D блокирует дифференцировку адипоцитов с помощью супрессии липопротеиновой липазы, выступающей как маркер зрелости адипоцитов и способствующей их дифференцировке, созреванию и гипертрофии [143].

Кроме этого, витамин D подавляет синтез белка αP2 , который обеспечивает перенос жирных кислот, необходимый в процессах липолиза и входящий в качестве позднего маркера пролиферации адипоцитов. Витамин D оказывает подавляющее действие на активность рецепторов PPAR- γ , регулирующих выполнение транскрипционных функций, обеспечивающих экспрессию генов и функциональную активность части внутриклеточных энзимов, которые принимают участие в липидном метаболизме [143].

В то же время имеются данные о том, что витамин D может способствовать снижению массы тела. Z.S. Khosravi и соавторы в 2018 году провели двойное слепое клиническое исследование женщин 20–40 лет с ожирением, получавшими лечение витамином D в дозе 50000 МЕ в неделю в течение 6 недель. Они выявили, что при таком лечении у женщин происходило более успешное снижение массы тела по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) [121]. Такой же результат был получен в исследовании Salehpour A. и соавторов. Однако механизмы, посредством которых витамин D оказывает такое влияние, остаются не до конца ясными [59]. Необходимо отметить, что наличие достоверной взаимосвязи между уровнем обеспеченности витамином D и степенью снижения веса вызывает сомнение. Так, в 2014 году метаанализ выявил отсутствие значимого снижения веса при применении витамина D [275].

Все вышесказанное свидетельствует о связи ожирения и уровня обеспеченности витамином D и не подвергается сомнению. Тем не менее, причинно-следственные связи таких состояний на сегодняшний день так и не выяснены до конца. В настоящее время ожирение рассматривается в качестве фактора риска развития дефицита витамина D, а потому, следуя всевозможным рекомендациям, в план обследования больных с ожирением следует включать определение уровня 25(OH)D в сыворотке крови [223].

1.2.2 Роль недостаточности витамина D в развитии первичной артериальной гипертензии

Данные литературы о влиянии витамина D на уровень артериального давления у детей подросткового возраста скудны, разноречивы, что свидетельствует о недостаточной изученности этого вопроса.

Начало изучению патогенеза дефицита витамина D в развитии АГ было положено 30 лет назад [5]. В литературе в последние годы широко дискутируется роль витамина D в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, – в частности, артериальной гипертензии, – после обнаружения наличия VDR-рецепторов в кардиомиоцитах и эндотелиях сосудистой стенки. У детей с артериальной гипертензией уровень 25(OH) D и его VDR- рецептор были ниже, чем в контрольной группе. Кроме того, дефицит 25(OH)D был обратно связан со степенью АГ [74, 161, 187, 212, 244, 262].

Установлено, что уровень 25(OH)D в сыворотке крови обратно пропорционально связан с факторами риска как распространенности, так и вероятности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В соответствии с критериями причинности Хилла низкий уровень 25(OH)D считается как фактор риска ССЗ [118].

По современным данным, недостаточность витамина D и /или его дефицит играет важную роль как пусковой механизм развития различных заболеваний, в том числе артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и других [146].

У пациентов с дефицитом витамина D с помощью некоторых проспективных исследований были получены результаты, свидетельствующие о повышении риска возникновения артериальной гипертензии (АГ).

Так, метаанализ когортных исследований показал, что низкий уровень витамина D связан с более высокой распространенностью АГ. Дефицит витамина D повышает риск смертности от всех причин ССЗ и гипертензии [82]. В соответствии с систематическим обзором исследований, целью которого являлась оценка связи между 25(ОН)D и риском развития АГ у детей, из 12 перекрестных исследований в 10 была обнаружена обратная связь между 25ОНD и систолическим артериальным давлением [243].

Данные другого метаанализа большого числа рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали высокую обеспеченность витамином D, которая является независимым фактором, влияющим на нормализацию показателя артериального давления [282].

В 2013 году метаанализ большого числа когортных исследований в Соединенных Штатах у 283537 участников, из которых у 55816 была ГБ, выявил, что повышение концентрации витамина D в сыворотке крови на 10 нг/мл ведет к снижению риска АГ на 12%. Люди с самым высоким уровнем витамина D имели на 30% более низкий риск развития гипертензии, по сравнению с людьми с низким уровнем витамина D [173].

Большинство крупных поперечных исследований показали, что АД обратно пропорционально и значительно коррелировалось с уровнем 25(ОН)D [83, 269]. G.T. Rogers и соавторы [77] провели метаанализ, включая в том числе 4 проспективных и 14 поперечных одномоментных исследований, и выявили обратную достоверную зависимость между содержанием витамина D и АГ.

Эссенциальная (первичная) артериальная гипертензия возникает, когда нарушается баланс между вазоконстрикцией и вазодилатацией в пользу

вазоконстрикции, который контролируется взаимодействием генетических и эпигенетических факторов. При дефиците витамина D как эпигенетического фактора происходит сдвиг в сторону вазоконстрикции [159].

В 2014 году Vimal Karani и соавторы обнаружили, что на каждые 10% увеличения концентрации 25(OH)D наблюдалось снижение ДАД и САД на 0,29 мм рт. ст. и на 0,37 мм рт. ст. соответственно, а также снижение вероятности развития АГ на 8,1% [256].

Исследование Pilz S. и соавторов, проведенное в 2009 году в США среди подростков 12–19 лет, выявило, что низкий уровень витамина D связан с АГ, независимо от ожирения [268]. В систематическом обзоре Pittas A.G. и соавторов в 2010 году было обнаружено, что в 3-х когортном мета-анализе риск развития артериальной гипертензии в 1,8 раз выше у лиц с наименьшим уровнем 25(OH)D в сыворотке крови [241]. В то же время исследование Witham M.D. и соавторов, проведенное в 2013 году, показало, что при применении 100000 МЕ холекальциферола каждые 3 месяца по сравнению с плацебо в течение 1-го года не выявлено достоверных различий снижения кровяного давления и улучшения функции эндотелия у больных с АГ и недостаточностью витамина D [292].

Такие же результаты были получены при исследовании DAYLIGHT Trial у больных с повышенным АД и АГ 1 степени, связи между статусом витамина D и повышенным артериальным давлением не было выявлено [196].

При проведении поперечного исследования NHANES в 2001–2004 гг., в котором участвовало 3577 подростков, артериальная гипертензия встречалась в 2,5 раза чаще в группе с дефицитом витамина D (<15 нг/мл) по сравнению с контрольной группой с нормальным уровнем 25(OH)D ≥ 30 нг/мл [205].

Smotkin-Tangorra и др. оценивали уровень витамина D у 217 детей с ожирением и выявили более высокое систолическое артериальное давление у пациентов с уровнем 25(OH)D ниже 20 нг/мл [213]. Также было проведено обследование 32 детей в возрасте 7–16 лет с ожирением. Была выявлена взаимосвязь между низким уровнем витамина D и высоким артериальным давлением, особенно в ночное время [161].

Витамин D играет важную роль в регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая имеет важное значение в регуляции АД. Tomaschitz A. и соавторы впервые показали, что более низкие уровни как 25(OH)D, так и 1,25(OH)2D независимо связаны с повышенным уровнем циркулирующей РААС [2, 15, 169, 255].

Исследование Tamez H. в 2012 году показало, что активная форма витамина D (1,25(OH)2D) блокирует экспрессию ренина в юктагломерулярном аппарате и пролиферацию клеток гладких мышц сосудов, которые оказывают влияние на уровень АД [242].

Проведенный в 2012 году Vaidya A. с соавторами эксперимент на мышцах с генетически лишенными VDR рецепторами или с дефицитом 1-альфа-гидроксилазы показал, что наблюдалось повышение артериального давления, повышение продукции ренина и ангиотензина II (АТ II) [255].

Также кальцитриол 1,25(OH)2D может повлиять на сосудистую структуру и функцию независимую от РААС. Установлено, что эндотелиальная дисфункция выступает в качестве мощнейшего маркера сердечно-сосудистого риска. Кальцитриол обладает некоторыми антиатерогенными свойствами, увеличивает фактор роста эндотелия сосудов, синтез оксида азота, стимулирует пролиферацию клетки гладких мышц сосудов, синтез простаглицлина и уменьшает приток кальция в эндотелиальные клетки и количество эндотелиальных адгезивных молекул, замедляет образование из макрофагов пенистых клеток [265].

Дефицит витамина D приводит к повышению уровня паратиреоидного гормона крови, который является наиболее точным и простым критерием для оценки его обеспеченности и имеет негативное влияние на сердечно-сосудистую систему [14, 51, 218].

В упомянутых работах показано наличие положительной корреляции между повышением концентрации ПТГ в крови, параметрами ремоделирования сосудов, степенью гипертрофии кардиомиоцитов [226].

В то же время исследование Martín-Ventura и соавторов [203] показало, что паратиреоидный гормон является новым провоспалительным медиатором,

негативно влияет на рост сосудов путем высвобождения цитокинов в гладкомышечных клетках сосудистой стенки.

На сегодняшний день происходит активное изучение вклада носительства полиморфных вариантов гена и его рецептора у больных с дефицитом витамина D в развитие патологических состояний [114].

Невзирая на высочайший интерес экспертов к данной теме, существующие в настоящий момент результаты являются достаточно противоречивыми. Самые последние исследования показали, что генетическое удаление KCNN4 приводит к повышению АД. Установлено, что при активации VDR-рецепторов, связанных с KCNN4 или повышение его экспрессии, приводит к кодированию белка KCa3.1 и способствует релаксации гладкомышечных сосудов [138].

Также было доказано в эксперименте на мышах, генетически лишенных GC-A, что активированный VDR-рецептор приводит к повышению регуляции GC-A в клетках гладкомышечных сосудов, приводящей к развитию АГ [55]. Нормотонический эффект витамина D осуществляется за счет ряда молекулярных механизмов, включающих уменьшение секреции ренина, нефропротекцию, противовоспалительное воздействие [283].

В связи с ограниченным объемом опубликованной информации, касающейся взаимосвязи между АД и статусом витамина D у детей и подростков, подвергающихся риску дефицита витамина D, мы стремились выяснить аспекты этих взаимоотношений в контексте экологических, социально-демографических, антропометрических и клинических показателей [72].

В заключение следует отметить, что на сегодняшний день накоплено достаточно сведений, позволяющих говорить о существовании тесных взаимосвязей между низким уровнем обеспеченности витамином D, ухудшением гемодинамических параметров и/или увеличением риска развития артериальной гипертензии. Поскольку все вышеуказанные данные являются результатом анализов поперечных исследований, они только подчеркивают взаимосвязь уровня витамина D и артериального давления, но не доказывают их обратной связи. Чтобы оценить

влияние витамина D и его долгосрочный эффект на кровяное давление у детей, необходимо провести рандомизированные контролируемые исследования [282, 283].

1.2.3 Обеспеченность витамином D и показатели липидного и углеводного спектра у детей с артериальной гипертензией

Продолжается интенсивное изучение многочисленных эффектов витамина D, в том числе его взаимосвязь с нарушением липидного и углеводного обмена.

Метаболический синдром – это клиническое состояние, которое состоит из нескольких кардиометаболических факторов риска, таких как ожирение, гипертония, дислипидемия и резистентность к инсулину, которые встречаются у детей с ожирением [291]. В последние годы уровень обеспеченности витамином D рассматривается как неклассический фактор, оказывающий влияние на риск развития не только отдельных компонентов, но и метаболического синдрома в целом. Так, из исследования NHANESIII у пациентов с метаболическим синдромом следует, что уровень обеспеченности 25(OH)D в сыворотке крови был достоверно ниже, чем у лиц без MC [107].

Перекрестные исследования показали, что низкий уровень 25(OH)D в сыворотке был связан с нарушением метаболизма глюкозы и повышенным уровнем НОМА-IR (индекс инсулинорезистентности), повышением САД, снижением ЛПВП и ускоренным атеросклерозом у детей с ожирением в возрасте 5–20 лет, по сравнению с детьми с нормальной массой тела [24, 73, 74, 126, 187, 212, 262].

Результаты многих исследователей показывают, что витамин D играет активную роль в поддержании нормального уровня липидов в сыворотке крови, что и разъясняет наличие связей между уровнем обеспеченности витамином D и риском развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Тем не менее по

настоящее время не существует единого представления о механизмах, посредством которых витамин D участвует в синтезе и/или распаде липидов или контролирует их, а результаты исследований, демонстрирующих взаимосвязь, оказываются весьма противоречивыми [179, 219].

По данным обследования Johnson M.D и соавторов [219], при исследовании детей и подростков 2–18 лет было установлено, что низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови коррелировал со снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП).

Также авторами была обнаружена связь между исследуемыми параметрами: повышение уровня 25(OH)D в сыворотке крови на 1 нг/мл приводит к увеличению уровня ХС ЛПВП на 0,73% от исходных значений. Такие же результаты были получены К.С. Макі и соавторами [179]. В данной работе было выявлено, что повышение уровня 25(OH)D в сыворотке крови на 10 нмоль/л приводит к повышению уровня ХС ЛПВП на 0,1 ммоль/л. В то же время R. Anderson с соавторами [219] не выявили изменений в показателях липидного профиля крови на фоне терапии препаратами витамина D.

По результатам популяционного исследования, включавшего анализ показателей липидного профиля в сыворотке крови, в зависимости от уровня 25(OH)D у детей и подростков – жителей Канады французского происхождения – было выявлено, что повышение уровня 25(OH)D в сыворотке на каждые 10 нмоль/л у девочек приводило к повышению концентрации аполипротеина А-I на 1,2% от исходного уровня [270]. Аналогичные результаты были получены в исследовании J. Auvwerx и соавторов, проведенном в Бельгии в 1992 году [78]. Вместе с тем P. Karharää и соавторы в 2010 году при исследовании 909 мужчин на взаимосвязь между уровнями циркулирующего 25(OH)D, 1,25(OH)2D и дислипидемией, выявили, что низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови связан с высоким уровнем ОХ, ЛПНП и триглицерида, а низкий уровень 1,25(OH)2D связан с низким уровнем ЛПВП [170].

Повышение уровня атерогенных липидов и понижение уровня ХС ЛПВП наблюдается у больных абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом, при которых характерны инсулинорезистентность и гипергликемия [165].

Принимая к сведению роль дефицита витамина D в развитии нарушений метаболизма глюкозы [177, 258], многие авторы считают, что инсулинорезистентность является связующим звеном между низким уровнем 25(ОН)D и содержанием ХС ЛПВП в сыворотке крови [170].

В тоже время известно, что холестерин и 25(ОН)D имеют общего предшественника – 7-дегидрохолестерина, они проходят одинаковые пути синтеза в печени. Таким образом, изменение активности печеночных ферментов, наблюдающееся часто у больных с ожирением и инсулинорезистентностью, может оказывать отрицательное влияние на их синтез [177]. Однако существует мнение о том, что система витамин-гормон D участвует в регуляции экспрессии гена аполипопротеина-I, представляющего собой главную составляющую ХС ЛПВП. Известно, что при дефиците витамина D такая регуляция приводит к снижению образования аполипопротеина-I, что негативно сказывается на концентрации общего ХС ЛПВП крови [248]. Впервые сведения об активной форме витамина D у детей как гормона с инсулиноподобным действием появились более 24 лет назад, предпосылкой к этому послужило открытие VDR-рецепторов в β -клетках поджелудочной железы [245, 276, 287]. Витамин D влияет на функции β -клеток поджелудочной железы и повышает чувствительность клеток к инсулину [175]. В нескольких исследованиях изучалось влияние применения витамина D на уровень глюкозы и чувствительность к инсулину у пациентов с диабетом 2 типа [181, 245, 276].

George P.S. и соавторы [140] провели мета-анализ исследований среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа или с нарушенной толерантностью к глюкозе. Они выявили значительное снижение уровня глюкозы натощак и улучшение чувствительности к инсулину у пациентов, получавших витамин D, по сравнению с плацебо.

Результаты 6-месячного рандомизированного контролируемого исследования Belenchia A.M. и соавторов в 2013 году среди подростков с ожирением,

средний возраст которых составил $14,1 \pm 2,8$ года и ИМТ $39,8 \pm 6,1$ кг/м², показали, что при применении 4000 МЕ витамина D в день снижается инсулинорезистентность, аналогично – при приеме препарата метформин [108].

В 2017 году у пациентов с диабетом 2 типа были проведены три мета-анализа исследований с использованием витамина D. Wu С. и соавторы [276] обнаружили, что применение витамина D значительно снижает уровень HbA1c и незначительно снижает уровень глюкозы натощак, особенно среди пациентов с исходным уровнем $25(\text{OH})\text{D} < 20$ нг/мл. Аналогичные результаты показали исследования Mirhosseini и соавторов [245]. В то же время Krul-Poel Y.H. и соавторы [181] не обнаружили достоверно значимого снижения уровня HbA1c и глюкозы у пациентов СД 2, получивших витамин D.

Таким образом, ранее проведенные исследования показали наличие связи между низким уровнем $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови среди детей с повышенным ИМТ и отдельными компонентами метаболического синдрома, что послужило фундаментом оценки роли дефицита витамина D в развитии МС в целом [74, 187, 212]. Однако природа этой связи остается малоизученной, и требуются дальнейшие исследования для ответа на вопрос, является ли дефицит витамина D косвенным показателем или причиной развития атерогенных дислипидемий и СД, результаты которого могут обеспечить стратегии в области здравоохранения, направленные на снижение риска ожирения и метаболического синдрома среди детей.

1.2.4 Взаимосвязь уровня обеспеченности витамином D и ренина у детей с артериальной гипертензией

Ренин – протеолитический фермент, активная форма которого образуется в юктагломерулярных клетках почек из проренина и является одним из компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [2, 15].

Под действием ренина ангиотензиноген превращается в ангиотензин-I, который далее под действием ангиотензин конвертирующего фермента переходит в ангиотензин-II, приводящий к повышению общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) путем вазоконстрикции.

Содержание ренина в крови имеет не только суточный ритм, но и зависит от положения тела (вертикальное или горизонтальное), приема некоторых лекарственных препаратов, уровня натрия и беременности.

Одной из главных ролей витамина D является 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(OH)D наблюдалась повышенная активность РААС [58, 250].

В литературе описаны возможные биологические механизмы развития первичной АГ вследствие дефицита витамина D. Burgess E.D. и соавторы в 1990 году впервые опубликовали данные о наличии взаимосвязи между уровнем активного ренина в плазме и концентрацией 1,25(OH)₂D у больных с артериальной гипертензией [92]. Qiao G. с соавторами такие же данные были получены в 2005 году [69].

Изучение патогенеза дефицита витамина D в развитии АГ начал 30 лет назад Резник Л.М. и соавторы, которые показали наличие обратной связи между витамином D и активностью ренина плазмы пациентов с АГ [249].

Данное исследование было продолжено LiY. C. и соавторами, которые в 2002г. показали в эксперименте на мышах, генетически лишенных VDR-рецепторов, что наблюдалось повышение артериального давления, повышенная продукция ренина и ангиотензина II (АТII) независимо от уровня кальция в крови. При введении 1,25(OH)₂D уровень ренина и АТII снизились.

Дальнейшие эксперименты на мышах и в культурах тканей позволили получить более детальную информацию. Так, они выяснили, что у VDR отрицательных мышей наблюдалась повышенная продукция ренина и ангиотензина II (АТII), развитие АГ, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) сердца, полидипсия. Введение антагониста рецепторов АТII или ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) предупреждало вышеуказанные нарушения [284].

Установлено наличие связи между низким уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и уровнем ренина, так как в условиях дефицита витамина D или при отсутствии его рецепторов увеличивается экспрессия гена ренина, независимо от уровня кальция и паратиреоидного гормона в сыворотке крови, приводящее к гиперренинемии [169, 189].

В 2010 г. Tomaschitz A. и соавторы при поперечном исследовании на 3296 пациентах обнаружили взаимосвязь низкого уровня витамина D в сыворотке крови с повышением активности РААС. Уровень активного ренина был значительно выше у лиц с дефицитом витамина D, чем у пациентов с уровнем более 30 нг/дл (концентрация ренина в плазме 12,0 нг/мл, 10,8 нг/мл соответственно, $p < 0,004$) [169].

Определенный интерес вызывает проведенное исследование 23 больных с АГ в Италии, целью которого явилось изучение эффекта приема препаратов витамина D на ренин-ангиотензиновую систему (РААС) у пациентов с АГ и гиповитаминозом D, не получавших антигипертензивных лекарств. Витамин D назначали по 25000 МЕ в неделю в течение 8 недель. Уровень витамина D увеличился в течение исследования ($p < 0,001$), нормализовалось кровяное давление, ренин и другие лабораторные показатели [103].

По результату исследования Vaidya A. и соавторов было выявлено, что применение эргокальциферола у пациентов с ожирением и дефицитом витамина D привело к снижению активности РАС и артериального давления [285].

Наряду с вышеуказанными данными в некоторых клинических исследованиях была продемонстрирована взаимосвязь между гемодинамическими

параметрами и уровнем витамина D [223]. В то же время другие исследователи, такие как M. Sowers и соавторы, данных закономерностей выявить не смогли.

Таким образом, на сегодняшний день существуют разноречивые сведения о наличии прямых взаимосвязей между низким уровнем обеспеченности витамином D, активацией ренина и увеличением риска развития артериальной гипертензии [217]. Требуется проведение дальнейших рандомизированных контролируемых исследований в этой теме, что представляется очень актуальным и перспективным направлением экспериментальной и клинической медицины.

1.3 Коррекция уровня обеспеченности витамином D при сердечно-сосудистых заболеваниях

Дефицит витамина D ассоциируется с нарушением ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, дисфункцией эндотелия гладких мышечных сосудов, повышением тонуса сосудов, нарушением кальциевого обмена, повышением уровня ПТГ, формированием метаболического синдрома.

Современные представления о роли витамина D в патогенезе артериальной гипертензии диктуют необходимость уделять большое внимание препаратам витамина D. Существуют три препарата, используемые для коррекции недостаточности и дефицита витамина D – эргокальциферол (25-гидроксивитамин D₂ или витамин D₂), холекальциферол и кальцитриол. Кальцитриол не является препаратом первой линии при лечении дефицита витамина D, так как увеличивает риск холелитиаза и гиперкальциемии. Витамин D₃ является препаратом выбора для лечения дефицита витамина D у младенцев и детей. Некоторые данные у взрослых показывают, что при применении витамина D₃ концентрация сывороточных 25(OH)D повышается в три раза по сравнению с витамином D₂ [57, 70, 194, 220].

Оптимальная доза витамина D, путь введения и продолжительность терапии у детей при дефиците витамина D остаются спорными [105, 127, 172, 201, 231].

Рекомендуемая продолжительность лечения составляет 12 недель в дозе до 4000 МЕ в день у детей старше 1 года, с этой целью могут быть использованы препараты, содержащие эргокальциферол или холекальциферол.

В последние годы, в соответствии с различными международными рекомендациями, пациентам с ожирением целесообразно включать в план обследования определение уровня 25(OH)D в сыворотке крови и, при выявлении его дефицита, проводить терапию препаратами витамина D в дозах, в 2–3 раза превышающих обычные [223].

Таким образом, при применении терапии препаратами витамина D доза для больных с ожирением должна составлять 4000–6000 МЕ в сутки. Согласно отечественным рекомендациям, прописанным в «Национальной программе Российской Федерации по недостаточности витамина D для детей и подростков», дозы и продолжительность применения холекальциферола при лечении гиповитаминоза зависят только от уровня 25(OH)D, не учитывая ИМТ.

Скрининг и терапия дефицита витамина D у детей и подростков способствуют как улучшению состояния костной системы, так и снижению риска развития других заболеваний, в том числе и АГ.

Изучение данных у больных артериальной гипертензией на фоне лечения препаратами витамина D выявило большую разницу в суточных дозах используемых препаратов (от 400 до 8571 МЕ) и в длительности терапии (от 1 до 7 лет) [188].

В ходе некоторых проспективных исследований были получены данные о результативности терапии препаратами витамина D как для профилактики, так и для лечения АГ. Так, мета-анализ, опубликованный M.D. Witham и соавторами [292], обобщил результаты 8 рандомизированных исследований и выявил, что в результате терапии препаратами витамина D₃ в стандартных дозах у больных АГ (АД более 140 и 90 мм рт. ст.) приводит к объективному уменьшению уровня систолического и диастолического давления. Терапия высокими дозами витамина

D, хоть и являлась безопасной, но не дала ожидаемых преимуществ по сравнению со стандартными дозами.

Группа исследователей во главе R. Kumaravel в 2020 году назначила витамин D225 детям с избыточной массой тела и ожирением в дозе 1000 и 2000 МЕ в день в течение 6-ти месяцев, что привело не только к снижению уровня сахара в крови, но и к снижению АД [123].

По данным Golzarand M. с соавторами [122], было проведено клиническое рандомизированное исследование 4744 участников из Италии старше 50 лет. Витамин D назначался в дозе >800 МЕ/сутки в течение 6 месяцев. Анализ в подгруппах показал, что ежедневный прием витамина D приводит к достоверному снижению как САД, так и ДАД ($p < 0,001$). Кроме того, назначение витамина D показало гипотензивное действие на здоровых людей и пациентов с АГ. Таким образом, снижение АД зависит от дозы, схемы и продолжительности лечения, а также от индивидуальных особенностей пациентов.

В Дании Larsen T. и соавторами [120] в зимний период было проведено рандомизированное плацебоконтролируемое исследование 130 пациентов с АГ. Назначался витамин D в дозе 3000 МЕ/сутки в течение 20 недель. Было выявлено уменьшение САД и ДАД на 4 и 3 мм рт. ст. соответственно ($p=0,05/0,01$) в сравнении с группой плацебо.

Определенный интерес вызывает исследование Carrara D. и соавторов [103], которые назначили витамин D больным с первичной АГ в дозе 25,000 МЕ в неделю в течение 8 недель, что привело к нормализации кровяного давления и других лабораторных показателей.

Однако результаты отдельных исследований указали на отсутствие позитивной динамики при применении витамина D на уровень АД. Были обследованы 534 пациента в возрасте 18–50 лет с низким содержанием витамина D (≤ 25 нг/мл) и систолическим АД от 120 до 159 мм рт. ст. Все участники эксперимента были распределены в 2 группы. Назначали холекальциферол: 1-й группе – в дозе 400 МЕ/сутки, 2-й – 4000 МЕ/сутки в течение 6 месяцев. Изменения в показателях среднего 24-часового систолического АД в первой и второй группах не имели

достоверных различий. Кроме того, не была доказана связь между изменением в уровне 25-гидроксивитамина D и изменениями суточного систолического АД в течение 6 месяцев [246, 279].

Результаты мета-анализа исследований 16 пациентов с АГ показали, что при приеме витамина D наблюдалось значительное снижение ДАД ($p < 0,01$) только среди больных с кардиометаболическим синдромом [259].

В заключение следует отметить, что во всех странах мира дефицит витамина D является достаточно распространенным явлением и на сегодняшний день диагностирован больше, чем у 1 млрд. человек.

Причины его развития известны и связаны с многочисленными факторами, в том числе и географическим регионом проживания больных. Дети в возрасте 1–18 лет более подвержены риску развития дефицита витамина D, причиной чего являются злоупотребления в использовании телекоммуникационных технологий, приводящих к малоподвижности и малому пребыванию на солнце, низкий уровень потребления молока и высокий уровень потребления безалкогольных напитков.

Реализация классических и неклассических эффектов витамина D осуществляется не только с помощью регуляции кальций-фосфорного гомеостаза и специфических ядерных рецепторов, но и в результате других сложных механизмов взаимодействия, с которыми он осуществляет выполнение роли транскрипционного фактора [28].

Выработка единых рекомендаций для применения витамина D в лечении и профилактике АГ как еще одного класса антигипертензивных средств требует дополнительных исследований.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследуемых подростков

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 методом 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 у детей старше 15 лет или 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, из которых 17 мальчиков (73,9%) и 6 девочек (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 2).

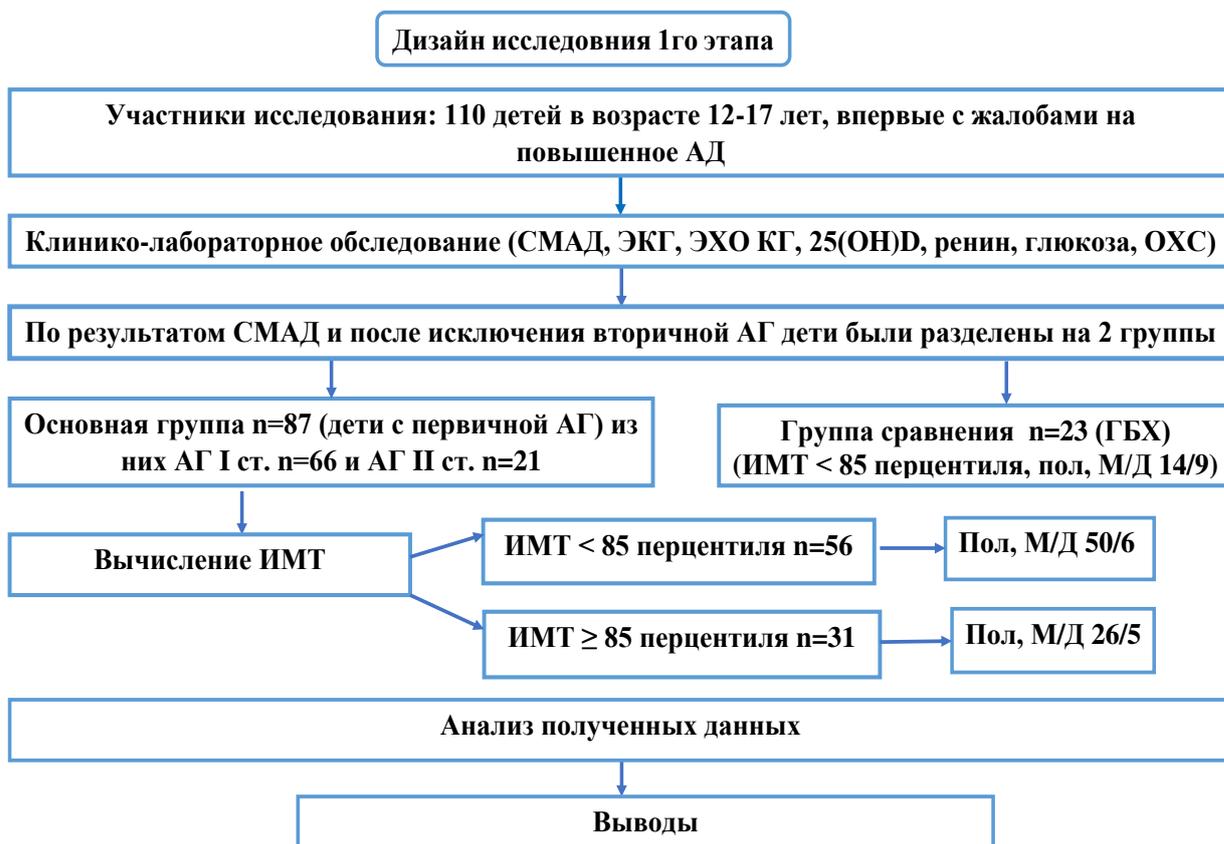


Рисунок 1 – Дизайн исследования 1-го этапа

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.

Диагноз первичной АГ установлен после исключения паренхиматозного и реноваскулярного заболевания почек, эндокринных причин, коарктации аорты и других заболеваний. Всем детям назначено: биохимический анализ крови (мочевина, креатинин), общий анализ мочи и проба Реберга, ЭХО КГ, УЗИ ОБП+ почек, дуплексное сканирование сосудов почек, УЗДГ МАГ и консультация

эндокринолога. При необходимости назначали дополнительные инструментальные и лабораторные диагностики.



Рисунок 2 – Дизайн исследования 2-го этапа

Этическая экспертиза

Исследование проводилось с разрешения локального экспертного совета по биомедицинской этике согласно клиническим дисциплинам ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол № 1 от 23.01.2020). После подробного разъяснения содержания проведенного исследования участниками было подписано добровольное информированное согласие.

2.2 Методы исследования

При обследовании использовался комплекс современных методов: клинико-анамнестическое, анкетирование и лабораторно-инструментальные. Для обработки полученных результатов применялись статистические методы исследования.

2.2.1 Клинико-анамнестические методы исследования

Общеклинические методы исследования включали:

1. сбор анамнеза жизни с учетом изучения семейного анамнеза и наличия ССЗ у родственников I и II степени родства;
2. анализ истории развития больного (ф. 112), а также его физического развития и соматического благополучия;
3. определение объективного статуса ребенка: оценка общего состояния при осмотре, физикальное обследование, обязательное измерение АД;
4. оценка физического развития: измерение роста производилось посредством ростомера при точности в 0,5 см, массы тела – с помощью медицинских весов 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 [37].

Расчет ИМТ осуществлялся по формуле (1):

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} : \text{рост}^2(\text{м}) \quad (1)$$

Значение ИМТ между 3 и <85 перцентильями является нормальным, в пределах ≥ 85 –95 перцентилей оценивается как избыточная массы тела, ≥ 95 перцентилья – ожирение [50]. Нутритивный статус определяли 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 перцентилия), соответственно.

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 он имел иные физические нагрузки).

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, проведенное с интервалом 2–3 минуты. Результаты регистрировали с точностью до 2 мм рт. ст.

Согласно клиническим рекомендациям, разработанным Ассоциацией детских кардиологов России: Союзом педиатров России (2016), алгоритм диагностики АГ у детей и подростков проводился с использованием специальных таблиц, основанных на результатах популяционных исследований. В случае если три средних значения САД и ДАД, определенные 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 \geq 10-го и <90-го перцентилия кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста

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

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.

2.2.2 Специальные методы исследования

2.2.2.1 Суточное мониторирование артериального давления (СМАД)

Диагноз АГ ставился с учетом результатов СМАД для избежания гипердиагностики АГ, что особенно важно у детей с избыточной тревожной реакцией, связанной с врачебным осмотром [106, 147].

Для проведения исследования использовались отечественные мониторы ВРLab Мнсдп-2. В рамках плана измерений устанавливаются дневной (06.00–24.00) и ночной (00.00–06.00) периоды. Кратность измерения в дневной период – 1 р. в 15 мин., ночью – 1 р. в 30 мин.

В процессе суточного мониторирования АД производился расчет таких параметров, как:

- средние значения АД (систолическое, диастолическое, пульсовое и среднее гемодинамическое) за сутки, дневной и ночной периоды;
- наибольшие и наименьшие значения АД в разные периоды дня и ночи;
- суточные показатели «нагрузки давлением», дневной и ночной периоды;

- вариабельность АД;
- суточный индекс (уровень ночного уменьшения АД);
- подъем АД утром.

Средние значения АД отражают более точный истинный уровень гипертензии по сравнению с однократными измерениями.

Индекс времени (ИВ) гипертензии позволяет оценить время повышения АД в течение суток. ИВ гипертензии больше 50% выступает в качестве патологии, 25–50% – пограничный. С помощью суточного индекса можно получить представление о циркадной организации суточного профиля АД. Расчет производится в виде разности средних дневных и ночных значений АД в процентах от дневной средней величины. Многим здоровым детям свойственно ночное уменьшение АД на 10–20 % относительно дневных показателей. По величине суточного индекса выделяются:

- «dippers» – нормальное снижение АД ночью: колебание суточного индекса АД в пределах от 10 до 20%;
- «non-dippers» – отсутствие уменьшения АД ночью: суточный индекс меньше 10%;
- «over-dippers» – повышенное уменьшение АД ночью: суточный индекс больше 20%;
- «night-peakers» – устойчивое повышение ночного АД: суточный индекс меньше 0%.

По результатам СМАД и согласно клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике АГ у детей подростков [1] были сформированы следующие группы наблюдения:

1 – подростки с первичной артериальной гипертензией (АГ) – 87 человек (79,1%), у которых были повышены средние значения САД и/или ДАД выше 95 перцентилея распределения этих параметров для соответствующего пола, возраста и роста.

2 – подростки с феноменом «гипертонии белого халата» (ГБХ) – 23 человека (20,9%), у которых средние величины САД и/или ДАД были в пределах

допустимых значений, индекс времени (ИВ) систолического АД (САД)/диастолического АД (ДАД) не превышал 25%, при этом показатели «офисного» АД были выше 95 перцентиля распределения для соответствующего возраста, роста и пола.

2.2.2.2 Электрокардиография

С помощью электрокардиографии возможна оценка 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.

2.2.2.3 Эхокардиография

Эхокардиография является обязательным методом диагностики структурно-функциональных изменений со стороны сердца.

В процессе проведения ЭХО КГ на аппарате Philips 33i (США) согласно общепринятой методике в М- и В-режимах производилась оценка параметров: конечного диастолического (КДР) и конечного систолического размеров (КСР) ЛЖ; фракции выброса (ФВ); размера правого желудочка (ПЖ); диаметра аорты; толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ). Далее осуществлялся расчет массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) с помощью формулы R. Devereux [6] (2):

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 \cdot [1,04 \cdot (\text{МЖП} + \text{КДР} + \text{ТЗСЛЖ})^3 - \text{КДР}^3] + 0,6 \quad (2)$$

Мы рассчитали индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) в граммах, который приведен к росту в степени 2,7. В соответствии с данным показателем производилась оценка степени гипертрофии ЛЖ [44].

В качестве эхокардиографического критерия гипертрофии миокарда левого желудочка у мальчиков выступает индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) $\geq 47,58 \text{ г/м}^{2,7}$ и/или $>115 \text{ г/м}^2$, у девочек – ИММЛЖ $\geq 44,38 \text{ г/м}^{2,7}$ и/или $>95 \text{ г/м}^2$, которые соответствуют значению 99-го перцентиля кривой популяционного распределения ИММЛЖ. Для определения вида гипертрофии миокарда ЛЖ производится расчет относительно толщины стенки ЛЖ (ОТС ЛЖ), $\text{ОТС ЛЖ} = 2 \times \text{ЗСЛЖ} / \text{КДР}$, норма – ОТС ЛЖ $<0,42$. Гипертрофия левого желудочка представлена двумя типами: концентрической и эксцентрической. Концентрический тип гипертрофии, когда ОТС ЛЖ $>0,42$ характерен для больных с увеличением постнагрузки. Для ремоделированного типа концентрической гипертрофии левого желудочка ИММЛЖ – в пределах нормы. Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ наблюдается у больных с увеличением преднагрузки и ОТС меньше 0,42.

2.2.2.4 Иммуноферментные методы исследования

2.2.2.4.1 Методика определения уровня

25-гидроксивитамина D (25(ОН)D) в сыворотке крови

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(ОН)D хранение образцов производилось при температуре -70°C . Определение уровня 25(ОН)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 [280].

2.2.2.4.2 Методика определения уровня ренина в сыворотке крови

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 [235] (таблица 2).

Таблица 2 – Критерии оценки активного ренина в сыворотке крови обследуемых детей

Категория	Активный ренин пг/мл
Норма	$<42,30$
Повышенный уровень	$>42,30$

2.2.2.5 Биохимические методы исследования

2.2.2.5.1 Методика определения уровня глюкозы

Определение уровня глюкозы в капиллярной крови осуществлялось посредством глюкозо-оксидазного метода натошак путем стандартных наборов «Фото-глюкоза» ООО «Импакт». Единица измерения – ммоль/л. Оценка уровня глюкозы проводилась на основе критериев ADA (таблица 3) [66].

Таблица 3 – Критерии оценки уровня глюкозы в крови детей и подростков (по рекомендациям ADA), мг/дл, ммоль/л

Категория	Концентрация глюкозы	
	венозная плазма	
	мг/дл	ммоль/л
Норма	< 110	< 6,1
Нарушение толерантности к глюкозе	< 126	< 7,0
Нарушенная гликемия натошак	$\geq 110 < 126$	$\geq 6,1 < 7,0$
Сахарный диабет	126	7,0

2.2.2.5.2 Методика определения концентрации общего холестерина

Для получения биообразцов кровь забирали из локтевой вены в одноразовые вакуумные системы («VACUETTE» Greiner Bio-One, Австрия) утром натошак. Определение общего холестерина (ОХС) осуществляли посредством ферментативного метода при использовании отечественных реактивов «Новохол» на

финском автоанализаторе «FP-901». Единица измерения – ммоль/л. Оценка содержания ОХС осуществлялась на основе критериев NHLBI, AAR, NCEP (таблица 4) [134].

Таблица 4 – Критерии оценки ОХС в сыворотке крови детей и подростков мг/дл, ммоль/л

Категория	Общий холестерин	
	мг/дл	ммоль/л
Желательная	<170	<4,3
Погранично высокая	170–199	4,3–5,1
Высокая	≥200	≥5,1

2.2.2.6 Статистический анализ

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов проводились в электронных таблицах Excel.

Статистическая обработка данных полученных результатов осуществлялась с помощью программ Microsoft Excel 2016 и STATISTICA version 10 (statsoft).

Использовались методы вариационной статистики с вычислением следующих показателей: значения медианы, верхний и нижний квартиль (Me (Q1–Q3)). Межгрупповые сравнения по количественным показателям выполнялись с применением непараметрических критериев. Так как в работе выполнялось сравнение трех групп, на первом этапе делался тест Крускала- Уоллиса на равенство медиан во всех трех группах. В том случае, если нулевая гипотеза в тесте Крускала- Уоллиса отвергалась, дополнительно проводились попарные сравнения по критерию Манна- Уитни, внутри групп – по критерию Вилкоксона, корреляционный анализ показателей осуществлялся методом Пирсона, Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных (%) показателей [46, 54].

Анализ статистической значимости различий частотных характеристик качественных признаков проверялся с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Применялся многофакторный регрессионный анализ с пошаговым включением признаков с поправкой Шепли. В случае малой численности групп использовался точный критерий Фишера.

А также в соответствии с целями и задачами исследования, выполнялись построение гистограмм разброса данных и таблиц.

Уровнем статистически значимых различий получаемых результатов мы считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

3.1 Общая характеристика исследуемых групп

В исследовании показаны результаты 110 обследованных детей, из них 20 (18,2%) девочек и 90 (81,8%) мальчиков. Дети были разделены на 2 группы: основная (дети с АГ) и контрольная.

Основная группа была разделена на 2 подгруппы по индексу массы тела: I – дети с избыточной массой тела и ожирением, II – дети с нормальным значением ИМТ.

В I подгруппу вошел 31 ребенок, из них 26 (83,9%) мальчиков и 5 (16,1%) девочек, средний возраст которых составил 16 лет [15,0;16,0], средний показатель ИМТ – 27,8[24,9;31,1] кг/м².

II подгруппу составили 56 детей, из них 50 (89,3%) мальчиков и 6 (10,7%) девочек, средний возраст которых составил 16 лет [15,0;17,0], средний показатель ИМТ – 21,8[20,2;23,6] кг/м².

Группу сравнения составили 23 подростка с феноменом «гипертонии белого халата» (ГБХ), среди которых было 9 (39,1%) девочек и 14 (60,9%) мальчиков, средний возраст – 16 лет [16,0;17,0], среднее значение ИМТ составило 21,6[20,2;23,0] кг/м².

Анализ антропометрических данных, возраста и пола обследованных приведен в таблице 5.

Из представленных данных в таблице 5 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 со 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 ($p=0,001$).

Таблица 5 – 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				
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

Примечание: n – число наблюдений; Me – медиана; p – статистическая значимость различий между группами по критериям Манна-Уитни, ИМТ– индекс массы тела; SDS – Standard Deviation Score.

Таким образом, суммируя вышесказанное, в нашем исследовании значимо преобладали лица мужского пола, по возрасту и росту дети в обеих группах не отличались.

Изучение наследственности и анамнеза жизни детей основной группы показало, что у большинства из них имело место сочетание нескольких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. При сравнении I и II подгрупп было выявлено, что наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям выше отмечалась у пациентов I подгруппы (54,8 %) чем у детей II подгруппы и группы сравнения (39,2%) и (21,7%) соответственно. В I подгруппе достоверно чаще

отмечалась наследственная отягощенность по ожирению у 15 (48,4%) детей ($p=0,001$) и сахарному диабету 2 типа – у 6 (19,4%) ($p=0,04$), чем во II подгруппе и в группе сравнения – у 6 (10,7%) и 3 (5,3%), 2 (8,7) и 1 (4,3) соответственно.

Среди детей II подгруппы отягощенная наследственность по ССЗ установлена у 22 (39,2%) исследуемых, у 3 (5,3%) – по ИБС, у 4 (7,1%) – по инсульту. У 9 (16,1%) подростков определялась наследственная отягощенность по обменным и эндокринным заболеваниям: у 6 (10,7%) детей – по ожирению и у 3 (5,4%) – по сахарному диабету 2 типа (таблица 6).

Таблица 6 – Встречаемость отягощенности семейного анамнеза у подростков в зависимости от ИМТ, (%)

Заболевание	Группа						p
	основная (n=87)				сравнения (n=23)		
	I подгруппа (n=31)		II подгруппа (n=56)				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Сердечно-сосудистые заболевания	17	54,8	22	39,2	5	21,7	0,16
Гипертоническая болезнь	13	41,9	15	26,8	4	17,4	0,08
Ишемическая болезнь сердца	3	9,7	3	5,3	2	8,7	0,21
Инсульт	1	3,2	4	7,1	1	4,3	0,45
Ожирение	15	48,4	6	10,7	2	8,7	0,0001
Сахарный диабет 2 типа	6	19,4	3	5,4	1	4,3	0,04

Примечание: n – число наблюдений; p – статистическая значимость различий между группами (критерий χ^2).

При анализе результатов анкетирования о наличии социально-гигиенических факторов риска ССЗ (малоподвижный образ жизни, курение, употребление алкоголя) среди подростков с первичной АГ установлено, что в I подгруппе гиподинамия выявлена у 21 (67,7%) ребенка и 14 (25,0%) – во II, что достоверно чаще ($p < 0,001$). Вредные привычки, такие как курение и употребление алкогольных напитков, отмечены нами только у лиц мужского пола. Так, регулярно курят (от 1 до 15 сигарет в день) 6 (19,3%) мальчиков в I подгруппе 9 (16,1%) во II подгруппе, употребляют алкоголь – 4 (12,9%) и 7 (12,5%) соответственно (таблица 7).

Таблица 7 – Встречаемость факторов риска ССЗ среди подростков в исследуемых группах

Фактор риска	Группа			p
	основная группа(n=87)		сравнения (n=23)	
	I подгруппа (n=31)	II подгруппа (n=56)		
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	
Курение	6(19,3)	9 (16,1)	3 (13)	0,87
Употребление алкоголя	4 (12,9)	7 (12,5)	2 (8,7)	0,97
Гиподинамия	21(67,7)	14 (25,0)	4 (17,4)	0,0001

Примечание: n – число наблюдений; p – статистическая значимость различий между группами (критерий χ^2).

Причиной госпитализации детей в стационар было постоянное повышенное АД или эпизоды его повышения. Анализ жалоб детей основной группы и группы сравнения показал, что помимо повышения артериального давления они имели 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) (рисунок 3). В большинстве случаев перечисленные жалобы беспокоили детей на фоне физических и эмоциональных нагрузок.

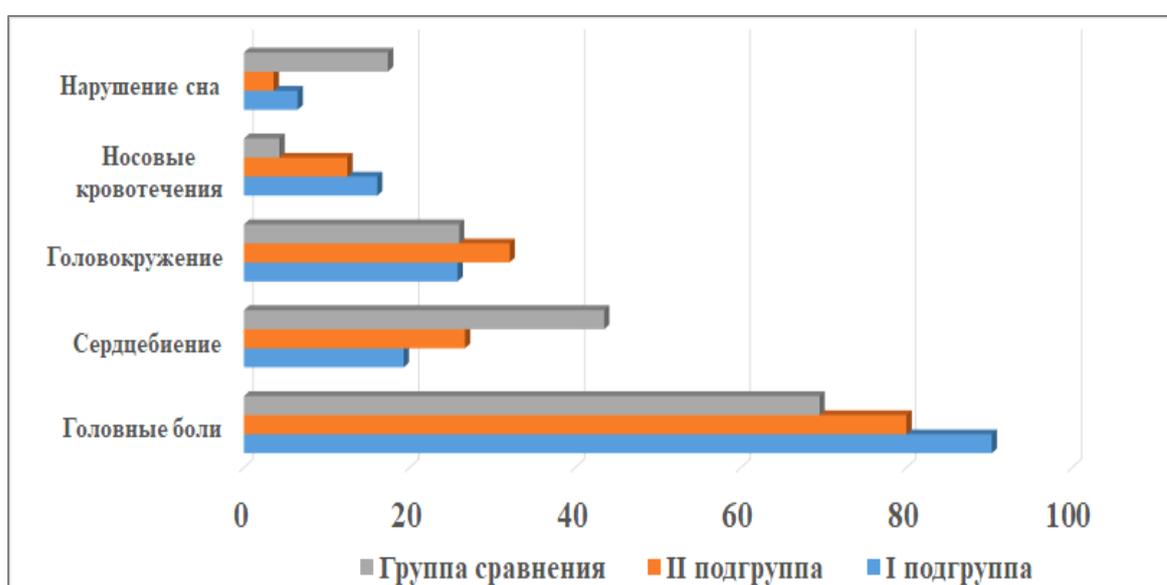


Рисунок 3 – Жалобы при поступлении в стационар у обследованных детей, (%)

3.2 Суточный профиль артериального давления у детей подросткового возраста

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось всем 110 детям, как основной группы, так и группы сравнения. Результаты СМАД представлены в таблице (таблица 8).

Таблица 8 – Показатели суточного мониторинга АД у обследуемых подростков Me (25%; 75%).

Показатель	Период наблюдения	Группа			p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
		основная (n=87)		сравнения (n=23)			
		I подгруппа (n=31)	II подгруппа (n=56)				
		1	2	3			
1	2	3	4	5	6	7	8
САД, мм рт. ст.	сутки	143,0 [138,0;145,0]	135,0 [134,0;138,0]	118,0 [112,0;125,0]	0,01	0,001	0,001
	день	147,0 [140,0;149,0]	138,0 [136,0;141,0]	125,0 [121,0;130,0]	0,01	0,001	0,01
	ночь	125,0 [118,0;128,0]	115,0 [110,0;122,0]	105,0 [93,0;118,0]	0,01	0,001	0,01
ДАД, мм рт. ст.	сутки	82,0 [78,0;86,0]	76,0 [72,0;80,0]	70,0 [64,0;76,0]	0,04	0,01	0,03
	день	80,0 [76,0;85,0]	79,0 [75,0;84,0]	70,0 [65,0;76,0]	0,89	0,01	0,01
	ночь	68,0 [63,0;70,0]	64,0 [60,0;68,0]	57,0 [52,0;62,0]	0,59	0,01	0,04
ПД, мм рт. ст.	сутки	64,0 [57,0;63,0]	59,0 [58,0;62,0]	55,0 [57,0;54,0]	0,05	0,01	0,05
	день	60,0 [57,0;61,0]	59,0 [57,0;61,0]	64,0 [57,0;63,0]	0,88	0,2	0,05
	ночь	57,0 [55,0;58,0]	51,0 [50,0;54,0]	48,0 [41,0;56,0]	0,05	0,05	0,45
ИВ САД, %	сутки	67,0 [60,0;73,0]	62,0 [55,0;66,0]	13,0 [10;18,0]	0,05	0,001	0,001
	день	65,0 [59,0;70,0]	61,0 [54,0;63,0]	15,0 [9,0;18,0]	0,05	0,001	0,001
	ночь	57,0 [55,0;60,0]	55,0 [54,0;59,0]	8,0 [6,0;12,0]	0,3	0,001	0,001
ИВ ДАД, %	Сутки	30,0 [25,0;37,0]	28,0 [25,0;34,0]	4,0 [3,0;8,0]	0,3	0,001	0,001

Продолжение таблицы 8							
2	3	4	5	6	7	8	
День	26,0 [24,0;33,0]	24,0 [22,0;32,0]	5,0 [4,0;10,0]	0,3	0,001	0,001	
Ночь	27,0 [25,0;35,0]	26,0 [25,0;34,0]	5,0 [4,0;9,0]	0,55	0,001	0,001	

Примечание: n – число наблюдений; Me – медиана; p_{1-2} – статистическая значимость межгрупповых различий при сравнении I и II подгрупп; p_{1-3} – статистическая значимость межгрупповых различий при сравнении I подгруппы и группы сравнения; p_{2-3} – статистическая значимость межгрупповых различий при сравнении II подгруппы и группы сравнения по критерию Манна-Уитни.

Анализ полученных данных показал, что средние показатели САД за сутки, день и ночь у детей как в I подгруппе, так и во II подгруппе были статически значимо выше относительно группы сравнения ($p=0,001$). Также статически значимая разница была получена у обследованных детей в I подгруппе по сравнению со II подгруппой ($p=0,001$). При сравнении показателей ДАД за сутки, день и ночь статически значимые цифры были выше среди детей I подгруппы ($p=0,01$) относительно группы сравнения. Статистически значимой разницы между показателями ДАД_{сутки}, ДАД_{дн} и ДАД_{макс} у детей как I подгруппы, так и II подгруппы нами не получено, но, тем не менее, отмечена тенденция более высоких показателей диастолического давления среди детей I подгруппы.

Среднее значение пульсового АД (ПАД) за сутки и день в обеих подгруппах было выше по сравнению с группой сравнения ($p=0,001$). ПАД в ночное время было статически значимо выше у детей в I подгруппе по сравнению с детьми II подгруппы и группы сравнения ($p=0,01$). В группе сравнения показатель ПАД был в пределах нормы. В соответствии с данными литературы, повышенное ПАД является независимым фактором риска неблагоприятного долгосрочного прогноза относительно смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, особенно от ИБС [27, 86, 145].

Далее нами были проанализированы данные, полученные при СМАД с позиции гипертонической нагрузки, которые отражаются по показателям индекса времени (ИВ). Средние показатели ИВ САД за сутки, день и ночь у подростков I подгруппы и II подгруппы были статически значимо выше относительно группы сравнения ($p=0,001$). Также статически значимые различия получены нами у обследованных детей I подгруппы по сравнению с детьми II подгруппы ($p=0,05$). Величины ИВ ДАД за сутки, день и ночь статически значимо были выше у подростков как I подгруппы, так и II подгруппы относительно пациентов группы сравнения ($p=0,001$). При сравнении ИВ ДАД у подростков I подгруппы был выше, чем у подростков II подгруппы ($p=0,3$) (таблица 8).

Анализ форм повышения АД в группах показал, что систоло-диастолическая форма АГ чаще наблюдалась в I подгруппе – 10 (48%) детей против 18 (27%) во II подгруппе и 4 (17,4) в группе сравнения. У 48 (73%) детей II подгруппы преобладала систолическая форма АГ, а также у 11 (52%) детей I подгруппы и у 19 (82,6) детей группы сравнения ($p=0,001$) (таблица 9).

Таблица 9 – Формы артериальной гипертензии у обследуемых подростков, %

Форма АГ	Группа		
	основная (n=87)		сравнения (n=23)
	I подгруппа (n=31)	II подгруппа (n=56)	
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Систоло-диастолическая	10 (48%)	18 (27%)	4 (17,4)
Систолическая	11 (52%)	48 (73%)	19 (82,6)
Диастолическая	0	0	0

Диастолическая форма АГ в нашем исследовании у больных не была зарегистрирована.

В исследованиях, которые посвящены изучению суточного ритма АД, отмечается важное значение суточного индекса (СИ). На сегодняшний день имеются

данные о связи нехватки уровня ночного уменьшения АД и поражения органов-мишеней у больных АГ [27].

В таблице 10 представлены значения, которые характеризуют величину ночного уменьшения АД у обследуемых подростков.

Таблица 10 – Характеристика циркадной организации суточного профиля АД у подростков с первичной АГ, абс. (%)

Характеристика	Группа					
	основная (n=87)				сравнения (n=23)	
	I подгруппа (n=31)		II подгруппа (n =56)			
	САД абс. (%)	ДАД абс. (%)	САД абс. (%)	ДАД абс. (%)	САД абс. (%)	ДАД абс. (%)
dippers	13 (61,9)	7 (33,3)	45 (68,1)	25 (37,9)	18 (78,2)	6 (26,1)
non-dippers	7 (33,4)	4 (19,1)	18 (27,3)	10 (15,2)	5 (21,8)	4 (17,4)
over-dippers	1 (4,7)	9 (42,9)	3 (4,6)	31 (46,1)	0	13 (56,5)
night-peakers	0	1 (4,7)	0	0	0	0

Анализ суточного профиля САД у большинства детей показал преобладание нормального циркадного биоритма САД у подростков во всех исследуемых группах, т.е. ночное снижение АД на 10–22 % от среднедневной величины: «dippers» – 13 (61,9%), 45 (68,1) и 18 (78,2) соответственно. Однако количество больных, имеющих нормальные значения СИ САД среди лиц I подгруппы, имело тенденцию к снижению по сравнению с подростками II подгруппы и группы сравнения.

В то же время выявлено достаточное количество детей с изменениями суточного профиля САД в виде нехватки ночного снижения САД (non-dippers), которая характеризуется ригидным ритмом АД (СИ <10%) на протяжении суток у 7 (33,4) детей I подгруппы, 18 (27,3) детей II подгруппы и у 5 (21,8) детей группы сравнения. Небольшую долю составили подростки с избыточным снижением САД во время ночного сна – группа «over-dippers» (СИ >22%). Среди обследованных

подростков как в I подгруппе, так и во II подгруппе их оказалось 1 (4,7) и 3 (4,6) ребенка соответственно.

Иная картина получилась при анализе показателей суточного профиля ДАД. Количество I подгруппы «dippers» составили 7 (33,3) детей, II подгруппы – 25 (37,9) детей и группы сравнения – 6 (26,1) детей. «Over-dippers» составили 9 (42,9) детей I подгруппы, 31(46,1) – II подгруппы и 13 (56,5) детей группы сравнения. Из общего числа пациентов I подгруппы, II подгруппы и группы сравнения в группу «non-dippers» вошли 4 (19,1), 10 (15,2) и 4 (17,4) детей соответственно.

Следует подчеркнуть, что наиболее грубое нарушение суточного биоритма АД – превышение средненочных значений АД над среднедневными, когда СИ принимает отрицательное значение (группа «night-peakers»), в нашем исследовании выявлено у одного пациента в I подгруппе.

Результаты анализа полученных данных позволяют предположить, что в поддержании суточных ритмов АД существенное значение имеют отдельные гормональные системы и вегетативная нервная система, разные звенья которых принимают участие в регуляции АД как в период бодрствования, так и ночью во сне.

Феномен значительного снижения АД ночью свидетельствует о десинхронизации механизмов, осуществляющих регулирование уровня давления днем и ночью, и о дисбалансе разных звеньев вегетативной нервной системы, характерном для растущего организма. В результате гиперсимпатикотонии, свойственной подросткам, одновременно с усилением вагусных влияний ночью во сне изменяется и суточный профиль АД [40]. Установлено, что у детей с повышенной массой тела ситуация усугубляется наличием измененного гормонального профиля.

Недостаточное снижение АД ночью является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В то же время у пациентов со значительным уменьшением АД в ночной период развивается существенный риск гипоперфузионных сердечных и сосудистых осложнений [27].

По результатам СМАД у детей с высокой массой тела и АГ выявлена тенденция к наиболее высоким показателям САД, ПАД и вариабельности на протяжении суток, чем у подростков с нормальной массой тела. Нарушения циркадного

ритма у детей с АГ во II подгруппе встречается чаще, чем у детей в I подгруппе. У детей из II подгруппы выявлены наиболее существенные показатели «нагрузки давлением» по ДАД на протяжении суток, также преимущественно отмечена устойчивая систолическая АГ.

Таким образом, проведенный анализ суточного ритма АД у обследуемых позволил определить структуру АГ. Первичная АГ характеризуется достоверно более высокими значениями АД, превышением индексов гипертензии САД и/или ДАД уровня 50% и ухудшением суточного профиля АД, по сравнению с подростками с феноменом ГБХ (группа сравнения).

3.3 Результаты ЭКГ и ЭХОКГ у обследованных детей

В комплексной оценке функционального состояния сердца у подростков обследованных групп мы использовали показатели его электрической активности, регистрируемые с помощью ЭКГ (таблица 11).

У всех обследуемых 110 детей были проанализированы особенности ритма сердца и проводимости (НРПС) по данным регистрации стандартной ЭКГ, частота встречаемости функциональных нарушений (синусовая аритмия, миграция водителя ритма, неполная блокада правой ножки пучка Гиса).

При оценке данных детей из основной группы было выявлено, что функциональные нарушения наблюдались у 27 (31%) подростков, у 8 (9,2%) – преобладание потенциала ЛЖ. У детей из группы сравнения в 6 (26,1%) случаях выявлены функциональные нарушения. При проведении сравнительного анализа данных ЭКГ у детей в зависимости от ИМТ выявлено, что функциональные нарушения наблюдались в I подгруппе у 7 (22,6%), а во II подгруппе – у 20 (35,7%) детей. Данная группа нарушений независимо от уровня АД выявлялась достаточно часто.

Нарушение процессов реполяризации миокарда ЛЖ отмечалось только у 3(5,4%) детей из II подгруппы (таблица 11).

Таблица 11 – Частота встречаемости нарушений ритма и проводимости сердца у обследуемых детей (%)

Показатели	Группа		
	основная (n=87)		сравнения (n=23)
	I подгруппа (n=31)	II подгруппа (n=56)	
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Функциональные нарушения	7 (22,6)	20 (35,7)	6 (26,1)
Нарушение процессов реполяризации миокарда ЛЖ (снижения сегмента ST и сглаженности зубца T)	–	3 (5,4)	–
Преобладание потенциала ЛЖ	4 (12,9)	4 (7,1)	–

Примечание: n – число наблюдений.

Стандартная эхокардиография грудной клетки (Эхо КГ) проведена всем детям с целью выявления гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), которая является показателем поражения органов-мишеней, и ее выявление важно для стратификации групп риска и для назначения терапии пациентам с АГ. Результаты исследования ультразвуковых структурно-геометрических и объемных особенностей изменений сердца представлены в таблице 12.

Средние значения конечного диастолического и систолического размеров ЛЖ (КСР ЛЖ и КДР ЛЖ) в I подгруппе были выше, чем во II подгруппе и контрольной группе, ($p < 0,01$), а также показатели МЖП, ТЗС ЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ и ОТС были выше в I подгруппе по сравнению со II и контрольной группами, ($p < 0,001$).

В I подгруппе сильнее отмечается тенденция к увеличению массы миокарда ЛЖ, чем во II подгруппе. Во II подгруппе у 74,3% ИММ ЛЖ, г/м^{2,7} находились в пределах от 50 до 90 перцентилей, в 25,7% случаев – от 90 до 95 перцентилей.

В I подгруппе у 34,8% детей ИММ ЛЖ, $\text{г/м}^{2,7}$ находился в пределах от 95 до 99 перцентилля, у 6,6% – выше 99 перцентилля, что говорит о наличии гипертрофии миокарда ЛЖ и согласуется с данными литературы [39, 40] (таблица 12).

Таблица 12 – Показатели ЭХОКГ у обследуемых детей, Ме (25%; 75%)

Показатели ЭхоКГ	Группа			p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	основная (n=87)		сравнения (n=23)			
	I подгруппа (n=31)	II подгруппа (n=56)				
	1	2	3			
КДР ЛЖ (см)	4,9 [4,7;5,2]	4,6 [4,45;4,85]	4,55 [4,3;4,8]	0,01	0,01	0,73
КСРЛЖ (см)	3,0 [2,8;3,3]	28,0 [2,6;3,0]	27,0 [2,4;2,9]	0,67	0,04	0,84
МЖП (см)	0,9 [0,8;0,9]	0,85 [0,8;0,9]	0,77 [0,75; 0,8]	0,01	0,001	0,01
ТЗС ЛЖ (см)	0,95 [0,9;1,0]	0,85 [0,83;0,9]	0,77 [0,75; 0,8]	0,01	0,001	0,01
Корень Ао (см)	3,0 [2,8;3,2]	2,9 [2,7;3,2]	2,80 [2,7; 3,2]	0,83	0,85	0,77
ФВ (%)	68,0 [66,0;74,0]	69,0 [73,0;67,0]	71,0 [75,0; 69,0]	0,82	0,65	0,86
ПЖ (см)	2,2 [2,3;2,5]	2,1 [1,8;2,5]	2,10 [1,80; 2,50]	0,91	0,83	0,84
ММЛЖ (г)	153,0 [32,0;175,0]	118,0 [109,0;148,0]	96,0 [89,0;127,0]	0,001	0,0001	0,001
ИММЛЖ (г/м^2)	77,0 [68,0;86,0]	66,0 [61,0;83,0]	52,0 [49,0;69,0]	0,001	0,0001	0,001
ИММ ЛЖ, $\text{г/м}^{2,7}$	36,4 [30,4;41,1]	29,3 [26,3;34,5]	25,4 [22,3;29,2]	0,001	0,001	0,01

Продолжение таблицы 12						
	1	2	3			
ОТС	0,38 [0,35;0,42]	0,35 [0,36; 0,38]	0,31 [0,33-0,33]	0,01	0,001	0,01

Примечание: n – число наблюдений; Me – медиана; p_{1-2} – статистическая значимость межгрупповых различий при сравнении I и II подгрупп; p_{1-3} – статистическая значимость межгрупповых различий при сравнении I подгруппы и группы сравнения; p_{2-3} – статистическая значимость межгрупповых различий при сравнении II подгруппы и группы сравнения по критерию Манна-Уитни.

Нами была исследована распространенность малых аномалий развития сердца (МАРС). Выявлено, что у детей основной группы чаще встречается МАРС: пролапс митрального клапана I ст. – у 8 (9,2%) детей, дополнительная хорда левого желудочка (ДХЛЖ) – у 30 (38,5%) детей, открытое овальное окно – у 9 (10,3%) детей (таблица 13).

Таблица 13 – Распространенность малых аномалий развития сердца у обследуемых детей по данным ЭхоКГ

Малые аномалии развития сердца	Группа		p
	основная (n=87)	сравнения (n=23)	
	абс. (%)	абс. (%)	
Открытое овальное окно	9 (10,3)	2 (8,7)	0,9
ДХЛЖ	30 (38,5)	7 (30,4)	0,77
ПМК I ст.	8 (9,2)	1 (4,3)	0,6

Примечание: n – число наблюдений; $p_{ку}$ – статистическая значимость различий между группами (критерий χ^2).

При изучении МАРС в зависимости от ИМТ выявлено, что в I подгруппе чаще выявлялись ПМК I ст. – у 5 (16,1%) детей и ДХЛЖ – у 12 (38,7%) детей, чем во II подгруппе – у 3 (5,4%) и 18 (32,1%) детей соответственно. Открытое овальное

окно определялось примерно с одинаковой частотой в обеих подгруппах и составило около 10% (таблица 14).

Таблица 14 – Распространенность малых аномалий развития у детей с АГ по данным ЭхоКГ в зависимости от индекса массы тела

Малые аномалии развития сердца	Основная группа (n=87)		p1-2
	I подгруппа (n=31)	II подгруппа (n=56)	
	1	2	
	абс. (%)	абс. (%)	
Открытое овальное окно	3 (9,7)	6 (10,7)	0,87
ДХЛЖ	12 (38,7)	18 (32,1)	0,77
ПМК 1 ст.	5 (16,1)	3 (5,40)	0,09

Примечание: n – число наблюдений; p – статистическая значимость различий между группами (критерий χ^2).

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

3.4 Показатели ренина у обследованных детей

Оценка уровня ренина проводилась у 110 детей. Содержание активного ренина в сыворотке крови у обследованных детей находилось в пределах от 3,9 до 140,2 пг/мл, и в среднем составило 52,3 пг/мл (32,0; 82,5) пг/мл (рисунок 4).

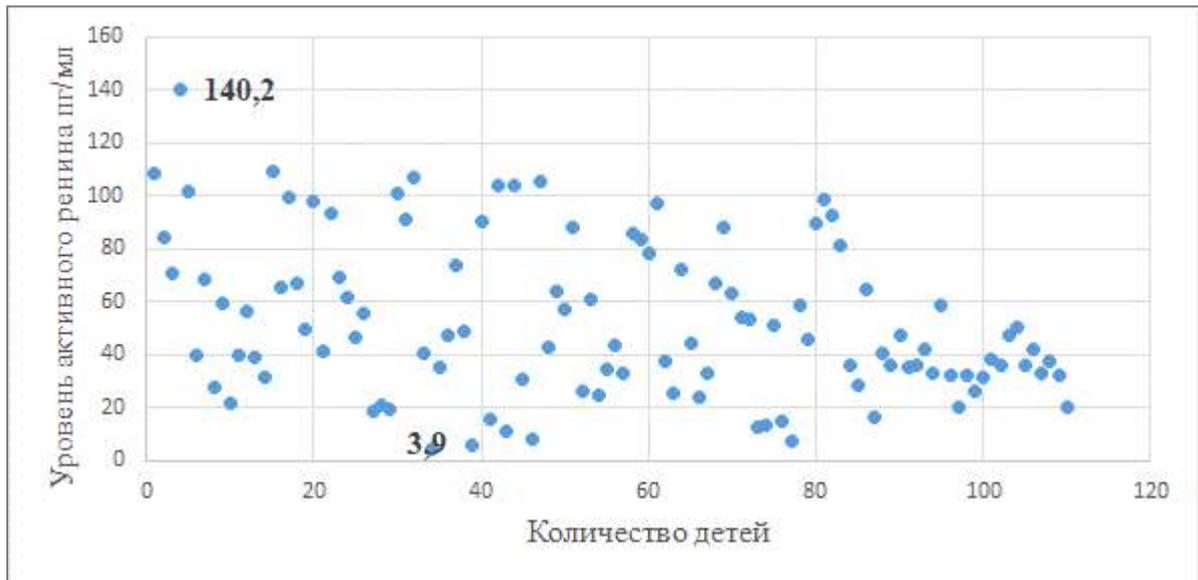


Рисунок 4 – Концентрация активного ренина в сыворотке крови у обследованных детей

Результаты проведенного исследования показали, что в основной группе нормальный уровень ренина 25,7 пг/мл [18,9; 34,4] наблюдался у 24 (27,6%) детей, повышенный уровень ренина 71,9 пг/мл [58,7; 99,6] выявлялся у 63 детей (72,4%). Полученные данные представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Содержание активного ренина в сыворотке крови у детей с АГ, Ме (25%; 75%)

Уровень активного ренина	Основная группа (n=87)	Содержание ренина
	абс. (%)	
Норма (3,84–42,3 пг/мл)	24 (27,6)	25,7 (18,9; 34,4)
Повышенный уровень (>42,3 пг/мл)	63 (72,4)	71,9 (58,7; 99,6)
Всего ...	87 (100)	55,3 (31,0; 82,5)

Примечание: n – число наблюдений; Me – медиана.

При оценке данных у детей в обеих группах было выявлено, что средний уровень ренина у детей контрольной группы ниже, чем у детей основной группы – 35,7 пг/мл [32,2; 42,0], 55,3 пг/мл [31,0; 82,5] соответственно), $p=0,004$ (таблица 16).

Таблица 16 – Средний уровень активного ренина в сыворотке крови у детей контрольной и основной групп, Me (25%; 75%)

Показатели	Группа		p
	основная (n=87)	сравнения (n=23)	
Ренин пг/мл	55,3 [31,0; 82,5]	35,7 [32,2; 42,0]	0,004

Примечание: n – число наблюдений; Me – медиана; p – статистическая значимость различий между группами по критерию Манна-Уитни.

Уровень ренина в плазме был проанализирован у детей в зависимости от ИМТ. Средние значения активного ренина в обеих подгруппах были выше нормы. Установлено, что у детей с избыточной массой тела и ожирением I подгруппы уровень активного ренина составил 65,5 пг/мл [38,6; 88,5] и был достоверно выше, чем у детей II подгруппы – 53,7 пг/мл [27,6; 72,3] ($p=0,006$) (таблица 17).

Однако отмечается тенденция к возрастанию уровня активного ренина с увеличением массы тела.

Таблица 17 – Уровень активного ренина в сыворотке крови у обследуемых детей, Me (25%; 75%)

Группа		сравнения (n=23)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
основная (n=87)					
I подгруппа (n=31)	II подгруппа (n=56)				
65,5 [38,6; 88,5]	53,7 [27,6; 72,3]	35,7 [32,2; 42,0]	0,006	0,001	0,001

Примечание: n – число наблюдений; Me – медиана; p₁₋₂ – статистическая значимость межгрупповых различий при сравнении I и II подгрупп; p₁₋₃ – статистическая значимость межгрупповых различий при сравнении I подгруппы и группы сравнения; p₂₋₃ – статистическая значимость межгрупповых различий при сравнении II подгруппы и группы сравнения по критерию Манна-Уитни.

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 5).

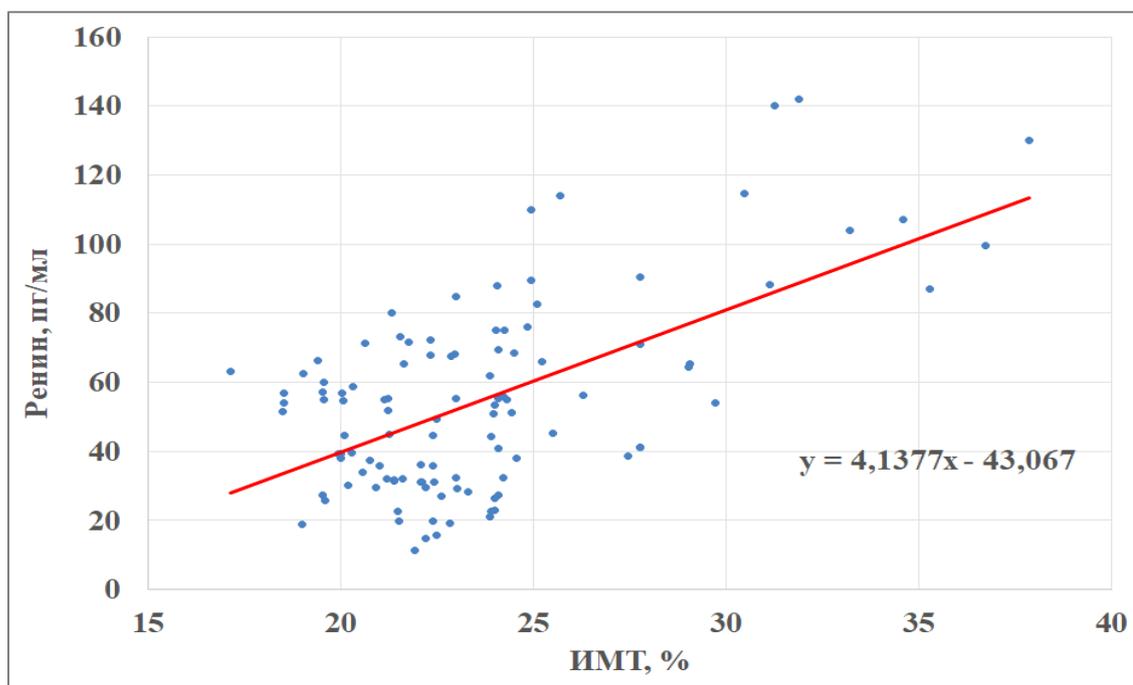


Рисунок 5 – Корреляции между ренином и ИМТ у обследованных детей

Таким образом, полученные данные показали, что отмечается тенденция к увеличению уровня ренина с увеличением массы тела.

Далее нами была изучена взаимосвязь показателей активного ренина в исследуемых подгруппах в зависимости от степени тяжести АГ. При проведении анализа средние значения уровня активного ренина в обеих подгруппах были выше нормы. Установлено, что у детей с АГ 1 степени средний уровень ренина в плазме был 58,0 пг/мл [26,0; 89,0] и не отличался от данных показателей у детей с АГ 2 степени и составил 58,0 пг/мл (37,0; 78,0) (рисунок 6).

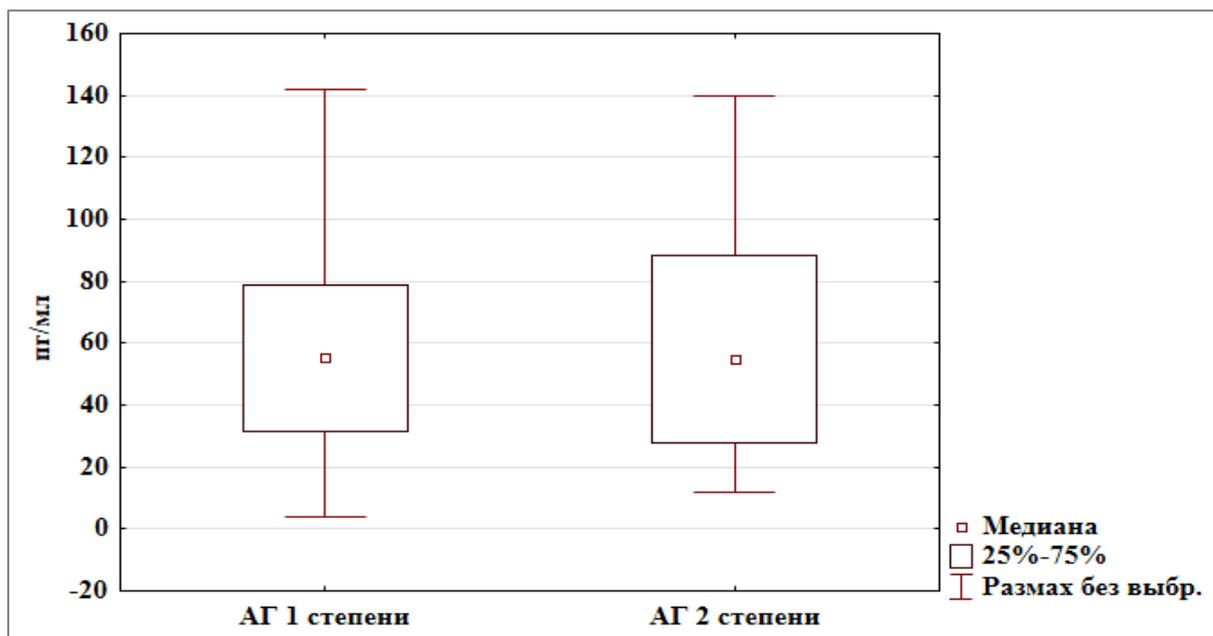


Рисунок 6 – Показатели активного ренина у обследованных детей с различной степенью АГ

Таким образом, установлено, что у обследованных детей уровень активного ренина не зависит от степени тяжести АГ, не было выявлено достоверно статистически значимой связи ($p=0,098$).

В соответствии с представленными данными можно сделать следующие выводы. У детей с избыточной массой тела уровень активного ренина был достоверно выше, чем у детей с нормальной массой тела. Была установлена статистически значимая положительная корреляционная связь между ИМТ и уровнем активного ренина. Также уровень активного ренина не зависит от степени тяжести АГ.

Таблица 18 – Показатели активного ренина у обследованных детей с различной степенью АГ в зависимости от ИМТ и пола, Ме (25%; 75%)

Ренин	Основная группа детей с АГ (n=87)							
	АГ I ст. (n=66)				АГ II ст. (n=21)			
	ИМТ (перцентиль)		пол		ИМТ (перцентиль)		пол	
	≥85 (n=16)	<85 (n=50)	М (n=59)	Ж (n=7)	≥ 85 (n=15)	<85 (n=6)	М (n=17)	Ж (n=4)
	1	2	3	4	5	6	7	8
	64,1	56,0	61,0	60,6	63,6	55,4	64,1	64,0
[16,1; 104,2]	[27,5; 88,5]	[25,7; 79,3]	[45,1; 100,5]	[32,4; 80,6]	[16,1; 104,2]	[16,1; 104,2]	[46,0; 80,0]	
p₁₋₂ =0,01	p₂₋₃ =0,03	p ₃₋₄ =0,95	p ₁₋₄ =0,07	p₅₋₆ =0,01	p₆₋₇ =0,01	p ₇₋₈ =0,95	p ₅₋₈ =0,9	

Примечание: n – число наблюдений; Ме – медиана; p – статистическая значимость различий межгрупповых по критерию Манна-Уитни.

3.5 Показатели общего холестерина и глюкозы у обследованных детей

110 детям подросткового возраста была проведена оценка показателей липидного профиля в периферической крови. Показатель ОХС колебался от 2,6 до 6,0 ммоль/л, средний уровень составил 4,1 ммоль/л [3,5; 4,53] (рисунок 7).

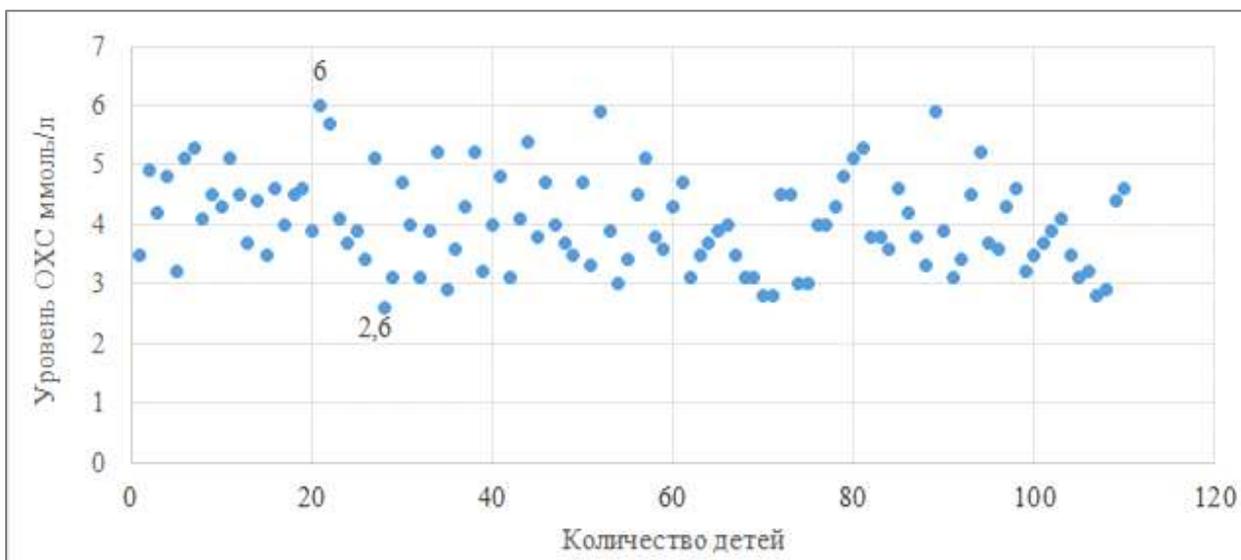


Рисунок 7 – Концентрация ОХС в сыворотке крови у обследованных детей

В основной группе нормальный уровень ОХС наблюдался у 56 (64,4%) детей, погранично высокие показатели ОХС выявились у 23 (26,4%) детей, высокий уровень ОХС ммоль/л обнаружился у 8 (9,2%) детей. Полученные данные представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Частота встречаемости показателей холестерина сыворотки крови у обследованных детей, %

Показатели ОХС ммоль/л	Группа		p ₁₋₂
	основная (n=87)	сравнения(n=23)	
	абс. (%)	абс. (%)	
Нормальный уровень	56 (64,4)	20 (87)	0,001
Погранично высокие	23 (26,4)	3 (13)	0,01
Высокий уровень	8 (9,2)	–	–

Примечание: n – число наблюдений; прочерк (–) означает отсутствие статистической значимости различий; p₁₋₂ – статистическая значимость межгрупповых различий при сравнении основной и группы сравнения по критерию Манна-Уитни.

При оценке данных у детей в обеих группах было выявлено, что средние значения ОХС у детей группы сравнения статистически значимо ниже, чем у детей основной группы – 3,9 ммоль/л [3,3; 4,1] и 4,2 ммоль/л [3,6; 4,75] ммоль/л соответственно ($p=0,01$) (таблица 20).

Таблица 20 – Содержание холестерина в сыворотке крови у обследованных детей, Me (25%; 75%), ммоль/л

Группа		сравнения (n=23)	P ₁₋₂	P ₁₋₃
основная (n=87)				
4,2 [3,6; 4,75]		3,9 [3,3; 4,1]	0,01	0,01
I подгруппа (n=31)	II подгруппа (n=56)			
4,5 (3,7; 5,1)	3,9 (3,5; 4,4)			

Примечание: n – число наблюдений; Me – медиана; p_{1-2} – статистическая значимость различий межгрупповых при сравнении I и II подгрупп; p_{1-3} – статистическая значимость межгрупповых различий при сравнении I подгруппы и сравнения по критерию Манна-Уитни.

Уровень ОХС в плазме был проанализирован у детей в зависимости от ИМТ. Средние значения общего холестерина (ОХС) в обеих подгруппах находились в пределах желательной категории значений ($< 4,3$ ммоль/л). Установлено, что у детей в I подгруппе концентрация ОХС составила 4,5 ммоль/л [3,7; 5,1] и была статистически значимо выше, чем у детей II подгруппы – 3,9 ммоль/л [3,5; 4,4], $p=0,01$ (таблица 20).

Таким образом, в I подгруппе выявлена более высокая концентрация ОХС, чем во II подгруппе и в группе сравнения.

Данные показателей общего холестерина выявили наличие нормального уровня ОХС у 16 (51,6%) детей I подгруппы, у 43 (76,8%) детей – во II подгруппе ($p=0,05$). У 11 (35,5%) детей I подгруппы были обнаружены погранично высокие

показатели, а также и у 10 (17,9%) детей II подгруппы. Нарушения метаболизма липидов были диагностированы в виде гиперхолестеринемии у 5 (16,1%) детей в I подгруппе и у 3 (5,3%) – во II подгруппе (рисунок 8).

В соответствии с данными, представленными на рисунке 8, высокий уровень холестерина был в 3 раза выше у детей с избыточной массой тела, чем у детей с нормальной массой тела, $p=0,006$.

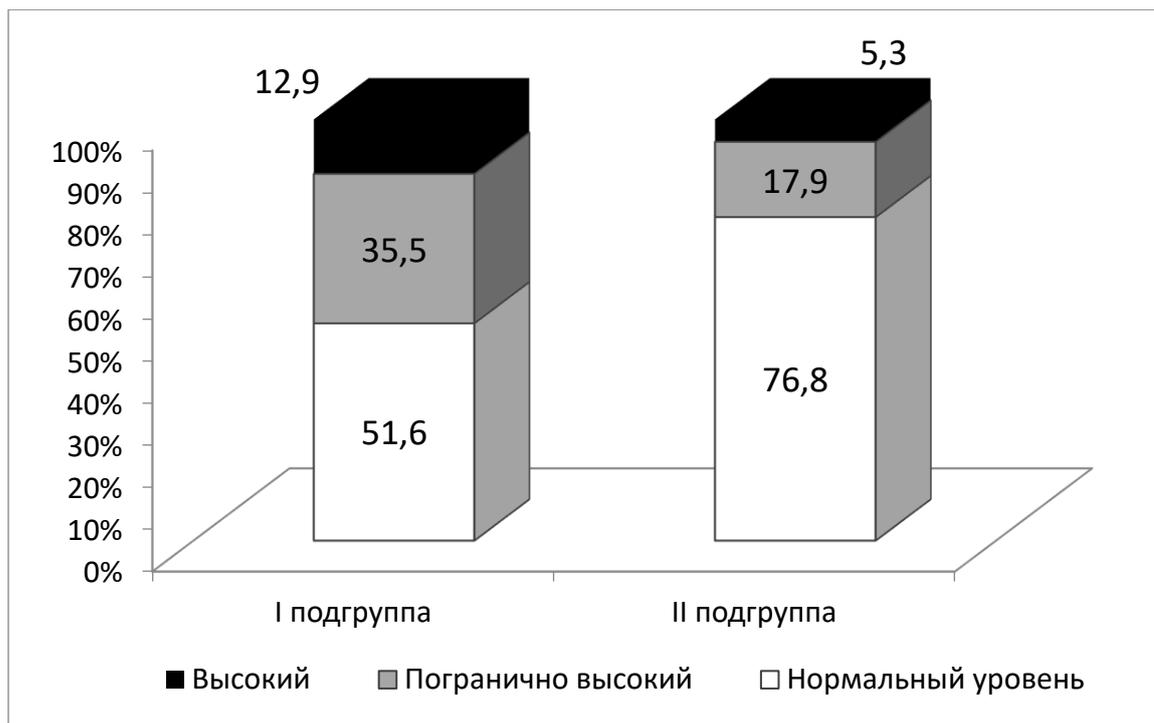


Рисунок 8 – Уровень общего холестерина у подростков с первичной артериальной гипертензией и различной массой тела, ммоль/л

Уровень глюкозы плазмы крови был оценен также у всех 110 детей подросткового возраста натошак и колебался от 3,8 до 8,7 ммоль/л, средний уровень составил 5,07 ммоль/л [4,7; 5,5] (рисунок 9).

При оценке данных у детей в обеих подгруппах было выявлено, что средние значения глюкозы в I подгруппе было статически значимо выше, чем у детей II подгруппы и группы сравнения: 5,2 ммоль/л [4,8; 5,7], 5,0 ммоль/л [4,6; 5,3], 5,0 ммоль/л [4,8; 5,5] соответственно, $p=0,06$ (таблица 21).

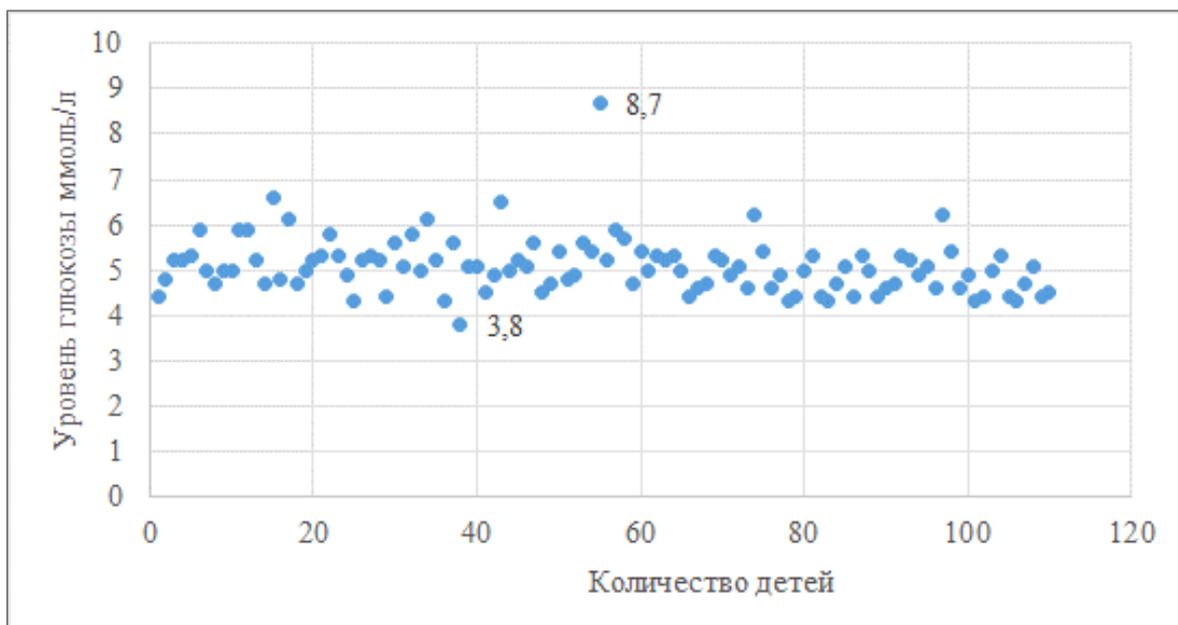


Рисунок 9 – Концентрация глюкозы натощак в сыворотке крови у обследованных детей

Таблица 21 – Содержание глюкозы (ммоль/л) натощак в крови у обследованных детей, Me (25%; 75%)

Группа		сравнения (n=23)	p _{кУ}	p ₁₋₂	p ₁₋₃
основная (n=87)	И подгруппа (n=31)				
	II подгруппа (n=56)				
5,2 [4,8; 5,7]	5,0 [4,6; 5,3]	5,0 [4,8; 5,5]	0,06	0,025	0,025

Примечание: n – число наблюдений; Me – медиана; p_{кУ} – статистическая значимость различий между группами по критерию Краскела-Уоллиса; p₁₋₂ – статистическая значимость различий межгрупповых при сравнении I и II подгрупп; p₁₋₃ – статистическая значимость межгрупповых различий при сравнении I подгруппы и группы сравнения по критерию Манна-Уитни.

Было выявлено, что у 95 (86,4%) детей были нормальные показатели глюкозы плазмы крови, у 14 (12,7%) – повышенный уровень глюкозы натощак и у одного из обследованных детей (0,9%) был впервые выявлен сахарный диабет.

Также была проведена оценка уровня глюкозы в каждой группе отдельно в зависимости от ИМТ. Средние значения глюкозы в обеих группах находились в пределах нормы. Установлено, что у детей в I подгруппе уровень глюкозы составил 5,2 ммоль/л [4,8; 5,7] и был статически значимо выше, чем у детей II подгруппы – 5,0 ммоль/л [4,6; 5,3]. Статистическая значимость различий между группами не выявлена, данные показатели находились в пределах физиологической нормы. Было установлено, что повышенный уровень глюкозы плазмы натощак был выявлен у 7 (22,6%) обследованных детей с повышенной ИМТ и у 7 (12,5%) детей – с нормальной. В то же время при сравнении среднего уровня глюкозы в сыворотке крови натощак во II подгруппе не отличался от контрольной группы.

ГЛАВА 4 ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D И УРОВЕНЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОХС, ГЛЮКОЗЫ И РЕНИНА У ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

4.1 Уровень обеспеченности витамином D у детей подросткового возраста с артериальной гипертензией

Проанализирована обеспеченность витамином D детей подросткового возраста с АГ, проживающих в Республике Башкортостан, взаимосвязь между уровнем 25(ОН)D и ИМТ, степенью тяжести АГ, временем года, возрастом и полом.

110 детям подросткового возраста была проведена оценка обеспеченности витамином D. Уровень 25(ОН)D в периферической крови колебался в широком диапазоне – от 5,1 до 50,2 нг/мл, средний уровень 25(ОН)D составил 17,8 [12,2; 23,5]. Результаты проведенного исследования показали, что нормальный уровень витамина D наблюдался у 4 (3,6%) детей, недостаточность и дефицит выявлялся у 106 детей (96,4%) (таблица 22).

Таблица 22 – Содержание 25(ОН)D (нг/мл) в сыворотке крови у обследуемых детей, Me (25%; 75%)

Уровень витамина D	Количество обследуемых детей (n= 110)	Содержание 25(ОН)D
	абс. (%)	
Норма (>30 нг/мл)	4 (3,6)	35,7 [32,7; 43,1]
Недостаточность (10–29 нг/мл)	95 (86,4)	18,3 [13,4; 23,5]
Дефицит (<10нг/мл)	11 (10,0)	8,8 [7,0; 9,2]
Всего ...	110 (100)	17,8 [12,2; 23,5]

Примечание: Me – медиана.

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 контрольной группы 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, $p=0,001$ (таблица 23).

Таблица 23 – Содержание (25(OH)D) в сыворотке крови у обследуемых детей основной групп и группы сравнения, Me (25%; 75%), нг/мл

Группа		p
основная (n=87)	сравнения (n=23)	
14,6 [11,5; 22,6]	23,3 [20,8; 26,0]	0,0000

Примечание: n – число наблюдений; Me – медиана; p – Манна-Уитни.

Следующим этапом исследования было изучение встречаемости дефицита и недостатка витамина D у 87 обследованных детей с АГ в зависимости от ИМТ (таблица 24).

Таблица 24 – Распределение детей основной группы (n (%)) с различной массой тела по уровню содержания 25(OH) D (нг/мл) в сыворотке крови

Подгруппа	Дефицит вит. D	Недостаток вит. D	Норма вит. D	Всего
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
I	11 (35,5%)	20 (64,5%)	–	31 (100)
II	–	52 (92,9%)	4 (7,1%)	56 (100)
Всего ...	11 (12,6%)	72 (82,8%)	4 (4,6%)	87 (100)

Было выявлено, что дефицит витамина D встречался только у 11 детей (35,5%); недостаток – у 20 (64,5%) подростков в I подгруппе и у 52 (92,9%) во II ($p=0,01$). Нормального уровня витамина D у детей I подгруппы нами не отмечено, в то время как во II подгруппе таких детей было 4 (7,1%).

При оценке уровня обеспеченности витамином D в каждой группе отдельно в зависимости от ИМТ были установлены статические значимы 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] (таблица 25).

Таблица 25 – Содержание 25(OH) D (нг/мл) в крови у обследованных детей в зависимости от ИМТ, Ме (25%; 75%)

Основная группа (n=87)		p
I подгруппа (n=31)	II подгруппа (n=56)	
14,9 [10,8; 19,5]	17,1 [11,8; 23,7]	0,01

Примечание: n – число наблюдений; Ме – медиана; p – Манна-Уитни.

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. Было установлено, что имелась статистически значимая отрицательная корреляционная связь между ИМТ и уровнем 25(OH)D ($r=-0,31$, $p=0,001$) (рисунок 10).

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

Мы также оценили уровень 25(OH)D в зависимости от степени тяжести АГ. Согласно полученным нами 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(OH)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 11).

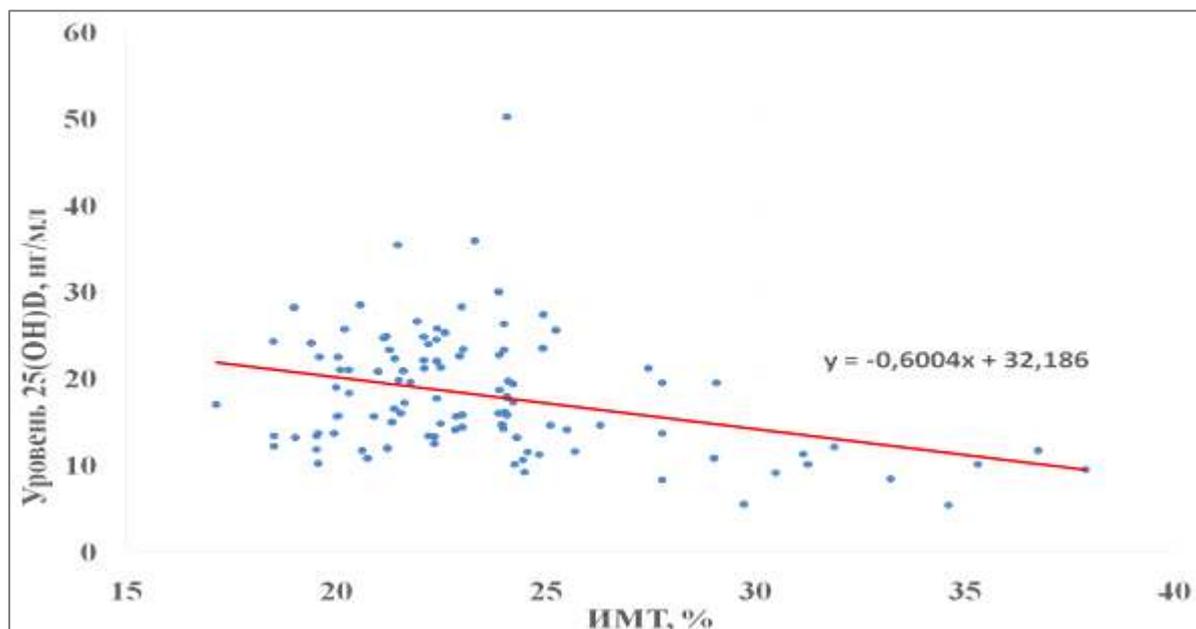


Рисунок 10 – Корреляции между ИМТ и 25(OH)D у обследованных детей

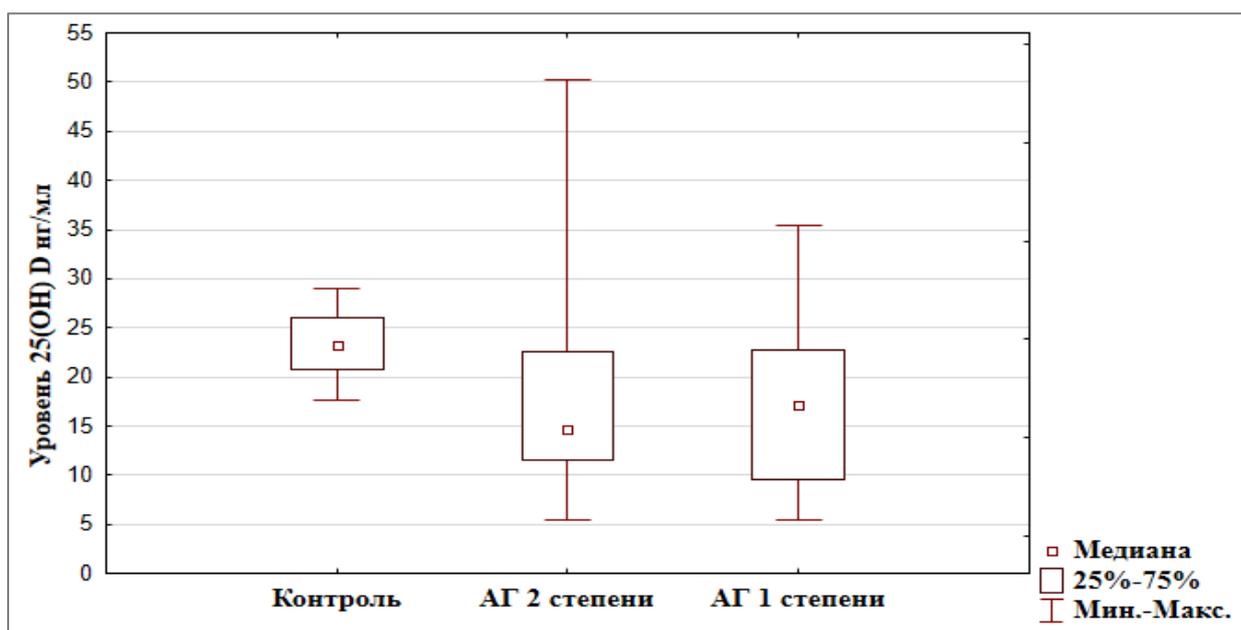


Рисунок 11 – Уровень 25(OH)D в сыворотке крови у обследуемых детей с разной степенью АГ

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(OH)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 12).

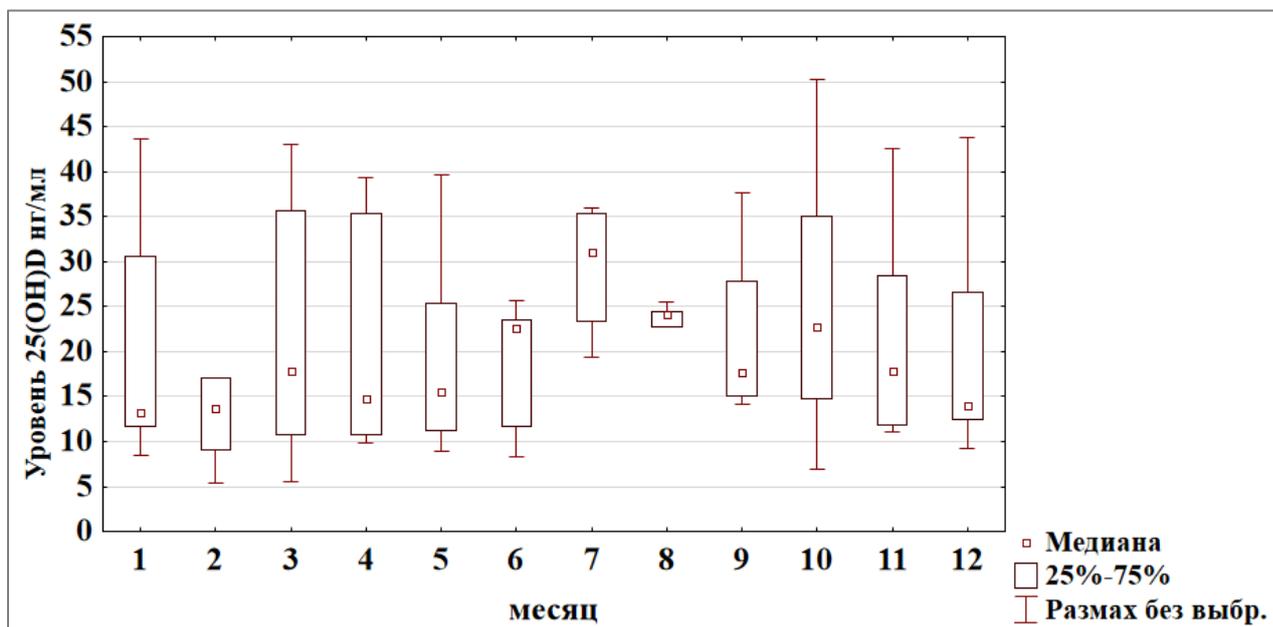


Рисунок 12 – Уровень 25(OH)D в сыворотке крови у всех обследуемых детей зависимости от времени года проведения обследования

При оценке уровня обеспеченности витамином D в основной и контрольной группах было установлено, что средний уровень 25(OH)D в зимнее время был достоверно ниже по сравнению с летним временем ($p=0,001$) (таблица 26).

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

Также был изучен уровень 25(OH)D у всех 110 детей в зависимости от возраста. Установлено, что у детей в возрасте до 14 лет средний уровень содержания 25(OH)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 (рисунок 13).

Таблица 26 – Содержание 25(OH) D (нг/мл) в крови у обследованных детей в зависимости от сезона, Ме (25%; 75%)

Сезоны	Группа			p ₁₋₂	p ₁₋₃
	основная (n=42)		сравнения (n=12)		
	I подгруппа (n=16)	II подгруппа (n=26)			
Зима	12,0 [10,0; 15,0]	17,0 [15,0; 19,0]	19,0 [15,0; 21,0]	0,01	0,001
Лето	19,0 [17,0; 21,0]	23,0 [21,0; 28,0]	27,0 [22,0; 28,0]	0,01	0,001
p _в	0,01	0,001	0,001	–	–

Примечание: Ме – медиана; p_в – статистическая значимость различий между группами по критерию Вилкоксона; p – статистическая значимость различий между группами по критерию Манна-Уитни.

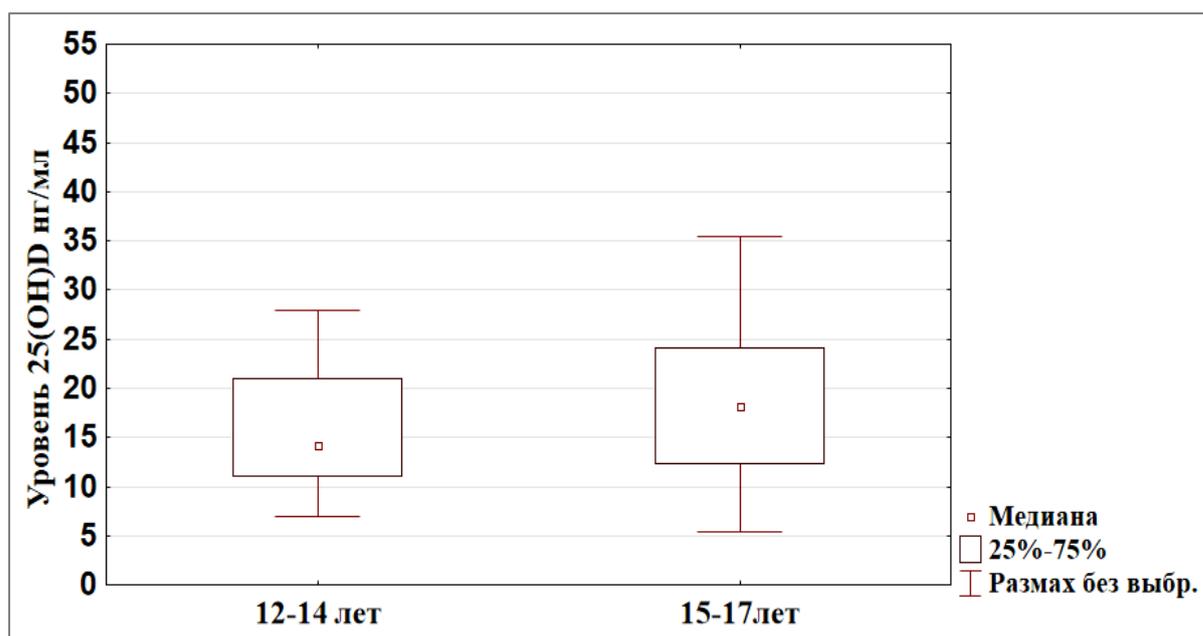


Рисунок 13 – Уровень 25(OH)D обследованных детей в зависимости от возраста

Изучение уровня 25(OH)D у обследованных детей в зависимости от пола показало, что средний уровень 25(OH)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 ($p=0,05$) (рисунок 14).

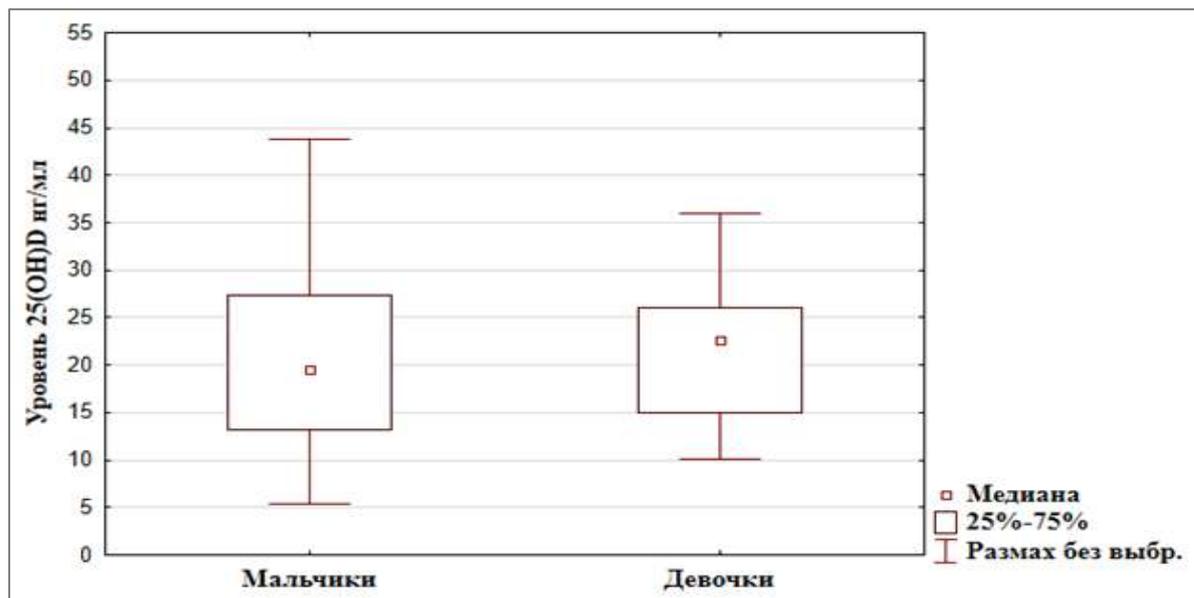


Рисунок 14 – Уровень 25(OH)D обследованных детей в зависимости от пола

4.1.1 Анализ факторов, оказывающих влияние на уровень витамина D у детей подросткового возраста с первичной артериальной гипертензией

Существуют потенциальные факторы, отрицательно влияющие на экзогенное поступление и эндогенное образование витамина D в человеческом организме. Для оценки взаимосвязи уровня 25(OH)D с этими факторами мы использовали метод многофакторного линейного регрессионного анализа. По каждому наблюдению фиксировались следующие характеристики:

- уровень 25(OH)D;
- возраст ребенка;
- пол ребенка;
- степень АГ;

- ИМТ;
- время года, в которое брался анализ;

Данные о распределении качественных показателей в исследуемых группах приведены в таблице 27.

Таблица 27 – Факторы, влияющие на уровень 25(ОН)D в исследуемых группах

Показатель	Градации	Абс. (%)
Пол	девочки	20 (18,2)
	мальчики	90 (81,8)
АГ	I ст.	66 (60,0)
	II ст.	21 (19,1)
	феномен (ГБХ)	23 (20,9)
ИМТ	< 85 перцентиля	79 (71,8)
	85-95 перцентиля	21 (19,1)
	≥95 перцентиля	10 (9,1)
Время года	зима	31 (28,2)
	весна или осень	54 (49,1)
	лето	25 (22,7)

В качестве резульативного показателя использовался уровень 25(ОН)D. В связи с небольшим объемом выборки проверялась нормальность распределения и резульативного показателя и подбиралось нормализующее преобразование. Гистограмма распределения уровня 25(ОН)D при различных вариантах преобразования приведена на рисунке 15.

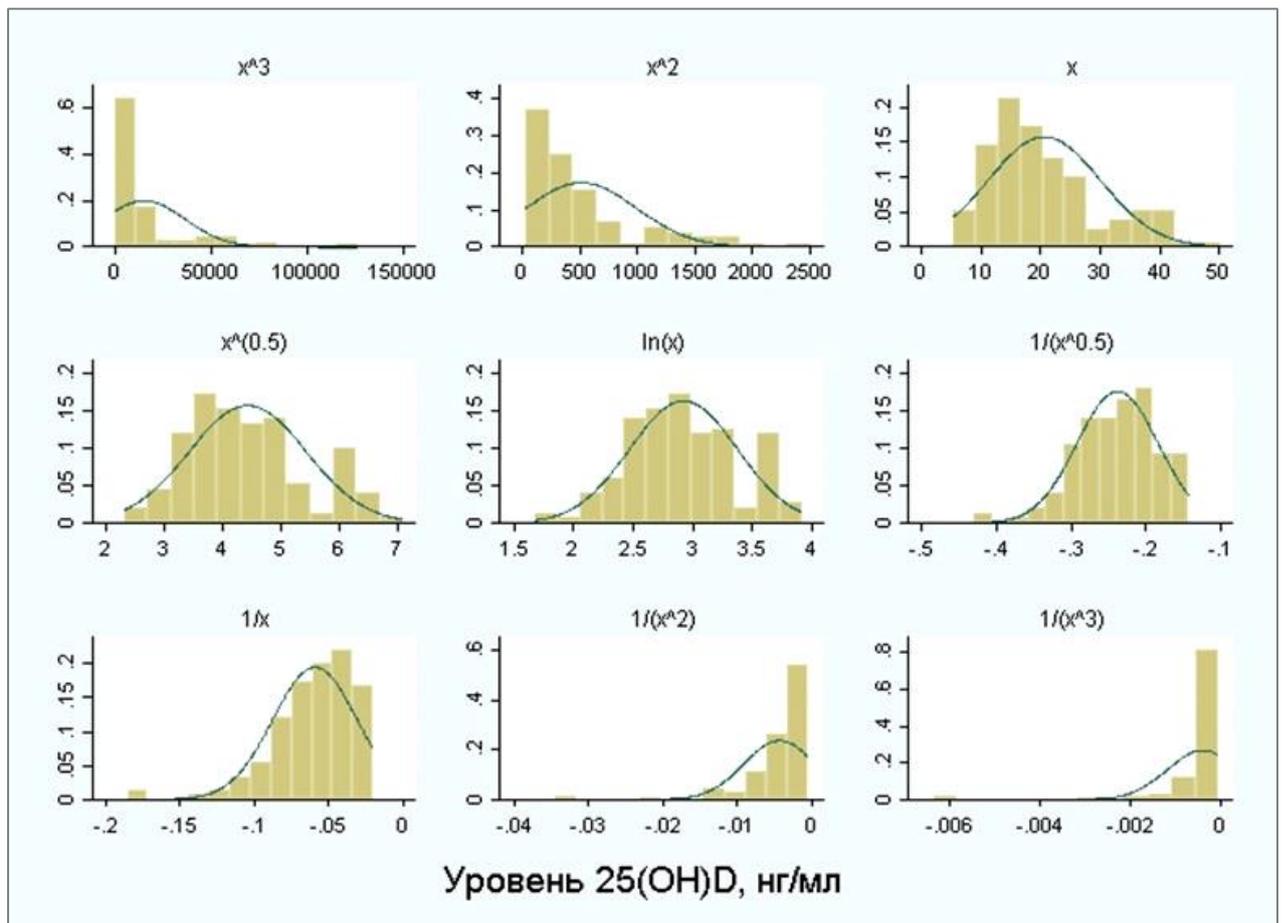


Рисунок 15 – Гистограммы распределения результирующего показателя

Как видно из рисунка 15, распределение результирующего показателя имеет заметную асимметрию (вариант X). Логарифмирование (вариант $\ln(x)$) и извлечение квадратного корня (вариант X^2) позволяют сделать результирующий показатель более соответствующим нормальному распределению. Поэтому в работе рассчитываются три варианта моделей:

- (1) – результирующий показатель – уровень 25(OH)D;
- (2) – результирующий показатель – натуральный логарифм от уровня 25(OH)D;
- (3) – результирующий показатель – корень квадратный от уровня 25(OH)D;

Все модели оценивались обычным методом наименьших квадратов с использованием робастных стандартных ошибок на случай возникновения проблемы гетероскедастичности. Для проверки выполнения условий теоремы Гаусса-

Маркова выполнялся IM-тест, для проверки правильности спецификации применялся тест Рамсея. Для оценки качества модели рассчитывалась остаточная сумма квадратов (RSS). Вклад отдельных факторов оценивался с использованием процедуры декомпозиции по Шепли (таблица 28).

Таблица 28 – Результаты IM-тестов и тестов Рамсея у обследуемых детей

Фактор	Модель								
	(1)			(2)			(3)		
	b	sb	p	b	sb	p	b	sb	p
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ПОЛ									
женский	3,607 **	1,746	0,041	0,157 *	0,081	0,053	0,368 **	0,183	0,046
АГ									
I ст.	0,074	2,206	0,973	-0,071	0,116	0,541	-0,064	0,242	0,792
II ст.	-0,320	1,368	0,815	0,023	0,065	0,722	0,015	0,145	0,917
Время года									
Весна или осень	5,299 ***	1,660	0,002	0,290 ***	0,082	0,001	0,604 ***	0,179	0,001
Лето	12,421 ***	1,530	0,001	0,622 ***	0,073	0,001	1,370 ***	0,163	0,001
ИМТ									
<85 пер- центиля	1,821	1,855	0,328	0,102	0,096	0,293	0,203	0,205	0,324
≥ 85 пер- центиля	7,879 ***	2,268	0,001	0,357 ***	0,112	0,002	0,828 ***	0,243	0,001
Возраст									
Возраст	0,719	0,512	0,162	0,055 **	0,027	0,046	0,097 *	0,057	0,092

Продолжение таблицы 28									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Статус лечения									
После лечения	7,256 ***	1,819	0,000	0,218 **	0,084	0,011	0,638 ***	0,191	0,001
Константа									
Константа	1,838	8,125	0,821	1,722 ***	0,440	0,000	2,124	0,909 **	0,021
Тест Фишера									
R ²	0,3674			0,3749			0,3720		
F	16,05			17,11			17,25		
P	0,0000			0,000			0,0000		

Примечание: b – регрессионный коэффициент; sb – стандартная ошибка; p – уровень значимости; R² – коэффициент детерминации; F – тестовая статистика в критерии Фишера; * – p<0,1; ** – p<0,05; *** – p<0,01.

Как следует из таблицы 28, согласно нашим расчетам, у девочек при прочих равных условиях уровень 25(ОН)D статически значимо выше, чем у мальчиков. Коэффициенты при АГ принимают разные знаки и незначимы, поэтому этот фактор не оказывает значимого влияния на уровень 25(ОН)D. Время года оказывает сильное влияние на уровень 25(ОН)D – при прочих равных условиях уровень 25(ОН)D весной и осенью статически значимо выше, чем зимой, летом также статически значимо выше, чем зимой. Уровень 25(ОН)D понижается при ИМТ ≥ 85 перцентиле по сравнению с ИМТ < 85 перцентиле. Влияние возраста выглядит неоднозначно: во всех моделях регрессионный коэффициент при этом факторе положителен, но в первой модели он статически незначим, в двух других – значим на уровнях 0,05 и 0,1 соответственно. Лечение оказывает сильное прямое влияние на уровень 25(ОН)D – во всех трех моделях регрессионный коэффициент при этом факторе положителен и значим на уровне 0,01. В целом, выводы по всем трем

моделям вполне согласуются друг с другом, что также свидетельствует о надежности сделанных выводов (таблица 29).

Таблица 29 – Результаты тестирования моделей у обследуемых детей

Тестирование моделей	Модель					
	(1)		(2)		(3)	
IM-тест	IM- тест	p	IM- тест	p	IM- тест	p
	53,19	0,2811	79,97	0,0026	68,67	0,0267
Декомпозиция Cameron & Trivedi	–	–	–	–	–	–
Heteroskedasticity	46,23	0,1690	73,60	0,0005	61,68	0,0089
Skewness	5,78	0,7615	5,58	0,7811	5,92	0,7475
Kurtosis	1,19	0,2759	0,79	0,3744	1,06	0,3021
RESET-тест Рамсея	F	P	F	P	F	P
	2,66	0,0508	0,01	0,9980	0,96	0,4153
RSS	3,2327		6,0978		4,2978	

Из таблицы 29 видно, что наилучшее качество подбора обеспечивает модель (1), у которой остаточная сумма квадратов наименьшая. Однако в этой модели тест на спецификацию находится на грани отклонения нулевой гипотезы, в то время как две другие в этом выглядят гораздо лучше. Также для модели (1) принимается гипотеза о выполнении предпосылок теоремы Гаусса-Маркова, в то время как для двух других моделей эта гипотеза отвергается. Однако, как показывает декомпозиция Cameron & Trivedi, гипотеза отвергается в связи с проблемой гетероскедастичности, о которой не стоит особо беспокоиться в связи с тем, что при оценке модели использовались робастные стандартные ошибки. На наш взгляд, по совокупности перечисленных обстоятельств, чуть более предпочтительно из рассмотренных выглядит модель (1) (таблица 30).

Таблица 30 – 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%

Как следует из таблицы 30, результаты выполненного многофакторного анализа продемонстрировали, что на уровень обеспеченности 25(ОН)D наибольшее влияние оказывали время года, лечение холекальциферолом и индекс массы тела (56,7%, 21,5%, 11,3% соответственно). Вклад остальных факторов незначителен (возраст 4,5%, пол 3,7%, степень АГ 2,3%).

4.2 Уровень обеспеченности витамином D и показатели активного ренина у обследованных детей

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]. Полученные данные представлены в таблице 31.

В соответствии с данными, представленными в таблице 31, у детей с дефицитом 25(ОН)D в сыворотке крови наблюдались более высокие статически значимые показатели активного ренина, чем у детей с недостатком и нормальным уровнем витамина D ($p=0,003$), но в то же время значения показателя активного ренина у детей с недостаточностью 25(ОН)D по сравнению с нормальным уровнем обеспеченности достоверно не различались ($p>0,05$).

Таблица 31 – Содержание активного ренина (пг/мл) в сыворотке крови у обследованных детей с различной степенью обеспеченности витамином D, Ме (25%; 75%)

Группа		Уровень ренина (пг/мл)		
		25(ОН)D норма (>30)	25(ОН)D недостаточность (10–29)	25(ОН)D дефицит (<10)
Основная (n=87)	n	4	72	11
	Ме [25%; 75%]	35,7 [32,2; 42,0]	55,6 [32,1; 81,4]	101,0 [61,0; 141,0]
Сравнения (n=23)	n	–	23	–
	Ме [25%; 75%]	–	41,1 [21,0; 68,6]	–
р _{му}	–	–	0,003	–

Примечание: n – число наблюдений; р_{кУ} – статистическая значимость различий между группами по критерию Краскела-Уоллиса; Ме – медиана.

Также был проведен корреляционный анализ взаимосвязи между активным ренином и 25(ОН)D у обследованных детей. Была установлена статически значимая отрицательная корреляционная связь между 25(ОН)D и уровнем активного ренина ($\gamma=-0,31$, $p=0,001$) (рисунок 16).

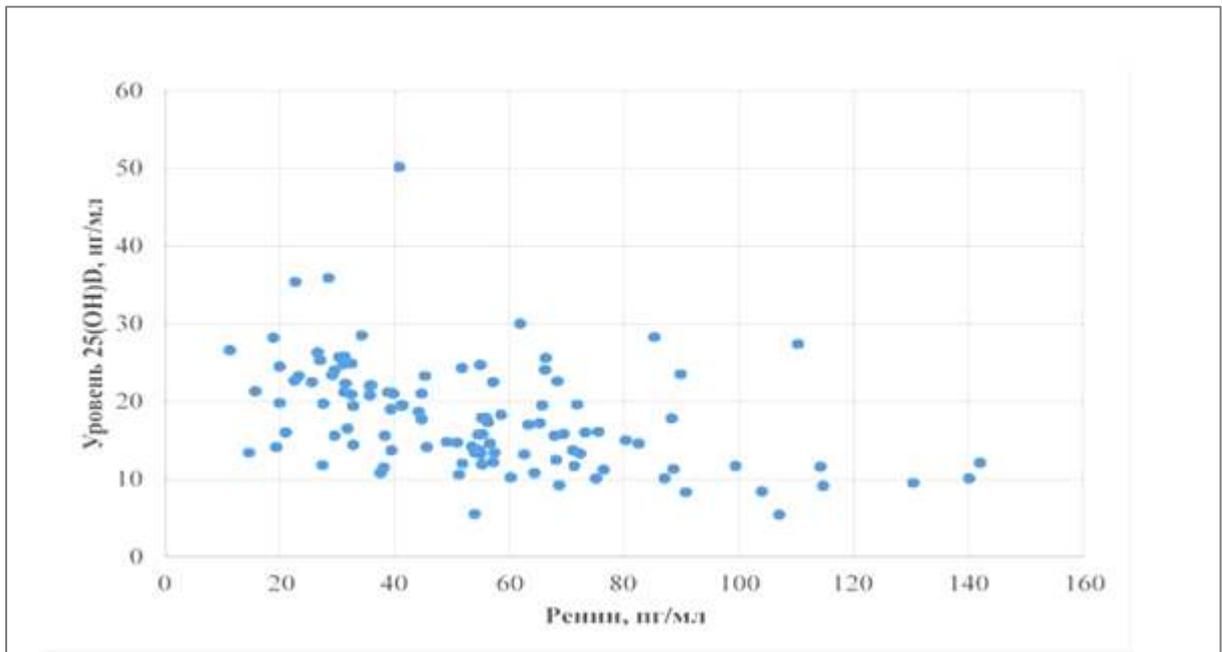


Рисунок 16 – Взаимосвязь показателя активного ренина и 25(OH)D у обследованных детей

Таким образом, снижение 25(OH)D в сыворотке крови было связано с повышением показателя активности ренина плазмы крови.

4.3 Уровень обеспеченности витамином D и показатели общего холестерина и глюкозы у обследованных детей

У 110 детей подросткового возраста, включенных в исследование, были проанализированы показатели холестерина сыворотки крови в зависимости от уровня обеспеченности витамином D, полученные данные представлены в таблице 32.

В соответствии с данными, представленными в таблице 32, 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, $p=0,05$. Несмотря на более высокие показатели ОХС в сыворотке крови у детей подросткового возраста с дефицитом витамина D, не было выявлено достоверно статистически значимых различий с группой с недостаточностью витамина D.

Таблица 32 – Содержание холестерина (ммоль/л) в сыворотке крови у обследованных детей с различной степенью обеспеченности витамином D, Me (25%; 75%)

Группа		Уровень 25(OH)D в сыворотке крови (нг/мл)			p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
		норма (>30)	недостаточность (10–29)	дефицит (<10)			
		1	2	3			
Основная (n=87)	Me (25%; 75%)	3,8 [3,6; 4,0]	3,9 [3,4; 4,6]	4,0 [3,5; 4,7]	0,8	0,05	0,87
Сравне- ния (n=23)	Me (25%; 75%)	–	3,9 [3,3; 4,1]	–	–	–	–
pкy		–	0,93	–	–	–	–

Примечание: n – число наблюдений; Me – медиана; p₁₋₂ – статистическая значимость межгрупповых различий при сравнении нормального уровня и недостаточности 25(OH)D; p₁₋₃ – статистическая значимость межгрупповых различий при сравнении нормального уровня и дефицитом 25(OH)D; p₂₋₃ – статистическая значимость межгрупповых различий при сравнении недостаточности уровня и дефицита 25(OH)D; по критерию Манна-Уитни.

Показатель глюкозы в зависимости от уровня 25(OH)D в сыворотке крови был проанализирован у 110 детей подросткового возраста. В результате проведенного анализа было выявлено, что у детей с дефицитом, недостатком и нормальным уровнем обеспеченности витамином D показатели глюкозы плазмы крови

натошак не различались. Однако показатели глюкозы в группе с нормальным уровнем обеспеченности 25(OH)D ниже, чем в других группах (таблица 33).

Таблица 33 – Содержание глюкозы (ммоль/л) в крови у обследованных детей с различной степенью обеспеченности витамином D, Me (25%; 75%)

Группа		Уровень 25(OH)D в сыворотке крови (нг/мл)			p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
		норма (>30)	недостаточность (10–29)	дефицит (<10)			
		1	2	3			
Основная (n=87)	Me (25%; 75%)	4,6 [4,3;5,4]	5,1 [4,7; 5,4]	5,2 [4,7; 5,3]	0,05	0,01	0,83
Сравнения (n=23)	Me (25%; 75%)	–	5,2 [4,8; 5,5]	–	–	–	–
p _{кy}		–	0,84	–	–	–	–

Примечание: n – число наблюдений; Me – медиана; прочерк (–) означает отсутствие статистической значимости различий; p₁₋₂ – статистическая значимость межгрупповых различий при сравнении нормального уровня и недостаточности 25(OH)D; p₁₋₃ – статистическая значимость межгрупповых различий при сравнении нормального уровня с дефицитом 25(OH)D; p₂₋₃ – статистическая значимость межгрупповых различий при сравнении недостаточности уровня и дефицита 25(OH)D; по критерию Манна-Уитни.

Таким образом, было установлено, что у детей с дефицитом витамина D и АГ уровень ОХС был выше, чем у детей в контрольной группе с недостаточностью p=0,05. Показатель глюкозы был ниже в группе с нормальным уровнем 25(OH)D, чем в группах с недостаточностью и дефицитом витамина D p=0,05.

ГЛАВА 5 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ВИТАМИНА D В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

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 артериального давления у обследованных детей.

Исследование проводилось согласно имеющимся рекомендациям Национальной программы Российской Федерации по недостаточности витамина D у детей и подростков (2018) и Практическому руководству международного общества эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D [32].

В исследование были включены 40 подростков, из них 23 подростка основной группы, которым назначили витамин D в сочетании с немедикаментозными методами лечения, и 17 подростков группы сравнения, которые придерживались только немедикаментозных методов лечения.

Основные критерии включения в группы, следующие: дети, ранее включенные в исследование; АГ 1 степени с низким риском; уровень 25(OH)D <20 нг/дл; не принимающие гипотензивные препараты и препараты витамина D.

Пациенты основной группы и группы сравнения были распределены на 2 подгруппы по показателю индекса массы тела (ИМТ) (таблица 34).

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 в соответствии с клиническими рекомендациями. Проведение оценки уровня 25(OH)D на фоне терапии в более ранние сроки не рекомендуется в связи с малой информативностью результатов.

При выборе препарата предпочтение отдавали водорастворимой формуле. В России витамин D применяют в основном в двух формах: водный и масляный

растворы. Водный раствор всасывается лучше благодаря мицеллярной форме. Это связано с тем, что он состоит из мицелл – наночастиц с «жировой начинкой» и водной оболочкой. Витамин D поступает в организм уже в готовой для усвоения форме. Поэтому его усвоение не зависит от состояния пищеварительной системы, приема и состава пищи [18].

Таблица 34 – Распределение подростков в исследуемых группах

Группа	I подгруппа	II подгруппа	Всего 40
	ИМТ <85 перцентиля	ИМТ ≥85 перцентиля	
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Основная	14 (35)	9 (22,5)	23 (57,5)
Сравнения	9 (22,5)	8 (20)	17 (42,5)
Всего ...	23 (57,5)	17 (42,5)	40 (100)

Немедикаментозное лечение включает в себя оптимизацию физической активности, отказ от потребления алкоголя и табака, рационализацию питания и гипокалорийное питание с ограничением соли. Важным принципом было соблюдение режима приема препарата и рекомендованной дозы. Перед назначением лечения витамином D устанавливался контакт как с ребенком, так и с его родителями, собиралась информация о применяемых ранее методах лечения, возможностях и желании родителей принимать активное участие в организации лечения ребенка. На этапе приема витамина D мы собирали данные о регулярности терапии препаратом путем личной беседы, в том числе по телефону, с пациентом и/или его законным представителем.

Побочных эффектов во время лечения не наблюдалось, выбывших из исследования пациентов не было.

После 3-х месячного курса лечения холекальциферолом и немедикаментозной терапии проанализированы показатели ИМТ, концентрация 25(OH)D и уровень АД (таблица 35).

Таблица 35 – 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 лече- ния	после лече- ния	p_v	после лече- ния	после лече- ния	p_v	до лече- ния	после лече- ния	p_v	до лече- ния	после лече- ния	p_v
	1	2		3	4		5	6		7	8	
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]	0,90	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.

Показатель ИМТ был оценен у 23 подростков основной группы и у 17 группы сравнения, как следует из данных, приведенных в таблице 35. 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 не изменился по сравнению с исходными данными с 21,83 кг/м² [20, 25; 23,01] до 21,83 кг/м² [20, 25; 23,01], ($p=0,97$).

В группе сравнения ИМТ в I подгруппе 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. Побочных эффектов во время приема препарата не наблюдалось. Было установлено, что концентрация 25(OH)D в крови увеличилась у всех 23 пациентов: у 21 (91,3%) пациента он достиг рекомендуемых значений $\geq 30,0$ нг/мл, у 2 (8,7%) пациентов отмечен его рост, который, однако не достиг 30,0 нг/мл, ни у одного из пациентов не было выявлено дефицита витамина D (рисунок 17).

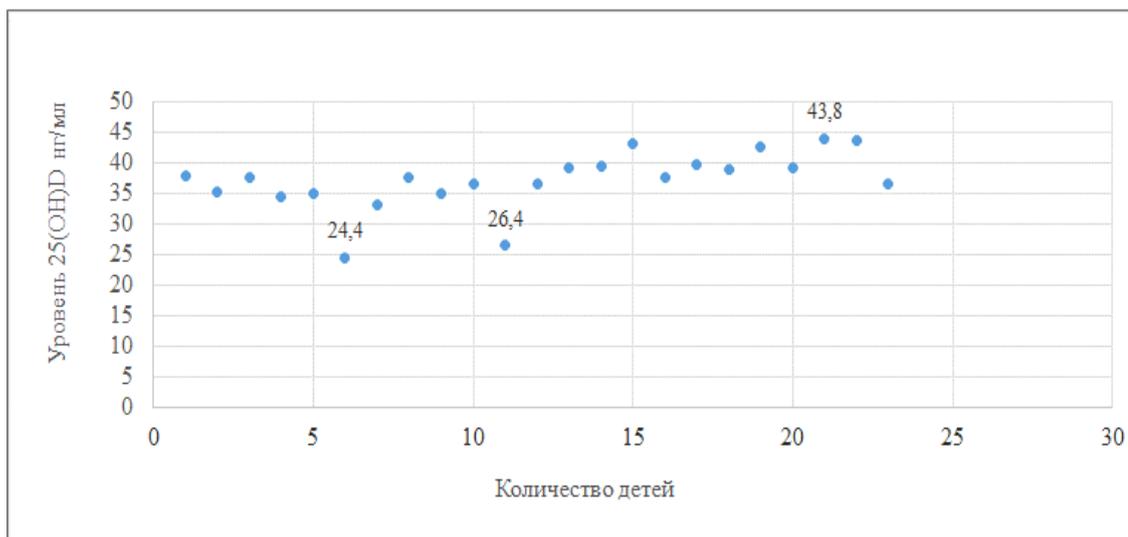


Рисунок 17 – Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови у обследованных детей на фоне 3-х месячной терапии препаратом холекальциферол

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови через три месяца наблюдения был определен у 23 обследованных детей основной группы и сопоставлен с исходными данными.

После проведения анализа 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 35).

На следующем этапе нашего исследования были проанализированы данные динамики показателей АД как в основной группе, так и в группе сравнения.

В основной группе было установлено, что уровень САД на фоне терапии холекальциферолом у пациентов I подгруппы 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 подгруппе больных с нормальной 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.

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 подгруппе больных с нормальной массой тела не отмечено статически 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.

Таким образом, 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 ($p=0,01$), чем во II подгруппе и в группе 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.

Приводим описание клинического случая.

Клинический пример 1

Пациент: Арсен А., возраст 16 лет.

Диагноз: Эссенциальная артериальная гипертензия 1 степени, низкий риск.

Соп: избыточная масса тела.

Жалобы при поступлении: головные боли, носовые кровотечения, периодически плохой сон.

Анамнез заболевания: повышение АД до 150/80 мм рт. ст., впервые выявили в декабре 2016 года на приеме у кардиолога, повышение массы тела с 12 лет. Занимается в тренажерном зале 6 мес., бегают. Впервые поступает планово на обследование и лечение.

ИСТОРИЯ ЖИЗНИ.

Родился от 2 беременности, развивался согласно возрасту.

Status praesens: Объективно при поступлении: состояние средней тяжести, сознание ясное, положение в постели активное. Телосложение нормостеническое, рост – 176 см, вес – 85 кг, ИМТ – 27,50. Кожные покровы чистые, физиологической окраски, потоотделение умеренное, видимых пигментаций и рубцов нет, температура тела – 36,7°C. Видимые слизистые розовые и влажные. Подкожно-жировая клетчатка развита хорошо, отеков нет. Лимфатические узлы не пальпируются. Мышцы развиты хорошо, суставы без особенностей, при пальпации безболезненны. Активные и пассивные движения в суставах сохранены в полном объеме. Аллергоанамнез и наследственность не отягощена.

Дыхание везикулярное, ритмичное, преимущественно грудного типа, средней глубины, проводится во все отделы, хрипов нет. Число дыхательных движений в 1 мин. – 20.

Сore: Сердце. При осмотре грудная клетка в области сердца не деформирована. Верхушечный толчок визуально не определяется, границы сердца не расширены, верхушечный толчок не изменён, дрожания над областью сердца нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный, систолический шум в 5 точке, на верхушке. ЧСС лежа – 80 уд/мин., стоя – 104 уд/мин. АД – 147/80 мм рт. ст. Пульсация на

магистральных артериях конечностей отчётливая. Живот мягкий, безболезненный. Печень – у края реберной дуги, селезёнка не пальпируется, стул регулярный, оформленный. Мочевыделительная система: симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон, мочеиспускание свободное, безболезненное.

ЭКГ: Синусовый ритм с ЧСС 80 в мин. ЭОС отклонена влево.

ЭхоКГ: КДРЛЖ 5,1 см, КСРЛЖ 3,2 см, ПЖ 2,5 см, Ао 3,1 см, Ао восх 3,2 см, ЛП 3,8 см, МЖП 0,8 см, ТЗСЛЖ 0,9 см, ФВ 65%, ФУ 36%, УО 99мл. АК – створки тонкие, подвижные, ГД 8 ммрт.ст. Дополнительная хорда в полости ЛЖ. ТР(+). РДПЖ 28 мм рт. ст.

РЭГ: Ангиодистонический тип РЭГ. Объемное пульсовое кровенаполнение удовлетворительное.

КИГ: Состояние умеренного напряжения регуляторных систем. Тип регуляции нормотонический.

УЗДС МАГ: Гемодинамически значимых препятствий кровотоку и вариантов строения экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий не выявлено.

УЗИ почек: Почки: правая – 98*39 мм, паренхима 15 мм, левая – 103*45 мм, паренхима 18 мм, топка обычная, структурная. Мочевой пузырь не наполнен.

СМАД: По результатам успешных измерений данные за стабильную АГ: среднесуточное АД – 136/70 мм рт. ст. с ИВ САД 56%, ИВ ДАД – 6%. Среднедневное АД – 138/75 мм рт. ст. Средненочное АД – 112/58 мм рт. ст. Мах САД – 152 мм рт. ст., ДАД – 90 мм рт. ст. Миним. САД – 94 мм рт. ст., ДАД – 46 мм рт. ст. Степень ночного снижения САД достаточная, ДАД избыточная. Величина утреннего подъема САД и ДАД в пределах нормы. Скорость утреннего подъема САД и ДАД. Согласно методическим рекомендациям по АГ – 95-й перцентиль 132/84 мм рт. ст.

Проба Реберга: клубочковая фильтрация – 117 мл/мин., канальцевая реабсорбция – 98%, креатинин крови – 1,0 мг%, креатин мочи – 44,0 мг%, кол-во мочи за 1 час – 44 мл.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 5,45 ммоль/л, калий – 4,31 ммоль/л, натрий – 149ммоль/л, РФ – отр., общ белок – 79,0 г/л, альб. – 54,6 г/л,

креатинин – 69 мкмоль/л, мочевины – 2,81 ммоль/л, АСТ – 24,5 Е/л, АЛТ – 37,6 Е/л, ЛДГ – 230 Е/л, КФК – 69 Е/л, тимоловая проба – 0,5 ед., СРБ отр., холестерин – 4,35 ммоль/л, 25(ОН)D – 8,5 нг/мл.

Невролог: Очаговой патологии нет.

Эндокринолог: Рекомендовано: диета гипокалорийная до 1800 ккал/сут., дозированные физические нагрузки (ходьба, плавание).

Рекомендации: Наблюдение педиатра, эндокринолога, кардиолога. Контроль АД, ЧСС. Режим дня и гипокалорийная диета. Дозированная физическая нагрузка.

Витамин D – 3000 МЕ в сутки в течение 3 мес.

Результаты СМАД и 25(ОН)D через 3 месяца после лечения:

1 – СМАД: По результатам успешных измерений данные за стабильную АГ следующие: среднесуточное АД – 129/70 мм рт. ст. с ИВ САД 27%, ИВ ДАД – 13%. Среднедневное АД – 133/75 мм рт. ст. Средноночное АД – 117/58 мм рт. ст. Max САД – 150 мм рт. ст., ДАД – 94 мм рт. ст. миним. САД – 95 мм рт. ст., ДАД – 45 мм рт. ст. Степень ночного снижения САД достаточная, ДАД избыточная. Скорость утреннего подъема САД повышена, ДАД в норме. Согласно методическим рекомендациям по АГ: 95-й перцентиль 132/84 мм рт. ст.

2 – 25(ОН)D – 32 нг/мл.

Клинический пример 2

Пациент: Егор И., возраст 16 лет.

Диагноз: Артериальная гипертензия 1 степени, низкий риск.

Жалобы при поступлении: головные боли, носовое кровотечение, повышение АД до 160/80 мм рт. ст.

ЧСС – 64 в мин., ЧД – 20 в мин., АД – 148/68 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Масса – 75 кг, рост – 186 см, ИМТ – 21,7.

Status praesens: объективно при поступлении: состояние средней тяжести, сознание ясное, положение в постели активное. Телосложение нормостеническое,

рост – 186 см, вес – 75 кг, ИМТ – 21,74. Кожные покровы чистые, физиологической окраски, потоотделение умеренное, видимых пигментаций и рубцов нет, температура тела – 36,7°C. Видимые слизистые розовые и влажные. Подкожно-жировая клетчатка развита хорошо, отеков нет. Лимфатические узлы не пальпируются. Мышцы развиты хорошо, суставы без особенностей, при пальпации безболезненны. Активные/пассивные движения в суставах сохранены в полном объеме. Аллергоанамнез и наследственность неотягощена. Дыхание везикулярное, ритмичное, преимущественно грудного типа, средней глубины, проводится во все отделы, хрипов нет. Число дыхательных движений в 1 мин. – 18.

Core: Сердце. При осмотре грудная клетка в области сердца не деформирована. Верхушечный толчок визуально не определяется, границы сердца не расширены, верхушечный толчок не изменён, дрожания над областью сердца нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный, систолический шум в 5 точке, на верхушке. ЧСС – 64 уд/мин. АД – 148/68 мм рт. ст. Пульсация на магистральных артериях конечностей отчетливая. Живот мягкий, безболезненный. Печень – у края реберной дуги, селезенка не пальпируется, стул регулярный, оформленный. Мочевыводительная система: симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон, мочеиспускание свободное, безболезненное.

ЭКГ: Ритм синусовый, ЧСС – 49–53 в мин. ЭОС не отклонена. Синдром ранней реполяризации желудочков.

РЭГ: Ангиодистонический тип РЭГ. Объемное пульсовое кровенаполнение с асимметрией (снижено справа).

КИГ: Состояние умеренного напряжения регуляторных систем.

СМАД: среднесуточное АД – 142/88 мм рт. ст. с ИВ САД – 57%, ИВ ДАД – 24%. Среднедневное АД – 147/92 мм рт. ст. Средноночное АД – 125/72 мм рт. ст. Max САД – 175 мм рт. ст., ДАД – 116 мм рт. ст. миним. САД – 111 мм рт. ст., ДАД – 64 мм рт. ст. Степень ночного снижения САД достаточная, ДАД избыточная. Величина утреннего подъема САД и ДАД в пределах нормы. Согласно методическим рекомендациям по АГ: 95-й перцентиль 140/89 мм рт. ст.

УЗДГ МАГ: Гемодинамически значимых препятствий кровотоку на экстракраниальном уровне не выявлено. Кровотоки по подключичным артериям магистрального типа. Кровотоки по позвоночным артериям антеградные, достаточные, ЛСК по МАГ в экстракраниальном сегменте в пределах возрастной нормы.

ЭхоКГ: КДРЛЖ – 5,2 см, КСР – 3,2 см, ПЖ – 2,3 см, АО – 3,0 см, Ао восх. – 3,1 см, ЛП – 3,0 см, МЖП – 0,9 см, ТЗСЛЖ – 0,8 см, ФВ – 67%, ПП – 5,0×3,8 см, ФУ – 37%, УО – 88 мл. Камеры сердца не увеличены. МК – створки тонкие, подвижные. МР(+), ТР(+), СДПЖ – 29 мм рт. ст.

УЗИ ОБП+ почек: Печень: правая доля – 105 мм, левая доля – 50 мм, эхогенность средняя. Желчный пузырь – 61×20 мм, деформирован в области тела S-образной формы, стенки – 3 мм. Поджелудочная железа: размеры в норме, однородной структуры, средней эхогенности. Почки размеры: правая – 105*47 мм, паренхима – 14 мм, левая – 108*44 мм, паренхима – 12 мм, в норме, топка обычная, структурные. КМД сохранена. Отток мочи не нарушен. Надпочечники четко не визуализируются. Мочевой пузырь не наполнен.

Дуплексное сканирование сосудов почек: Кровоток магистральный, данных за функционально значимый стеноз почечных артерий не выявлено.

КТ надпочечников: Заключение: КТ данных за наличие патологических изменений надпочечников не получено.

ОАК: СОЭ – 4 мм/ч, Эр – $5,11 \times 10^{12}$ /л, Нв – 156 г/л, Л – $6,5 \times 10^9$ /л, Тр – 217×10^9 г/л., С – 44, Э – 5, М – 3, Л – 48.

ОАМ: уд. вес – 1020, белок – отр, с/ж, прозр, кис – 5,0.

Биохим. ан-з кр.: глюкоза – 4,98 ммоль/л, билирубин – 10,6 ммоль/л,

Холестерин – 3,27 ммоль/л, К – 4,46, Na – 147 ммоль/л, СРБ отр, общ белок – 78,1, Альб – 50,45, креатинин – 57, мочевины – 4,43 ммоль/л, АСТ – 14,8, АЛТ – 10,5 Е/л, РФ – отр., холестерин – 3,75 ммоль/л, ЛПНП+ЛПОНП – 1,2, 25(ОН)D – 10,3 нг/мл.

Проба Реберга: клубочковая фильтрация – 216,7 мл/мин, канальцевая реабсорбция – 99%, креатинин крови – 0,6 мг%, количество мочи за 1 час – 70 мл, креатинин мочи – 112 мг%.

Офтальмолог: 1,0/1,0 ДЗН бледноватой окраски, границы четкие, сосуды 2–3, артерии умеренно сужены, вены напряжены, полнокровны. ОИ без патологии.

Эндокринолог: Феохромоцитома? КТ надпочечников.

МТ ЭКГ: синусовый ритм ЧСС ср. 86 в мин. (46–167), синусовая аритмия. Эктопическая активность представлена одиночными предсердными экстрасистолами, редкими одиночными желудочковыми экстрасистолами, ST T – без значительной динамики.

Рекомендации: наблюдение кардиолога, невролога, эндокринолога. Контроль ЭКГ, АД, ЭХОКГ, гастроэнтеролога. Режим дня и питания. Глицин 0,1 по 1 таб. 3 раза в день 1 мес. Витамин D 2000 МЕ в сутки в течение 3 мес.

Освобождение от основной группы физкультуры, соревнований, сдачи нормативов, сельхоз работ.

Результаты СМАД и 25(ОН)D через 3 месяца после лечения:

1 – СМАД: среднесуточное АД – 143/89 мм рт. ст. с ИВ САД – 58%, ИВ ДАД – 26%. Среднедневное АД – 149/93 мм рт. ст. Средноночное АД – 125/74 мм рт. ст. Мах САД – 171 мм рт. ст., ДАД – 118 мм рт. ст. Миним. САД – 113 мм рт. ст., ДАД – 66 мм рт. ст. Степень ночного снижения САД достаточная, ДАД – избыточная. Величина утреннего подъема САД и ДАД – в пределах нормы. Согласно методическим рекомендациям по АГ: 95-й перцентиль – 140/89 мм рт. ст. 2–25(ОН)D – 36,20 нг/мл.

С учетом имеющихся данных была проведена оценка эффективности применения препарата витамина D на уровень АД и 25(ОН)D у детей с первичной АГ 1 степени с низким риском. Полученные данные представлены в таблице 36.

Таблица 36 – Динамика уровней АД на фоне 3- месячной терапии препаратом холекальциферол у обследованных Арсен А. и Егор И.

Параметры АД (мм рт. ст.)	Арсен А., 16 лет			Егор И., 16 лет		
	до лечения	после лечения	p_v	до лечения	после лечения	p_v
ИМТ кг/м ²	27,5	24,7	0,07	21,7	21,6	0,97
25(ОН)D нг/мл	8,5	32,0	<0,001	10,3	36,2	<0,001
САД мм рт. ст.	136	129	<0,01	143	142	0,95
ДАД мм рт. ст.	70	70	0,98	89	88	0,95

Примечание: прочерк означает отсутствие статистически значимых различий; p_v – статистическая значимость различий между группами по критерию Вилкоксона.

Представленные клинические примеры являются иллюстрацией к необходимости коррекции статуса витамина D у пациентов с АГ и повышенным ИМТ и/или ожирением.

По результатам нашего исследования был разработан лечебно-диагностический алгоритм назначения препарата холекальциферол детям подросткового возраста с АГ, представленный на рисунке 18 и 19.

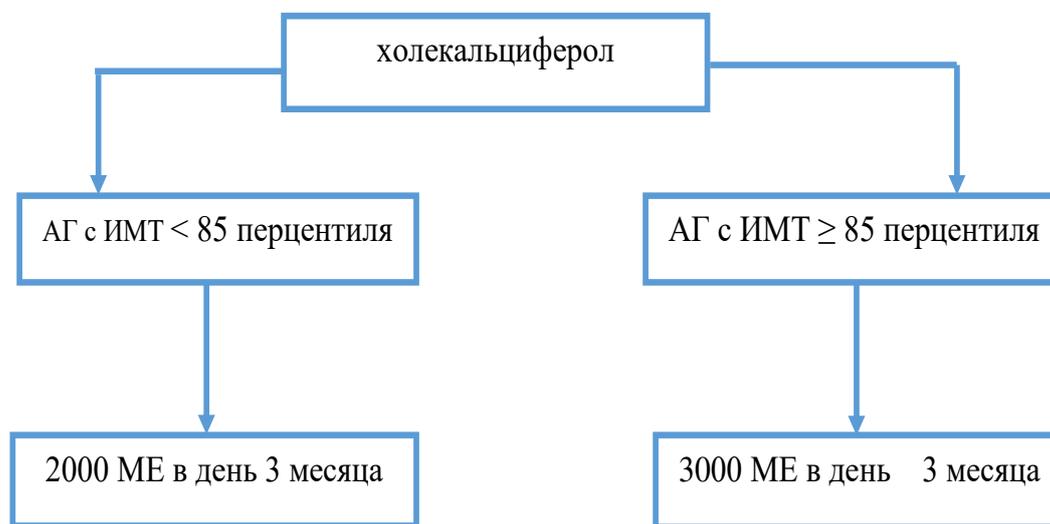


Рисунок 18 – Алгоритм использования холекальциферола детям подросткового возраста с АГ в зависимости от ИМТ

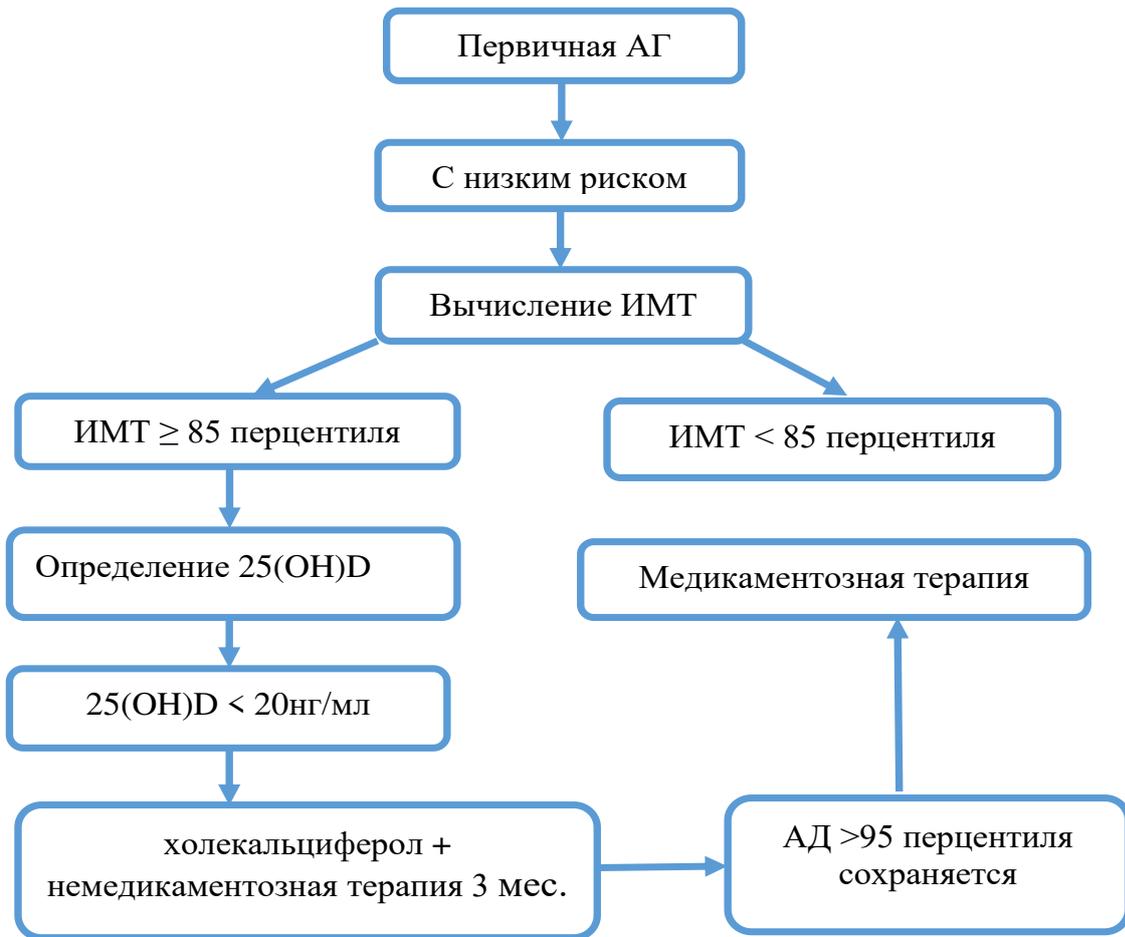


Рисунок 19 – Лечебно-диагностический алгоритм терапии холекальциферолом детей подросткового возраста с повышенным ИМТ и АГ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В литературе имеются многочисленные данные о распространенности артериальной гипертензии (АГ) у детей подросткового возраста. В последние годы АГ была признана важной проблемой здоровья в педиатрии. Это связано с тем, что она приводит к серьезным ранним повреждениям органов-мишеней в детском возрасте и часто в дальнейшем переходит в ГБ у взрослых. АГ имеет большое значение для улучшения ситуации в здравоохранении, поскольку является самым важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [141, 225, 237]. Количество детей с артериальной гипертензией неуклонно возрастает, особенно после обновления Рекомендаций по клиническому руководству для скрининга высокого кровяного давления у детей и подростков (CPG) в 2017 году и в связи с увеличением количества лиц, страдающих ожирением [227].

АГ – полиэтиологическое заболевание. Результаты исследований, обращают внимание на необходимость учета всех факторов риска возникновения АГ в детском и подростковом возрасте. Особое значение среди факторов повышенного риска возникновения АГ имеют генетические аспекты, хронический стресс, гиподинамия, избыточная масса тела, вредные привычки, некоторые биохимические параметры, которые являются индикаторами ранних метаболических нарушений при этой патологии [25, 130]. По современным данным, недостаточность витамина D и/или его дефицит играет важную роль как пусковой механизм развития различных заболеваний, в том числе артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и других [146].

Согласно проведенным исследованиям, целью которых являлась оценка связи между 25(ОН)D и риском развития АГ у детей, из 12 случаев в 10 была обнаружена обратная связь между 25(ОН)D и систолическим артериальным давлением [243]. Метаанализ большого числа когортных исследований, проведенный в Соединенных Штатах, показал, что повышение концентрации витамина D

в сыворотке крови на 10 нг/мл ведет к снижению риска АГ на 12%. Люди с самым высоким уровнем витамина D имели в 30% более низкий риск развития гипертонии по сравнению с людьми с низкими уровнями витамина D [173].

Витамин D играет важную роль в регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая имеет важное значение в регуляции АД [169, 189]. Tomaschitz A. и соавторы впервые показали, что более низкие уровни как 25(ОН)D, так и 1,25(ОН)₂D независимо связаны с повышенным уровнем циркулирующей PАС [169].

Дети в возрасте 1–18 лет более подвержены риску развития дефицита витамина D. Существуют потенциальные факторы, отрицательно влияющие на экзогенное поступление и эндогенное образование витамина D в организме, а также играющие роль в повышении риска метаболического синдрома у данной группы пациентов: широкое использование телекоммуникационных технологий; малоподвижность и малое пребывание на солнце; низкий уровень потребления молока и высокий уровень потребления газированных напитков [79, 204, 211, 263]. Для эффективной борьбы с АГ необходимы новые знания об основных звеньях патогенеза заболевания, что позволит с большим успехом проводить патогенетически обоснованную терапию и профилактические мероприятия.

В Национальной программе Российской Федерации 2018 года по недостаточности витамина D у детей и подростков окончательных сведений о дозировках препарата витамина D и продолжительности его приема детьми с АГ в настоящее время еще нет [36].

Вышеизложенное побудило начать исследования по изучению взаимосвязи между артериальной гипертензией у детей подросткового возраста и обеспеченностью витамином D.

Цель и задачи

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(OH)D с ИМТ, уровнем активного ренина и со степенью АГ у детей подросткового возраста с первичной артериальной гипертензией.
3. Выявить наиболее значимые факторы, влияющие 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.

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

Объектом исследования явились 110 детей подросткового возраста – жители 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]). Дети были разделены на 2 группы: основную и группу сравнения. Основную группу составили 87 подростков с первичной АГ, которые были разделены в дальнейшем на 2 подгруппы в зависимости от ИМТ. В I подгруппу были включены дети, имеющие артериальную гипертензию и избыточную массу тела и/или ожирение; во II – дети с нормальной массой тела и артериальной гипертензией. Группу сравнения составили 23 подростка с феноменом «гипертонии белого халата».

Пациенты с симптоматической артериальной гипертензией, имеющие острые интеркуррентные заболевания в течение последнего месяца перед

исследованием, с наличием патологии желудочно-кишечного тракта с синдромом мальабсорбции и нарушением печеночной и почечной функций, проводившие прием препаратов, влияющих на уровень 25(OH)D и АД, исключались из нашего исследования.

Полученные результаты были обработаны на персональном компьютере методами математической статистики с помощью пакета программ Microsoft Excel 2016 и STATISTICA version 10 (statsoft), адаптированных к целям и задачам нашего работы.

В ходе работы были изучены клиничко-анамнестические, клиничко-функциональные и лабораторные данные у детей подросткового возраста с первичной АГ. Таким образом, показатели физического развития у детей основной группы и группы сравнения по возрасту и росту не имели статически значимых различий. Дети в I подгруппе имели статистически значимо более высокие значения веса, ИМТ, SDS ИМТ, по сравнению со II подгруппой и группой сравнения ($p=0,001$).

Несмотря на многообразие, ведущими жалобами у обследованных подростков в обеих группах были: головная боль, носовые кровотечения, нарушения сна и другие. Головная боль у детей с повышенным ИМТ встречалась в 90,3% случаев, а у детей с нормальным ИМТ – в 80%. В I подгруппе чаще встречались носовые кровотечения у 16,1% обследуемых, нарушения сна – у 6,5%, во II – у 12 и у 3,6% соответственно. Однако нами замечено, что у детей с нормальным ИМТ чаще наблюдались сердцебиение – у 26,7% и головокружение – у 32,1%, по сравнению с детьми с повышенным ИМТ – у 19,3 и 12,9% соответственно.

Ранее проведенное исследование I. Tonhajzerova и соавторов в 2008 г. показало, что у детей с повышенным ИМТ, по сравнению с детьми с нормальным ИМТ, происходит дисфункция вегетативной нервной системы, что является самым ранним признаком сердечно-сосудистой дисрегуляции, которая проявляется в виде снижения вариабельности сердечного ритма (BCP) [98].

Среди факторов повышенного риска возникновения АГ особое внимание обращено на наследственную предрасположенность. Наследственность и анамнез жизни детей основной группы показал, что у большинства из них имело место

сочетание нескольких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, которые чаще встречались у подростков I подгруппы – в 54,8%, чем у II – 39,2%.

Отягощенная наследственность по ожирению и сахарному диабету чаще отмечались в I подгруппе – 48,4 и 19,4%, что было статистически значимо по сравнению с подростками II подгруппы – 10,7%, 5,3% ($p=0,0001$, $p=0,04$).

Наличие такого социально-гигиенического фактора риска, как гиподинамия среди подростков с первичной АГ достоверно чаще встречалось у детей I подгруппы – 64,5%, чем во II подгруппе – 25,0%.

Таким образом, подростков с артериальной гипертензией и избыточной массой тела или ожирением характеризует наличие нескольких факторов риска: отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, ожирение и гиподинамия.

Анализ данных ЭхоКГ показал, что значения КДР и КСР достоверно увеличивались в I подгруппе до 4,9 см [4,7; 5,2] и 3,0 см [2,8; 3,30], ($p=0,001$) по сравнению со II подгруппой и группой сравнения – 4,6 см [4,45; 4,85], 28,0 см [2,6; 3,0], 4,55 см [4,3; 4,8], 27,0 см [2,4; 2,9]. Показатели МЖП, ТЗС ЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ и ОТС были выше в I подгруппе по сравнению со II подгруппой и группой сравнения, ($p=0,001$). Гипертрофия левого желудочка сердца выступает как основное проявление структурно-геометрических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), является биомаркером повреждения органов-мишеней у лиц с гипертонической болезнью и связана с повышенной смертностью [225]. В I подгруппе детей отмечалась тенденция к увеличению массы миокарда ЛЖ. Во II подгруппе у 74,3% ИММЛЖ находился в пределах от 50 до 90 перцентиля; у 25,7% – от 90 до 95 перцентиля. В I подгруппе у 34,8% детей ИММЛЖ находился в пределах от 95 до 99 перцентиля, у 6,6% – выше 99 перцентиля, что говорит о наличии гипертрофии миокарда ЛЖ у детей с повышенным ИМТ и АГ, что согласуется с данными литературы [39, 40].

При проведении сравнительного анализа данных ЭКГ у детей выявлено, что функциональные нарушения чаще встречались во II подгруппе – у 35,7%, чем в I подгруппе и группе сравнения – у 22,6 и 26,1% соответственно. Нарушение

процессов реполяризации миокарда ЛЖ отмечалась только у 5,35% детей II подгруппы. У 4 детей как в I, так и во II подгруппах установлены признаки гипертрофии миокарда левого желудочка.

Анализ суточного ритма систолического АД (САД) за сутки, день и ночь у детей показал, что во все временные промежутки суток средние показатели как у детей как в I подгруппе, так и во II группе были статически значимо выше относительно группы сравнения ($p=0,001$). Также статически значимая разница была получена у обследованных детей в I подгруппе по сравнению со II подгруппой ($p=0,001$). При сравнении показателей ДАД за сутки, день и ночь статически значимые цифры были выше среди детей I подгруппы ($p=0,01$) относительно группы сравнения. Статически значимой разницы между показателями ДАД-сутки, ДАД_{дн} и ДАД_{макс} у детей как I подгруппы, так и II подгруппы нами не получено, но, тем не менее, отмечено тенденция более высоких показателей ДАД среди детей I подгруппы.

Показатели пульсового АД (ПАД) за сутки и день в обеих группах были повышены по сравнению с группой сравнения ($p=0,01$). ПАД в ночное время было статически значимо выше среди детей I подгруппы по сравнению с детьми II подгруппы и группы сравнения ($p=0,01$). В группе сравнения показатель ПАД был в пределах нормы. В соответствии с данными литературы, повышенное ПАД является независимым фактором риска неблагоприятного долгосрочного прогноза относительно смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, особенно от ИБС [27, 86, 145].

ИБ САД на протяжении суток у детей I подгруппы показала статически значимое увеличение, по сравнению с аналогичным значением у пациентов во II подгруппе – 67,0% [60,0; 73,0], 62,0% [55,0; 66,0] соответственно ($p=0,05$).

При сравнении показателей вариабельности АД у подростков отмечена нехватка ночного снижения САД (нон-дипер), которая характеризуется ригидным ритмом АД больше у подростков I подгруппы – у 7 (33,4%) детей, чем у детей II подгруппы. – у 18 (27,3%) и у 5 (21,8%) детей группы сравнения. «Овер-диппер» наблюдался у 1 (4,7%) детей I подгруппы и у 3 (4,6%) II подгруппы. Недостаточное

снижение АД ночью является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно литературным данным, у пациентов со значительным уменьшением АД в ночное время развивается существенный риск гипоперфузионных сердечных и сосудистых осложнений [27].

Анализ показателей суточного профиля ДАД дает несколько иную картину и проявляется более частой регистрацией патологических паттернов организации суточного биоритма АД, в частности – в виде избыточного снижения ДАД во время ночного сна: «Over-dippers» – у 9 (42,9%) детей I подгруппы, у детей II подгруппы – у 31 ребенка (46,1%) и у 13 детей (56,5%) группы сравнения. Снижение АД ночью является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно литературным данным, у пациентов со значительным уменьшением АД в ночное время развивается существенный риск гипоперфузионных сердечных и сосудистых осложнений [27].

Анализ концентрации 25(OH)D в сыворотке крови у детей подросткового возраста с АГ показал, что низкий уровень витамина D имели 95,4% обследованных подростков: у 12,6% имелся дефицит и у 82,8% – недостаток витамина D. Оценка уровня 25(OH)D у детей подросткового возраста показала статистически значимое увеличение данного показателя в группе сравнения – 23,3 нг/мл [20,8; 26,0] ($p=0,001$) по сравнению с пациентами с первичной артериальной гипертензией.

При изучении взаимосвязи между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и временем года выявлено статистически значимое увеличение данного показателя в июле, который составил 27,0 нг/мл [24,0; 29,0], ($p=0,001$), а в феврале – 11,8 нг/мл [9,4; 14,8].

Оценка содержания 25(OH)D в сыворотке крови обследуемых детей в зависимости от ИМТ выявила статистически значимое уменьшение данного показателя в I подгруппе детей с избыточной массой тела и ожирением – 14,99 нг/мл [10,8; 19,5], ($p=0,01$), по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ. Корреляционный анализ взаимосвязи между уровнем 25(OH)D и ИМТ у обследованных детей выявил, что имелась статистически значимая отрицательная корреляционная связь между ИМТ и уровнем 25(OH)D ($r=-0,31$, $p=0,001$).

Полагают, что возраст и пол обследованных могут оказывать влияние на уровень обеспеченности витамином D [64, 70, 162]. Анализ показателя уровня 25(ОН)D у детей в зависимости от возраста выявил, что данный показатель выше у детей в возрасте от 15 до 17 лет – 17,6 нг/мл [15,5; 22,3], ($p=0,05$), по сравнению с детьми в возрасте до 14 лет. Проведенный сравнительный анализ показателя уровня 25(ОН)D в зависимости от пола выявил статистически значимое увеличение данного показателя у девочек – 22,0 нг/мл [15,0; 26,5], ($p=0,05$), по сравнению с мальчиками.

Анализ данных по концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови у детей подросткового возраста с АГ в зависимости от степени тяжести АГ выявил статистически значимое уменьшение данного показателя у детей с АГ 2 степени – 14,60 нг/мл [11,5; 22,5], ($p<0,01$), по сравнению с детьми АГ 1 степени.

Таким образом, существуют потенциальные факторы, отрицательно влияющие на экзогенное поступление и эндогенное образование витамина D в человеческом организме. Для оценки взаимосвязи уровня 25(ОН)D с этими факторами мы использовали метод многофакторного линейного регрессионного анализа. Результаты выполненного многофакторного анализа продемонстрировали, что на уровень обеспеченностей 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%)

Оценка показателей ОХС у детей подросткового возраста в зависимости от уровня 25(ОН)D выявила статистически значимое уменьшение данного показателя в группе с нормальным уровнем 25(ОН)D – 3,8 ммоль/л [3,6; 4,0], ($p=0,05$), по сравнению с пациентами с дефицитом витамина D. Анализ уровня ОХС у детей подросткового возраста в зависимости от ИМТ выявил статистически значимое увеличение данного показателя в I подгруппе у детей с избыточной массой тела и ожирением – 4,5 ммоль/л [3,7; 5,1], ($p=0,01$), по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ. Полученные в ходе исследования результаты совпадают с данными Soinen S. и соавторов (2018) в Финляндии, где дети с высоким уровнем

25(ОН)D имели более низкий уровень общего холестерина и липопротеина низкой плотности (ЛПНП) в плазме, чем дети с низким уровнем 25(ОН)D [230].

Анализ содержания глюкозы у детей подросткового возраста в зависимости от уровня 25(ОН)D показал статистически значимое увеличение данного показателя в группе детей с дефицитом витамина D – 5,2 ммоль/л [4,7; 5,3], ($p=0,01$), по сравнению с пациентами с нормальным уровнем витамина D. При изучении взаимосвязи между уровнем глюкозы в сыворотке крови в зависимости от ИМТ было выявлено статистически значимое уменьшение данного показателя во II подгруппе детей с нормальным ИМТ – 5,00 ммоль/л [4,6; 5,3], ($p=0,025$), по сравнению с пациентами I подгруппы с избыточной массой тела и ожирением.

Ранее проведенные работы показали наличие связи между низким уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови среди детей с повышенным ИМТ и отдельными компонентами метаболического синдрома, что послужило фундаментом оценки роли дефицита витамина D в развитии МС в целом [74, 187, 188]. Достоверных различий в содержании ОХС и глюкозы у детей с недостаточностью или дефицитом 25(ОН)D, по сравнению с пациентами с нормальным уровнем витамина D ($p=0,05$). Однако корреляционный анализ не показал наличия тесных отрицательных связей между уровнем 25(ОН)D, ОХС и глюкозы.

Таким образом, полученные в ходе исследования результаты и данные литературы подтверждают, что низкий уровень обеспеченности 25(ОН)D у детей является фактором риска развития метаболических нарушений.

Были изучены особенности изменений показателей активного ренина в сыворотке крови у детей подросткового возраста с различными уровнями 25(ОН)D. Выявлено статистически значимое увеличение уровня активного ренина в сыворотке крови у детей с дефицитом витамина D – 101,0 нг/мл [61,0; 141,0], ($p=0,003$). Анализ уровня активного ренина у детей подросткового возраста в зависимости от ИМТ выявил статистически значимое увеличение данного показателя в I подгруппе детей с избыточной массой тела и ожирением – 65,5 нг/мл [38,6; 88,5], ($p=0,008$), по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ. Изучение взаимосвязи между уровнем ренина и степенью тяжести АГ выявило, что у детей с АГ 1

степени средний уровень ренина в плазме не отличался от данных показателей у детей с АГ 2 степени.

Корреляционный анализ взаимосвязи между активным ренином, уровнем 25(ОН)D и ИМТ у обследованных детей выявил статически значимую отрицательную корреляционную связь между уровнем активного ренина и 25(ОН)D, а также положительную корреляционную связь с ИМТ ($r=-0,31$, $p=0,001$, $r=0,34$, $p=0,0009$ соответственно).

Установленное повышение концентрации ренина у лиц с низким уровнем 25(ОН)D и повышенным ИМТ согласуется с данными литературы и свидетельствует о том, что низкий уровень обеспеченности витамином D и повышение ИМТ у детей подросткового возраста является фактором риска повышения уровня ренина [132, 158, 214].

С целью коррекции недостаточности и/или дефицита витамина и оценки его эффективности на уровень АД у детей подросткового возраста с АГ нами применен витамин D (холекальциферол) в виде водного раствора. В течение 3-х месяцев получали витамин D 14 подростков из II подгруппы с нормальным ИМТ в дозе 2000 МЕ/сут. и 9 детей с повышенным ИМТ из I подгруппы в дозе 3000 МЕ/сут. в сочетании с немедикаментозными методами лечения. Было выявлено статистически значимое увеличение показателя 25(ОН)D как у детей с избыточной массой тела и ожирением, так и с нормальным ИМТ – с 15,1 нг/мл [12,5; 19,5] до 34,8 нг/мл [34,3; 35,7], ($p=0,008$) и с 12,4 нг/мл [10,2; 15,6] до 39,3 нг/мл [38,0; 42,6], ($p=0,001$) соответственно. Также достигнуто статистически значимое снижение уровня систолического артериального давления у детей с избыточной массой тела с 140 мм рт. ст. [138,0;142,0] до 135 мм рт. ст. [133,0;137,0], ($p=0,01$), по сравнению с детьми с нормальным ИМТ.

Полученные нами в ходе работы результаты о необходимости коррекции статуса витамина D у детей с АГ подтверждаются исследованиями Pascal Bauer и соавторов (2019), который показал наличие связи между низким уровнем содержания витамина D и АГ и подтвердил необходимость использования препаратов

витамина D как отдельно, так и в сочетании с антигипертоническими препаратами для лечения артериальной гипертензии другие [128, 247].

Таким образом, представленные в диссертационном исследовании результаты указывают на наличие нарушения статуса витамина D у детей подросткового возраста с АГ, более выраженное в сочетании с повышенным ИМТ. Полученные данные диктуют необходимость коррекции уровня витамина D в предлагаемых дозировках: подросткам с АГ и нормальным ИМТ – 2000 МЕ в сутки; с АГ и повышенным ИМТ или ожирением – 3000 МЕ в сутки в течение трех месяцев.

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(ОН)D ($r=-0,31$, $p=0,001$).

4. Уровень 25(ОН)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(ОН)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 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 (BsmI, ApaI, TaqI и FokI) с маркерами метаболического синдрома у подростков. Значимым звеном дальнейшей работы является анализ отдаленных результатов в профилактике формирования кардио-метаболического синдрома у лиц подросткового возраста с АГ и повышенным ИМТ.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АО	– аорта
ВНОК	– Всероссийское научное общество кардиологов
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГБ	– гипертоническая болезнь
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ИБ	– индекс времени
ИММЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	– индекс массы тела
КДР	– конечный диастолический размер левого желудочка
КСР	– конечный систолический размер левого желудочка
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– холестерин липопротеидов низкой плотности
МЕ	– международная единица
МЖП	– межжелудочковая перегородка
ММЛЖ	– масса миокарда левого желудочка
ОТС	– относительная толщина стенки
ПАД	– пульсовое артериальное давление
ПЖ	– правый желудочек
ПТГ	– паратиреоидный гормон
РАС	– ренин-ангиотензивная система
САД	– систолическое артериальное давление
СИ	– суточный индекс
СМАД	– суточное мониторирование артериального давления

СО	– стандартное отклонение
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТЗС ЛЖ	– толщина задней стенки левого желудочка
ФВ	– фракция выброса
ФР	– факторы риска
ХС	– общий холестерин
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭХОКГ	– эхокардиография
TLR	– Толл-подобные рецепторы
VDR	– рецептор витамина D
25(OH)D	– 25-гидроксивитамин D (кальцидиол)
1,25(OH) ₂ D	– 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артериальная гипертензия у детей. Клинические рекомендации / Ассоциация детских кардиологов России; Союз педиатров России. – М., 2016. Режим доступа: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/arterialnaya-gipertenziya_u_detej_13864/
2. Асташкин, Е.И. Новые данные о функционировании ренин-ангиотензиновой системы: роль внутриклеточной (интракринной) системы / Е.И. Асташкин, М.Г. Глезер // Проблемы женского здоровья. – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 47–54.
3. Белоконь, Н.А. Болезни сердца и сосудов у детей: руководство для врачей: в 2-х т. / Н.А. Белоконь, М.Б. Кубергер. – М.: Медицина, 1987. – Т. 1. – 448 с.
4. Беляева, Л.М. Артериальная гипертензия у детей и подростков / Л.М. Беляева, С.М. Король. – Минск, 2005. – 130 с.
5. Бикбов, Б.Т. Выживаемость и факторы риска неблагоприятных исходов на программном гемодиализе / Б.Т. Бикбов // Нефрология и диализ. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 280–297.
6. Блинова, А.В. Функциональное состояние миокарда левого желудочка и его геометрическая модель у подростков с артериальной гипертензией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Блинова Анна Владимировна. – Архангельск, 2006. – 22 с.
7. Борисенко, Е.П. Обеспеченность витамином D детского и взрослого населения Амурской области / Е.П. Борисенко, Е.Б. Романцова, А.Ф. Бабцева // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. – Т. 60, № 57. – С. 61.
8. Борков, Н.Н. Особенности артериальной гипертензии у больных гипоталамическим синдромом пубертатного периода / Н.Н. Борков, Н.В. Жданкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 79.
9. Брызгунов, И.П. Симптоматические артериальные гипертензии в практике педиатра / И.П. Брызгунов. – М., 2003. – 112 с.

10. Бунина, Ю. Факторы риска развития первичной артериальной гипертензии у детей и подростков / У. Бунина, Н. Миилова, У. Ровда // Доктор. – 2010. – № 1. – С. 40–43.
11. Васюкова, О.В. Проект Международного консенсуса по ожирению у детей / О.В. Васюкова // Эндокринологический вестник. – 2006. – Т. 11, № 1. – С. 8–9.
12. Вахлова, И.В. Обеспеченность витамином D и эффективность его профилактического назначения у детей раннего возраста / И.В. Вахлова, Н.А. Зюзева // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 200-208.
13. Вейн, А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение / А.М. Вейн. – М.: МИА, 2003. – 752 с.
14. Витамин D и его биологическая роль в организме. Сообщение 2. Некальциемические эффекты витамина D / С.В. Долбня, В.А. Курьянинова, Л.М. Абрамская [и др.] // Вестник молодого ученого. – 2015. – № 4. – С. 24-33.
15. Второй пересмотр рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 3. – С. 105–120.
16. Гнусаев, С.Ф. Нейроциркуляторная нестабильность при ожирении у детей и способ их коррекции / С.Ф. Гнусаев, О.А. Дианов, Б.Н. Яковлев // Бюллетень Санкт-Петербургской ассоциации врачей-терапевтов. – 2005. – Т. 2, № 2. – С. 32–33.
17. Григорьев, К.И. Артериальная гипертензия у детей и подростков: практикум для медицинского работника / К.И. Григорьев, Е.Л. Поважная, А.Л. Соловьева // Медицинская сестра. – 2007. – № 5. – С. 26–29.
18. Громова О.А. Витамин D – смена парадигмы / О.А. Громова, И.Ю. Торшин; под ред. акад. РАН Е.И. Гусева, проф. И.Н. Захаровой. – М.: Торус Пресс, 2015. – С. 449-453.

19. Дедов, И.И. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 456 с.
20. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика: клинические рекомендации. – М., 2015. – 75 с.
21. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Российские рекомендации (второй пересмотр) / А.А. Александров, О.А. Кисляк, И.В. Леонтьева, В.Б. Розинов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 4, № 1. – С.1–32.
22. Захарова, И.Н. Известные и неизвестные факты о витамине D / И.Н. Захарова, С.В. Яблочкова, Ю.А. Дмитриева // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 26–31.
23. Кисляк, О.А. Артериальная гипертензия в подростковом возрасте / О.А. Кисляк. – М.: Миклош, 2007. – 296 с.
24. Климов, А.Н. Холестерин в патогенезе атеросклероза: роль «плохого» и «хорошего» холестерина / А.Н. Климов // Медицинский академический журнал. – 2007. – Т. 7, № 1. – С. 4–11.
25. Кобалава, Ж.Д. Секреты артериальной гипертензии: ответы на ваши вопросы / Ж.Д. Кобалава, К.М. Гудков. – М., 2004. – 244 с.
26. Леонтьева, И.В. Артериальная гипертензия у детей и подростков / И.В. Леонтьева, А.А. Александров, В.Б. Розинов. – М.: Викас-принт, 2010. – 254 с.
27. Маколкин, В.И. Возможности суточного мониторирования артериального давления в дифференциальной диагностике нейроциркуляторной дистонии и гипертонической болезни / В.И. Маколкин, В.И. Подзолков, М.Ю. Гиляров // Кардиология. – 1997. – № 6. – С. 24–29.
28. Мальцев, С.В. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций / С.В. Мальцев, Г.Ш. Мансурова // Практическая медицина. – 2014. – № 9. – С.12–18.
29. Мальцев, С.В. Оценка обеспеченности витамином D детей разных возрастных групп в зимний период / С.В. Мальцев, А.М. Закирова, Г.Ш. Мансурова

// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 2. – С. 99–103.

30. Морено, И.Г. Вегето-соматические и метаболические аспекты первичной артериальной гипертензии у детей и подростков: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Морено Илья Геннадьевич. – Москва, 2004. – 28 с.

31. Мутафьян, О.А. Артериальная гипертензия и гипотензия у детей и подростков / О.А. Мутафьян. – СПб., 2002. – 144 с.

32. Национальная программа недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы и коррекции / Союз педиатров России. – М., 2018.

33. Недостаточность витамина D и коморбидные состояния у детей 7-16 лет: интеллектуальный анализ данных / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, И.Н. Захарова [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2017. – № 4. – С. 58–67.

34. Новиков, П.В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей / П.В. Новиков. – М.: Триада-Х, 2006. – С. 24-43.

35. Обеспеченность витамином D и коррекция его дефицита в различных возрастных группах населения Арктической зоны РФ / С.И. Малявская, Г.Н. Кострова, Е.В. Гольшева [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – № 5 (106). – С. 41–44.

36. Обеспеченность витамином D населения различных возрастных групп, проживающих в городе Архангельске / С.И. Малявская, Г.Н. Кострова, Е.В. Гольшева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14, № 6. – С. 681–685.

37. Ожирение у подростков / Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов, Л.А. Чернова, А.Ю. Бельгов. – СПб., 2003. – 216 с.

38. Ольбинская, Л.И. Особенности циркадных ритмов артериального давления у подростков / Л.И. Ольбинская, Т.Е. Морозова, Е.В. Ладонкина // Российский педиатрический журнал. – 2005. – № 2. – С. 39-43.

39. Особенности поражения органов-мишеней при первичной артериальной гипертензии у подростков / Н.М. Коренев, Л.Ф. Богмат, И.Д. Савво, Е.М. Носова // Сибирский медицинский журнал. – 2005. – Т. 20, № 4. – С. 26–30.
40. Особенности ремоделирования миокарда левого желудочка у подростков с артериальной гипертензией в зависимости от изменения суточного профиля артериального давления / И.В. Плотникова, А.А. Соколов, И.А. Ковалев, И.В. Трушкина // Сибирский медицинский журнал. – 2005. – Т. 20, № 4. – С. 17–21.
41. Оценка обеспеченности витамином D детей и подростков / С.В. Мальцев, Э.М. Шакирова, Л.З. Сафина [и др.] // Педиатрия. – 2014. – Т. 93, № 5. – С. 32–38.
42. Плещева, А.В. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения / А.В. Плещева, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова // Ожирение и метаболизм. – 2012. – № 2. – С. 33–42.
43. Подхомутников, В.М. Значение повышенной массы тела в развитии артериальной гипертензии у коренных телеутов Кузбасса / В.М. Подхомутников, О.В. Овсянникова, А.В. Колбаско // Кардиология 2006: материалы VIII Всерос. Научно-образовательного форума. – М., 2006. – С. 112–114.
44. Поражение сердца и факторы риска перинатального периода при артериальной гипертензии у подростков / М.Я. Ледяев, И.Н. Бурзак, Т.А. Гниломедова, Ю.А. Мусатова // Сибирский медицинский журнал. – 2005. – Т. 20, № 4. – С. 30–34.
45. Пульсовое давление как фактор риска поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией / А.А. Дзизинский, К.В. Протасов, Д.А. Синкевич [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 7. – С. 27–30.
46. Реброва, О.В. Статистический анализ медицинских данных с помощью пакета программ «Статистика» / О.В. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 380 с.

47. Результаты многоцентрового исследования «родничок» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России / И.Н. Захарова, С.В. Мальцев, Т.Э. Боровик [и др.] // Педиатрия. – 2015. – Т. 94, № 1. – С. 62-67.

48. Рекомендации ВНОК и Ассоциации детских кардиологов России по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков. – М., 2004.

49. Справочник педиатра по детской эндокринологии : метод. пособие / В.А. Петеркова, А.В. Витебская, Н.А. Геппе [и др.]. – М.: Верди, 2016. – 140 с.

50. Старцева, А.И. Факторы риска атеросклероза / А.И. Старцева, М.Ю. Щербакова, Т.В. Погода // Педиатрия. – 2005. – № 3. – С. 93–95.

51. Уровень паратгормона и его взаимосвязь с обеспеченностью витамином D в раннем детском возрасте / И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, А.Н. Касьянова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 3.

52. Шварц, Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция / Г.Я. Шварц // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 7. – С. 477–486.

53. Эпидемиологические предпосылки контроля нарушений углеводного обмена / Г.И. Симонова, С.В. Мустафина, Е.А. Печенкина [и др.] // Болезни сердца и сосудов. – 2009. – № 2. – С. 18–23.

54. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Лекции для адъюнктов и аспирантов / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – СПб.: ВМедА, 2002. – 266 с.

55. 1,25 dihydroxyvitamin d amplifies type a natriuretic peptide receptor expression and activity in target cells / S. Chen, X.P. Ni, M.H. Humphreys, D.G. Gardner // J. Am. Soc. Nephrol. – 2005. – № 16. – P. 329-39.

56. 2017 ACC /AHA /AAPA/ ABC/ ACPM/ AGS/APhA/ ASH/ ASPC/NMA/ PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines /

P.K. Whelton, R.M. Carey, W.S. Aronow [et al.] // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 71. – P. 1269-1324.

57. 25(OH)D2 half-life is shorter than 25(OH)D3 half-life and is influenced by DBP concentration and genotype / K.S. Jones, S. Assar, D. Harnpanich [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99. – P. 3373-3381.

58. 25-Hydroxyvitamin D is associated with plasma renin activity and the pressor response to dietary sodium intake in Caucasians / A. Vaidya, J.P. Forman, P.N. Hopkins [et al.] // *JRAAS*. – 2011. – Vol. 12, № 3. – P. 311–319.

59. A 12-week double-blind randomised clinical trial of vitamin D3 supplementation on body fat mass in healthy overweight and obese women / A. Salehpour, F. Hosseinpanah, F. Shidfar[et al.] // *Nutr. J.* – 2012. – Vol. 11 – P. 78.

60. A double-blind, dose-response study of the efficacy and safety of olmesartan medoxomil in children and adolescents with hypertension / L. Hazan, O.A. Hernandez Rodriguez, A.E. Bhorat [et al.] // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 55. – P. 1323–1330.

61. A meta-analysis of the relationship between vitamin D deficiency and obesity / Y. Yao, L. Zhu, L. He [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – № 8. – P. 14977–84.

62. Adolescents with severe obesity: outcomes of participation in an intensive obesity management programme / P. Luca, E. Dettmer, M. Khoury [et al.] // *Pediatr. Obes.* – 2015. – Vol. 10. – P. 275–282.

63. Age and gender differences in the prevalence and correlates of vitamin D deficiency / A.M. AlQuaiz, A. Kazi, M. Fouda, N. Alyousefi // *Arch. Osteoporos.* – 2018. – Vol. 13, № 1. – P. 49. doi: 10.1007/s11657-018-0461-5.

64. Al Asoom, L. The association of adiposity indices and plasma vitamin D in young females in Saudi Arabia / L. Al Asoom // *Int. J. Endocrinol. Rev.* – 2016. – 2016. – P. 1–7.

65. Al-Shoumer, K.A. Is there a relationship between vitamin D with insulin resistance and diabetes mellitus? / K.A. Al-Shoumer, T.M. Al-Essa // *World J. Diabetes.* – 2015. – Vol. 6, № 8. – P. 1057–6.

66. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012 // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35, № 1. – P. 11–63.
67. Analogs of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) as novel inhibitors of renin biosynthesis / G. Qiao, J. Kong, M. Uskokovic, Y.C. Li // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2005. – Vol. 96, № 1. – P. 59–66.
68. Analysis of vitamin D status at two academic medical centers and a national reference laboratory: result patterns vary by age, gender, season, and patient location / J.R. Genzen, J.T. Gosselin, T.C. Wilson [et al.] // *BMC Endocr. Disord.* – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 52. doi:10.1186/1472-6823-13-52.
69. Anyaegbu, E.I. Hypertension in the teenager / E.I. Anyaegbu, V.R. Dharnidharka // *Pediatr. Clin. N. Am.* – 2014. – Vol. 61, № 1. – P. 131–51.
70. Armas, L.A. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans / L.A. Armas, B.W. Hollis, R.P. Heaney // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 5387–91.
71. Association between birth weight and blood pressure is robust, amplifies with age, and may be underestimated / A.A. Davies, G.D. Smith, M.T. May, Y. Ben-Shlomo // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 48. – P. 431.
72. Association between Serum 25-Hydroxy Vitamin D Levels and Blood Pressure among Adolescents in Two Resource-Limited Settings in Peru / K. Tomaino, K.M. Romero, C.L. Robinson [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 28, № 8. – P. 1017–1023.
73. Association between vitamin D level and cardiovascular risk in obese children and adolescents / M.E. Atabek, B.S. Eklioglu, N. Akyürek, H. Alp // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 27. – P. 661–666.
74. Association between vitamin D status and obesity in Bulgarian pre-pubertal children: A pilot study / B.T. Galunska, D.I. Gerova, S.V. Galcheva, V.M. Iotva // *Int. J. Res. Med. Sci.* – 2016. – № 4. – P. 361–368.
75. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men / E. Kristal-Bneh, P. Froom, G. Harari [et al.] // *Hypertension*. – 1997. – Vol. 30. – P. 1289–1294.

76. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease / G. Targher, L. Bertolini, L. Scala [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2007. – Vol. 17, № 7. – P. 517–524.
77. Associations of vitamin D intake with 25-Hydroxyvitamin D in overweight and racially/ethnically diverse US children / L.E. Au, G.T. Rogers, S.S. Harris [et al.] // *J. Acad. Nutr. Diet.* – 2013. – Vol. 113. – P. 1511–1516.
78. Auwerx, J. Relationship between 25-hydroxyvitamin D3, apolipoprotein A-I, and high density lipoprotein cholesterol / J. Auwerx, R. Bouillon, H. Kesteloot // *Atheroscler. Thromb.* – 1992. – Vol. 12. – P. 671–674.
79. Barton, D. Vitamin D / D. Barton. – 2008. Режим доступа: www.cancer-network.com/display/article. (Дата обращения: 6.12.2017)
80. Bassareo, P.P. Pediatric hypertension: An update on a burning problem / P.P. Bassareo, G. Mercurio // *World J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 6, № 5. – P. 253–9.
81. B-blocker/thiazide combination for treatment of hypertensive children: a randomized double-blind, placebo-controlled trial / J.M. Sorof, P. Cargo, J. Graepel [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2002. – Vol. 17. – P. 345–350.
82. Beigrezaei, S. Ameliorative impact of vitamin D on hypertension / S. Beigrezaei, H. Nasri // *J. Parathy. Dis.* – 2016. – Vol. 4, № 2. – P. 54–56.
83. Bhandari, S.K. 25-hydroxyvitamin D levels and hypertension rates / S.K. Bhandari // *J. Clin. Hypertens.* – 2011. – Vol. 13. – P. 170–7.
84. Bid, H.K. Vitamin-D receptor (VDR) gene (Fok-I, Taq-I and Apa-I) polymorphisms in healthy individuals from north Indian population / H.K. Bid, D.K. Mishra, R.D. Mittal // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2005. – Vol. 6, № 2. – P. 147–152.
85. Bikle, D.D. Nonclassic actions of vitamin D / D.D. Bikle // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, № 1. – P. 26–34.
86. Blacher, J. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients / J. Blacher, J.A. Staessen, X. Girerd // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160. – P. 1085–1089.

87. Blin, N. A general method for isolation of high molecular weight DNA from eukaryotes / N. Blin, D.W. Stafford // *Nucl. Acids. Res.* – 1976. – Vol. 3, № 9. – P. 2303–2308.
88. Blood pressure in early adolescence in the offspring of preeclamptic and normotensive pregnancies / B. Oglaend, M.R. Forman, P.R. Romundstad [et al.] // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27. – P. 2051.
89. Blood pressure percentiles in 22,051 German children and adolescents: the PEP family heart study / P. Schwandt, J.E. Scholze, T. Bertsch [et al.] // *Am. Hypertens.* – 2015. – Vol. 28, № 5. – P. 672–679.
90. Body mass index is a strong predictor of vitamin D deficiency in multiethnic obese children / S. Kannan, P. Visintainer, H.B. Ganguri [et al.] // *Obes. Res. Open J.* – 2016. – № 4. – P. 11–18.
91. Brewer, L.C. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease and endothelial function / L.C. Brewer, E.D. Michos, J.P. Reis // *Curr. Drug Targets.* – 2011. – Vol. 12, № 1. – P. 54–60.
92. Bugress, E.D. Interaction of 1,25-dihydroxyvitamin D and plasma renin activity in high renin essential hypertension / E.D. Bugress, R.G. Hawkins, M. Vatanabe // *Am. J. Hypertens.* – 1990. – Vol. 3. – P. 903–905.
93. Burgaz, A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis / A. Burgaz // *J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 29. – P. 636–45.
94. Calculated adiposity and lipid indices in healthy Arab children as influenced by vitamin D status / N.M. Al-Daghri, S. Sabico, Y. Al-Saleh [et al.] // *J. Clin. Lipidol.* – 2016. – № 10. – P. 775–781.
95. Can pediatric hypertension criteria be simplified? A prediction analysis of subclinical cardiovascular outcomes from the Bogalusa Heart Study / B. Xi, T. Zhang, S. Li [et al.] // *Hypertension.* – 2017. – Vol. 69, № 4. – P. 691-696. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08782.
96. Caprio, S. Metabolic impact of obesity in childhood / S. Caprio, W. Tamborlane // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* – 1999. – Vol. 28. – P. 731-747.

97. Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults / A.C. Skinner, E.M. Perrin, L.A. Moss, J.A. Skelton // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373, № 14. – P. 1307—1317.
98. Cardio-respiratory interaction and autonomic dysfunction in obesity: interventional study / I. Tonhajzerova, M. Javorka, Z. Trunkvalterova [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 59, № 6. – P. 709–18.
99. Carlberg, C. A genomic perspective on vitamin D signaling / C. Carlberg, S. Seuter // *Anticancer Res.* – 2009. – Vol. 29, № 9. – P. 3485–3494.
100. Change in weight status and development of hypertension / E.D. Parker, A.R. Sinaiko, E.O. Kharbanda [et al.] // *Pediatrics.* – 2016. – Vol. 137, № 3. – P. e20151662.
101. Characterizing severe obesity in children and youth referred for weight management / H.A. Salawi, K.A. Ambler, R.S. Padwal [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2014. – Vol. 14. – P. 154.
102. Childhood to early-midlife systolic blood pressure trajectories: early-life predictors, effect modifiers, and adult cardiovascular outcomes / R.F. Theodore, J. Broadbent, D. Nagin [et al.] // *Hypertension.* – 2015. – Vol. 66. – P. 1108–1115.
103. Cholecalciferol administration blunts the systemic renin-angiotensin system in essential hypertensives with hypovitaminosis D / D. Carrara, M. Bernini, A. Bacca [et al.] // *JRAAS.* – 2013. – Vol. 15. – P. 82–87.
104. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents / J.T. Flynn, D.C. Kaelber, C.M. Baker-Smith [et al.] // *Pediatrics.* – 2017. – Vol. 140. – P. 1904.
105. Comparison of low and high dose of vitamin D treatment in nutritional vitamin D deficiency rickets / Y. Cesur, H. Caksen, A. Gundem [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 16. – P. 1105–9.
106. Comparisons of Office and 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children with Obstructive Sleep Apnea / K.T. Kang, S.N. Chiu, W.C. Weng [et al.] // *J. Pediatr.* – 2017. – Vol. 182. – P. 177.

107. Concentration of serum vitamin D and the metabolic syndrome among US adults / E.S. Ford, U.A. Ajani, L.C McGuire [et al.] // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28, № 5. – P. 1228–1230.

108. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial / A.M. Belenchia, A.K. Tosh, L.S. Hillman, C.A. Peterson // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2013. – Vol. 97. – P. 774–781.

109. Corry, D.B Obesity, hypertension, and sympathetic nervous system activity / D.B. Corry, M.L. Tuck // *Curr. Hypertens. Rep.* – 1999. – № 1. – P. 119–126.

110. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity / J. Wortsman, L.Y. Matsuo, T.C. Chen [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 72, № 3. – P. 690–693.

111. Deficiencia severa de vitamina D en niños de Punta Arenas, Chile: influencia de estado nutricional en la respuesta a suplementación / K. Brinkmann, C. Le Roy, G. Iñiguez [et al.] // *Rev. Chil. Pediatr.* – 2015. – Vol. 86, № 3. – P. 182–8.

112. Definition of pediatric hypertension: are blood pressure measurements on three separate occasions necessary? / J. Sun, L.M. Steffen, C. Ma [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2017. – Vol. 40. – P. 496—503.

113. DeLuca, H.F. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites / H.F. DeLuca // *Bonekey Rep.* – 2014. – № 3. – P. 479.

114. Detection of VDR gene Apal and TaqI polymorphisms in patients with type 2 diabetes mellitus using PCR-RFLP method in a Turkish population / F. Dilmeç, E. Uzer, F. Akkafa [et al.] // *J. Diabetes Compl.* – 2010. – Vol. 24, № 3. – P. 186–191.

115. Dietary reference intakes for calcium and vitamin d // *Pediatrics*. – 2012. – Vol. 130. – P. e1424.

116. Dietary Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Vitamin D and Calcium / Institute of Medicine of the National Academies. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press, March 2011. – 2010. – Report Brief, pdf. Accessed for verification July 16. – 2012. Режим доступа: http://www.iom.edu/~media/Files/Report_Files/2010/ (Дата обращения: 10.06.2016)

117. Dietary supplement Fact Sheet: Vitamin D. Office of Dietary supplements. National Institutes of Health, Maryland, USA. – 2009. Режим доступа: <http://dietary-supplements.info.nih.gov/factsheets/vitamin.asp>. (Дата обращения: 24.10.2016)

118. Does Sufficient Evidence Exist to Support a Causal Association between Vitamin D Status and Cardiovascular Disease Risk? An Assessment Using Hill's Criteria for Causality / G. Patricia, B. Weyland, W. Grant [et al.] // *Nutrients*. – 2014. – Vol. 6, № 9. – P. 3403-3430.

119. Eckel, R.H. The metabolic syndrome / R.H. Eckel, S.M. Grundy, P.Z. Zimmet // *Lancet*. – 2005. – № 365 (9468). – P. 1415–1428.

120. Effect of Cholecalciferol Supplementation During Winter Months in Patients with Hypertension: A Randomized, Placebo-Controlled Trial / T. Larsen, F.H. Mose, J.N. Bech [et al.] // *Am. J. Hypertens*. – 2012. – Vol. 25. – P. 1215–1222.

121. Effect of Vitamin D Supplementation on Weight Loss, Glycemic Indices, and Lipid Profile in Obese and Overweight Women: A Clinical Trial Study / Z.S. Khosravi, M. Kafeshani, P. Tavasoli [et al.] // *Int. J. Prev. Med*. – 2018. – Vol. 9. – P. 63.

122. Effect of vitamin D3 supplementation on blood pressure in adults: An updated meta-analysis / M. Golzarand, S. Shab-Bidar, G. Koochakpoor [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. – 2016. – Vol. 26, № 8. – P. 663–73.

123. Effect of vitamin D3 supplementation on vascular and metabolic health of vitamin D-deficient overweight and obese children: a randomized clinical trial / R. Kumaravel, G.M. Charity, T.K. Arshad [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr*. – 2020. – Vol. 111, № 4. – P. 757–768.

124. Efficacy and safety of extended release metoprolol succinate in hypertensive children 6 to 16 years of age: a clinical trial experience / D.L. Batisky, J.M. Sorof, J. Sugg [et al.] // *J. Pediatr*. – 2007. – Vol. 150. – P. 134–139.

125. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of candesartan cilexetil in hypertensive children aged 6 to 17 years / H. Trachtman, J.W. Hainer, J. Sugg [et al.] // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. – 2008. – № 10. – P. 743–750.

126. Ekbom, K. Vitamin D deficiency is associated with prediabetes in obese Swedish children / K. Ekbom, C. Marcus // *Acta Paediatr.* – 2016. – Vol. 105. – P. 1192—1197.

127. Elevation of serum 1,25-dihydroxyvitamin D in response to physiologic doses of vitamin D in vitamin D-deficient infants / P.S. Venkataraman, R.C. Tsang, D.D. Buckley [et al.] // *J. Pediatr.* – 1983. – Vol. 103. – P. 416–9.

128. Elite athletes as research model: vitamin D insufficiency associates with elevated central blood pressure in professional handball athletes / P. Bauer, L. Kraushaar, S. Hölscher [et al.] // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2019. – Vol. 119, № 10. – P. 2265–2274. doi: 10.1007/s00421-019-04210-w.

129. Engeli, S. Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system / S. Engeli, R. Negrel, A.M. Sharma // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 35, № 6. – P. 1270–1277.

130. Epigenetics and arterial hypertension: the challenge of emerging evidence. Translational research / S. Friso, C.A. Carvajal, C.E. Fardella, O. Olivieri // *J. Lab. Clin. Med.* – 2015. – Vol. 165. – P. 154–165.

131. Epigenomics of Hypertension / L. Mingyu, W. Allen Cowley, L. David Mattson [et al.] // *Semin. Nephrol.* – 2013. – Vol. 33, № 4. – P. 392-1399.

132. Establishing international blood pressure references among nonoverweight children and adolescents aged 6 to 17 years / B. Xi, X. Zong, R. Kelishadi [et al.] // *Circulation.* – 2016. – Vol. 133. – P. 983–408.

133. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96. – P. 1911.

134. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report // *Pediatrics.* – 2011. – Vol. 128, № 5. – P. 213.

135. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in pancreatic islets / R. Bland, D. Markovic, C.E. Hills [et al.] // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2004. – Vol. 89, № 121. – P. e5.
136. Ferreira, I. Preeclampsia and increased blood pressure in the offspring: meta-analysis and critical review of the evidence / I. Ferreira, L.L. Peeters, C.D. Stehouwer // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27. – P. 1955.
137. Gender-specific prevalence and associated risk factors of high normal blood pressure and hypertension among multi-ethnic Chinese adolescents aged 8-18 years old / T. Xu, G. Zhu, J. Liu, S. Han // *Blood Press.* – 2015. – Vol. 24. – P. 189–195.
138. Genetic deficit of SK3 and IK1 channels disrupts the endothelium-derived hyperpolarizing factor vasodilator pathway and causes hypertension / S. Brahler, A. Kaistha, V.J. Schmidt [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 2323–32.
139. Genetic Investigation of Anthropometric Traits-GIANT Consortium. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional mendelian randomization analysis of multiple cohorts / K.S. Vimalaswaran, D.J. Berry, C. Lu [et al.] // *PLoS Med.* – 2013. – № 10. – P. e1001383.
140. George, P.S. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis / P.S. George, E.R. Pearson, M.D. Witham // *Diabet. Med.* – 2012. – Vol. 29, № 8. – P. e142–e150.
141. Global regional and national comparative risk assessment of 79 behavioural environmental and occupational and metabolic risks or clusters of risks 1990-2015 a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet.* – 2016. – № 388. – P. 1659–1724.
142. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / M. Ng, T. Fleming, M. Robinson [et al.] // *Lancet.* – 2014. – № 384 (9945). – P. 766–781.

143. Gonzales, A.M. Role of adipocyte-derived lipoprotein lipase in adipocyte hypertrophy / A.M. Gonzales, R.A. Orlando // *Nutr. Metab. (London)*. – 2007. – Vol. 4, № 1. – P. 22.
144. Goossens, G.H. Possible involvement of the adipose tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of obesity and obesity-related disorders / G.H. Goossens, E.E. Blaak, M.A. Van Baak // *Obes. Rev.* – 2003. – Vol. 4, № 1. – P. 43–55.
145. Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the ESH and ESC / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.] // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25, № 6. – P. 1105–1187.
146. Gupta, V. Vitamin D: Extra-skeletal effects / V. Gupta // *J. Med. Nutr. Nutraceut.* – 2012. – № 1. – P. 17–26.
147. Hanevold, C.D. White Coat Hypertension in Children and Adolescents / C.D. Hanevold // *Hypertension*. – 2019. – № 73. – P. 24.
148. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. GBD 2015 Obesity Collaborators // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – № 377. – P. 13–27.
149. Heidari, B. Seasonal variations in serum vitamin D according to age and sex / B. Heidari, M.B. Haji Mirghassemi // *Caspian J. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 3, № 4. – P. 535–540.
150. Hen, S.C. Vitamin D deficiency and essential hypertension / S.C. Hen, Y. Sun, D.K. Agrawal // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2015. – Vol. 9, № 11. – P. 885–901.
151. Heritability of daytime ambulatory blood pressure in an extended twin design / N. Kupper, G. Willemsen, H. Riese [et al.] // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 45. – P. 80.
152. High prevalence of hypertension among Iranian children and adolescents: A systematic review and meta-analysis / M. Akbari, M. Moosazadeh, S. Ghahramani [et al.] // *J. Hypertens.* – 2017. – Vol. 35, № 6. – P. 1155–1163.
153. High prevalence of vitamin D deficiency among Saudi children and adolescents with type 1 diabetes in Albaha Region, Saudi Arabia / A.H. Al-Ghamdi, A.A. Fureeh, J.A. Alghamdi [et al.] // *J. Pharm. Biol. Sci.* – 2017. – Vol. 12. – P. 5–10.

154. High-dose vitamin D3 supplementation in a cohort of breastfeeding mothers and their infants: a 6-month follow-up pilot study / C.L. Wagner, T.C. Hulsey, D. Fanning [et al.] // *Breastfeed Med.* – 2006. – № 1. – P. 59.

155. Holick, M.F. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention / M.F. Holick // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2017. – Vol. 18. – P. 153–165.

156. Holick, M.F. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application / M.F. Holick // *Ann. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 19, № 2. – P. 73–78.

157. Holick, M.F. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D / M.F. Holick // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1995. – Vol. 61, № 3. – P. 638–645.

158. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for the Diagnosis, Assessment, Prevention, and Treatment of Pediatric Hypertension / J.M. Dionne, K.C. Harris, G. Benoit [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 33, № 5. – P. 577–585.

159. Hypertension Prevalence Based on Three Separate Visits and Its Association With Obesity Among Chinese Children and Adolescents / Q. Zhang, L. Yang, Y. Zhang [et al.] // *Front. Pediatr.* —2019.7:307. doi: 10.3389/fped.2019.00307.

160. Hypertension screening during ambulatory pediatric visits in the United States, 2000-2009 / D.J. Shapiro, A.L. Hersh, M.D. Cabana [et al.] // *Pediatrics.* – 2012. – Vol. 130, № 4. – P. 604–10.

161. Hypovitaminosis D and nocturnal hypertension in obese children / C. Banzato, C. Maffeis, E. Maines [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2014. – Vol. 28, № 6. – P. 360–6.

162. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season / R. Alemzadeh, J. Kichler, G. Babar [et al.] // *Metabolism.* – 2008. – Vol. 57, № 2. – P. 183–191.

163. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and B cell dysfunction / K.C. Chiu, A. Chu, V.L.W. Go [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 79, № 5. – P. 820–825.

164. Hypovitaminosis D is associated with reductions in serum apolipoprotein A-1 but not with fasting lipids in British Bangladeshis / W.G. John, K. Noonan, N. Mannan [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 82, № 3. – P. 517–522.
165. Hypponen, E. 250 hydroxyvitamin D, IGF-I, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British cohort / E. Hypponen // *Diabetes.* – 2008. – Vol. 57. – P. 298–305.
166. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)₂D₃ receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas / J.A. Johnson, J.P. Grande, P.C. Roche [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1994. – Vol. 267. – P. 356–360.
167. Improvement in lipid profile after vitamin D supplementation in indigenous Argentine school children / V. Hirschler, G. Maccallini, M.I. Tamborenea [et al.] // *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* – 2014. – Vol. 12, № 1. – P. 42–49.
168. Improvement of Apolipoprotein B in Argentine Indigenous School Children after Vitamin D Supplementation / V. Hirschler, G. Maccallini, M. Sanchez [et al.] // *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* – 2015. – Vol. 13, № 2. – P. 137–45.
169. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study / A. Tomaschitz, S. Pilz, E. Ritz [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2010. – № 411. – P. 1354–1360.
170. Karhapaa, P. Diverse associations of 25-hydroxy-vitamin D and 1,25 dihydroxyvitamin D with dyslipidemias / P. Karhapaa // *J. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 268. – P. 604–610.
171. Krasowski, M.D. Pathology consultation on vitamin D testing / M.D. Krasowski // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2011. – Vol. 136, № 4. – P. 507–14.
172. Kruse, K. Pathophysiology of calcium metabolism in children with vitamin D-deficiency rickets / K. Kruse // *J. Pediatr.* – 1995. – Vol. 126. – P. 736–41.
173. Kunutsor, S.K. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants / S.K. Kunutsor, T.A. Apekey, M. Steur // *Eur. J. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 28. – P. 205–21.

174. 1 Alpha, 25-Dihydroxyvitamin D hydroxylase in adipocytes / J. Li, M.E. Byrne, E. Chang [et al.] // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2008. – Vol. 112, № 1. – P. 122–126.
175. Leung, P.S. The potential protective action of vitamin D in hepatic insulin resistance and pancreatic islet dysfunction in type 2 diabetes mellitus / P.S. Leung // *Nutrients.* – 2016. – Vol. 8, № 3. – P. 147.
176. Lin, E. Contribution of adipose tissue to plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations during weight loss following gastric bypass surgery / E. Lin // *Obesity (Silver Spring).* – 2010. – Vol. 19, № 3. – P. 588–594.
177. Lips, P. Vitamin D physiology / P. Lips // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* – 2006. – Vol. 92. – P. 4–8.
178. Lower vitamin D intake is associated with low HDL cholesterol and vitamin D insufficiency/deficiency in Brazilian children / M. De Santis Filgueiras, L. Gomes Suhett, M. Alves Silva [et al.] // *Public Health Nutr.* – 2018. – Vol. 21, № 11. – P. 1–9. doi: 10.1017/S1368980018000204.
179. Maki, K.C. Serum 25-hydroxyvitamin D is independently associated with highdensity lipoprotein cholesterol and metabolic syndrome in men and women / K.C. Maki, M.R. Rubin, L.G. Wong // *J. Clin. Lipidol.* – 2009. – Vol. 3, № 4. – P. 289–296.
180. Malabanan, A. Redefining vitamin D insufficiency / A. Malabanan, I.E. Veronikis, M.F. Holick // *Lancet.* – 1998. – № 351. – P. 805.
181. Management of endocrine disease: the effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / Y.H. Krul-Poel, M.M. Ter, P. Wee Lips, S. Simsek // *Eur. J. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 176, № 1. – P. 1–14.
182. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension / E. Lurbe, R. Cifkova J.K. Cruickshank [et al.] // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27, № 9. – P. 1719–42.

183. Marques, F.Z. The emerging role of non-coding RNA in essential hypertension and blood pressure regulation / F.Z. Marques, S.A. Booth, F.J. Charchar // *J. Hum. Hypertens.* – 2015. – Vol. 29. – P. 459—467.

184. Meta-analysis of blood pressure tracking from childhood to adulthood and implications for the design of intervention trials / A.M. Toschke, L. Kohl, U. Mansmann, R.A. von Kries // *Acta Paediatr.* – 2010. – Vol. 99. – P. 24–29.

185. Metabolic and immunological consequences of vitamin D deficiency in obese children / B. Pyrzak, E. Witkowska-Sędek, M. Krajewska [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2015. – № 840. – P. 13—19.

186. Muray, S. Vitamin D receptor genotype and 25 hydroxyvitamin D influence on blood pressure in healthy individuals / S. Muray // *Nefrologia.* – 2003. – Vol. 23. – P. 32–36.

187. Murni, I.K. Association of vitamin D deficiency with cardiovascular disease risk in children: Implications for the Asia Pacific Region / I.K. Murni, D.C. Sulistyoningrum, V. Oktaria // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* – 2016. – Vol. 25. – P. 8–19.

188. Nagpal, J. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the shortterm effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men / J. Nagpal, J.N. Pande, A.A. Bhartia // *Diabet. Med.* – 2009. – Vol. 26, № 1. – P. 19–27.

189. Nigwekar, S.U. Vitamin D receptor activation: Cardiovascular and renal Implications / S.U. Nigwekar, R. Thadhani // *Kidney Int. Suppl.* – 2013. – Vol. 3, № 5. – P. 427–430.

190. Nimitphong, H. Vitamin D status and sun exposure in Southeast Asia / H. Nimitphong, M.F. Holick // *Dermatoendocrinology.* – 2013. – Vol. 5, № 1. – P. 34–37.

191. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis / M. Pereira-Santos, P.R. Costa, A.M. Assis [et al.] // *Obes. Rev.* – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 341–9.

192. Obesity is associated with vitamin D deficiency in Danish children and adolescents / J.L. Plesner, M. Dahl, C.E. Donvig [et al.] // *De Gruyter.* – 2017. – Vol. 31, № 1.

193. Oh, J. 1,25 (OH)₂ vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus / J. Oh // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120, № 8. – P. 687–698.

194. Oliveri, B. Vitamin D3 seems more appropriate than D2 to sustain adequate levels of 25OHD: a pharmacokinetic approach / B. Oliveri, S.R. Mastaglia, G.M. Brito // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2015. – Vol. 69, № 6. – P. 697–702.

195. Out-of-office blood pressure and target organ damage in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis / A. Kollias, M. Dafni, E. Poulidakis [et al.] // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32. – P. 2315–2331.

196. Pankaj, A. Vitamin D Therapy in Individuals with Pre-Hypertension or Hypertension: The DAYLIGHT Trial / A. Pankaj, S. Yanna, D. Jeffery // *Circulation*. – 2014. Режим доступа: <https://www.researchgate.net/publication/267746829>. (Дата обращения: 21.04.2015)

197. Past environmental sun exposure variant in this interaction / J.L. Dickinson, D.I. Perera, A.F. Mei [et al.] // *Multiple Scleros.* – 2009. – Vol. 15, № 5. – P. 563–570.

198. Peterson, C.A. Vitamin D deficiency and childhood obesity: Interactions, implications, and recommendations / C.A. Peterson // *Nutr. Diet. Suppl.* – 2015. – 2015. – P. 29–39.

199. Petta, S. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C / S. Petta // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 51. – P. 1158–1167.

200. Pittas, A.G. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women / A.G. Pittas // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29, № 3. – P. 650–656.

201. Plasma concentrations of vitamin D metabolites before and during treatment of vitamin D deficiency rickets in children / T. Markestad, S. Halvorsen, K.S. Halvorsen [et al.] // *Acta Paediatr. Scand.* – 1984. – Vol. 73. – P. 225–31.

202. Population-based sample reveals gene-gender interactions in blood pressure in White Americans / B.K. Rana, P.A. Insel, S.H. Payne [et al.] // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 49. – P. 96.

203. Possible role of parathyroid hormone-related protein as a proinflammatory cytokine in atherosclerosis / J.L. Martin-Ventura, M. Ortego, P. Esbrit [et al.] // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34, № 37. – P. 1783–1789.

204. Predictors of serum 25-Hydroxyvitamin D concentrations among a sample of Egyptian schoolchildren / M.M. Abu Shady, M.M. Youssef, E.M. Saleh El-Din [et al.] // *Sci. World J.* – 2016. – 2016. – P. 8175768.

205. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001–2004 / J. Kumar, P. Muntner, F.J. Kaskel [et al.] // *Pediatrics*. – 2009. – Vol. 124. – P. e362–e370.

206. Prevalence and predictors of vitamin D insufficiency in children: A Great Britain population based study / M. Absoud, C. Cummins, M.J. Lim [et al.] // *PLoS ONE*. – 2011. – № 6. – P. e22179.

207. Prevalence of arterial hypertension among Brazilian adolescents: systematic review and meta-analysis / E.S. Magliano, L.G. Guedes, E.S. Coutinho, K.V. Bloch // *BMC Public Health*. – 2013. – Vol. 13. – P. 833.

208. Prevalence of high blood pressure subtypes and its associations with BMI in Chinese children: a national cross-sectional survey / Y. Yang, B. Dong, S. Wang [et al.] // *BMC Public Health*. – 2017. – Vol. 17. – P. 598.

209. Prevalence of hypertension among adolescents: Systematic review and meta-analysis / V.S.S. Gonçalves, T.F. Galvão, K.R.C. de Andrade [et al.] // *Rev. Saúde Pública*. – 2016. – Vol. 50. – Art. 27.

210. Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in obese Spanish children / T. Durá-Travé, F. Gallinas-Victoriano, M.J. Chueca-Guindulain, S. Berrade-Zubiri // *Nutr. Diabetes*. – 2017. – № 7. – P. e248.

211. Prevalence of hypovitaminosis D and predictors of vitamin D status in Italian healthy adolescents / F. Vierucci, M. Del Pistoia, M. Fanos [et al.] // *Ital. J. Pediatr.* – 2014. – Vol. 40. – P. 54.

212. Prevalence of vitamin D deficiency in Singapore: Its implications to cardiovascular risk factors / X. Bi, S.L. Tey, C. Leong [et al.] // *PLoS ONE*. – 2016. – № 11. – P. e0147616.

213. Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents / M. Smotkin-Tangorra, R. Purushothaman, A. Gupta [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 20, № 7. – P. 817–23.

214. Prevalence of white-coat and masked hypertension in national and international registries / M. Gorostidi, E. Vinyoles, J.R. Banegas, A. de la Sierra // *Hypertens. Res.* – 2015. – Vol. 38. – P. 1—7.

215. Relation of Blood Pressure in Childhood to Self-Reported Hypertension in Adulthood / E.M. Urbina, P.R. Khoury, L. Bazzano [et al.] // *Hypertension.* – 2019. – Vol. 73. – P. 1224.

216. Relation of body fat indexes to vitamin D status and deficiency among obese adolescents / C.M. Lenders, H.A. Feldman, E. Von Scheven[et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – № 90. – P. 459–67. doi: 10.3945/ajcn.

217. Relationship between 1,25-dihydroxyvitamin D and blood pressure in a geographically defined population / M. Sowers, R. Wallace, B. Hollis [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1988. – Vol. 48, № 4. – P. 1053–1056.

218. Relationship of Vitamin D Deficiency and Intraoperative Parathyroid Hormone Elevation in Completion and Total Thyroidectomy / B.R. Lawson, A.M. Hinson, J.C. Lucas [et al.] // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2019. – Vol. 63, № 4. – P. 612—615.

219. Relationships between 25-hydroxyvitamin D levels and plasma glucose and lipid levels in [pediatric outpatients / M.D. Johnson, N.S. Nader, A.L. Weaver [et al.] // *J. Pediatr.* – 2010. – Vol. 156, № 3. – P. 444–449.

220. Rene, F. Differential Responses to Vitamin D2 and Vitamin D3 Are Associated With Variations in Free 25-Hydroxyvitamin D / F. Rene, Chun, I. Hernandez // *Endocrinology.* – 2016. – Vol. 157, № 9.— P. 3420—3430.

221. Renin (active) ELISA, enzyme immunoassay for the quantitative measurement of active Renin in human serum and EDTA plasma. RE53321-P.6/9. Режим доступа: <http://www.elisakits.co.uk/renin-active-elisa-kit/> (Дата обращения: 16.05.2017)

222. Resnick, L.M. Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism / L.M. Resnick, F.B. Muller, J.H. Laragh // *Ann. Intern. Med.* – 1986. – Vol. 105. – P. 649–654.
223. Rizzoli, R. Nutrition and bone health: turning knowledge and beliefs into healthy behavior / R. Rizzoli, C. Abraham, M.L. Brandi // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2013. – Vol. 30, № 1. – P. 131–141. doi:10.1185/03007995.2013.847410.
224. Roth, C.L. Vitamin D deficiency in obese rats exacerbates NAFLD and increases hepatic resistin and toll-like receptor activation / C.L. Roth // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 55. – P. 1103–1111.
225. Samuels, J. The increasing burden of pediatric hypertension / J. Samuels // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 60. – P. 276–7.
226. Schluter, K.D. Trophic effects of catecholamines and parathyroid hormone on adult ventricular cardiomyocytes / K.D. Schluter, H.M. Piper // *Am. J. Physiol.* – 1992. – Vol. 263. – P. 1739–1746.
227. Secular trends in blood pressure in children: A systematic review / C. Roulet, P. Bovet, T. Brauchli [et al] // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* – 2017. – Vol. 19, № 5. – P. 488–497.
228. Secular trends in BMI and blood pressure among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study / D.S. Freedman, A. Goodman, O.A. Contreras [et al.] // *Pediatrics.* – 2012. – Vol. 130. – P. e159.
229. Serum 1,25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index / S. Kondradsen, H. Ag, F. Lindberg [et al.] // *Eur. J. Nutr.* – 2008. – Vol. 47, № 2. – P. 87–91.
230. Serum 25-hydroxyvitamin D, Plasma Lipids, and Associated Gene Variants in Prepubertal Children / S. Soininen, A.M. Eloranta, A. Viitasalo [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2018. – Vol. 103, № 7. – P. 2670–2679. doi:10.1210/jc.2018-00335.
231. Shah, B.R. Single-day therapy for nutritional vitamin D-deficiency rickets: a preferred method / B.R. Shah, L. Finberg // *J. Pediatr.* – 1994. – Vol. 125. – P. 487–90.

232. Shi, H. 1 α ,25-Dihydroxy-vitamin D3 modulates human adipocyte metabolism via nongenomic action / H. Shi, A.W. Norman, W.H. Okamura // *FASEB J.* – 2000. – Vol. 15, № 14. – P. 2751–2753.

233. Size at birth, infant growth, and blood pressure at three years of age / M.B. Belfort, S.L. Rifas-Shiman, J. Rich-Edwards [et al.] // *J. Pediatr.* – 2007. – Vol. 151. – P. 670.

234. Skinner, A.C. Prevalence of obesity and severe obesity in US children, 1999–2014. Obesity / A.C. Skinner, E.M. Perrin, J.A. Skelton // *Obesity.* – 2016. – Vol. 24. – P. 1116–1123.

235. Sorof, J.M. Ambulatory blood pressure measurements / J.M. Sorof, R.J. Portman // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2001. – Vol. 13. – P. 133–137.

236. Status of Dyslipidemia in Vitamin D Supplemented Argentinean Indigenous Children Versus A Non-supplemented Mixed Population Group / V. Hirschler, C. Molinari, G. Maccallini [et al.] // *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* – 2015. – Vol. 13, № 2. – P. 129–36.

237. Stroke and hypertension in children and adolescents / J.C. Kupferman, D.I. Zafeiriou, M.B. Lande [et al.] // *J. Child Neurol.* – 2017. – Vol. 32, № 4. – P. 408–17.

238. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25 (OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes / I. Barchetta, F. Angelico, M. Del Ben [et al.] // *BMC Med.* – 2011. – Vol. 9, № 1. – P. 85.

239. Sypniewska, G. Laboratory assessment of cardiometabolic risk in overweight and obese children / G. Sypniewska // *Clin. Biochem.* – 2015. – Vol. 48, № 6. – P. 370–6.

240. Systematic review on the association of abdominal obesity in children and adolescents with cardio-metabolic risk factors / R. Kelishadi, P. Mirmoghtadaee, H. Najafi, M. Keikha // *J. Res. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 20, № 3. – P. 294–330.

241. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes / A.G. Pittas, M. Chung, T. Tricalinos [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 152. – P. 307–314.

242. Tamez, H. Vitamin D and hypertension: an update and review / H. Tamez, R.I. Thadhani // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2012. – Vol. 21, № 5. – P. 492–499.

243. The association between vitamin D and cardiometabolic risk factors in children: a systematic review / D.H. Dolinsky, S. Armstrong, C. Mangarelli, A.R. Kemper // *Clin. Pediatr. (Phila).* – 2013. – Vol. 52. – P. 210—223.

244. The Association of Vitamin A and Vitamin D with Hypertension in Children: A Case-Control Study / L. Xiaohua, Ch. Min, Q. Ping [et al.] // *Int. J. Hypertens.* – 2018. – 2018. – P. 9295147. doi: 10.1155/2018/9295147.

245. The effect of improved serum 25-hydroxyvitamin D status on glycemic control in diabetic patients: a meta-analysis / N. Mirhosseini, H. Vatanparast, M. Mazidi, S.M. Kimball // *J. Endocrinol. Metab.* – 2017. – Vol. 102, № 9. – P. 3097–3110.

246. The effect of vitamin D on renin–angiotensin system activation and blood pressure: a randomized control trial / C.J. McMullan, L. Borgi, G.C. Curhan [et al.] // *J. Hypertens.* – 2017. – Vol. 35, № 4. – P. 822–829.

247. The effect of vitamin D3 on blood pressure in people with vitamin D deficiency / He Silu [et al.] // *Medicine.* – 2019 – Vol. 98, № 19. – P. e15284.

248. The emerging evidence for vitamin D-mediated regulation of apolipoprotein A-I synthesis / S. Jaimungal, K. Wehmeier, A.D. Mooradian [et al.] // *Nutr. Res.* – 2011. – Vol. 31. – P. 805–812.

249. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults / S.J. Parikh, M. Edelman, G.I. Uwaifo [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, № 3. – P. 1196–1199.

250. The world pandemic of vitamin D deficiency could possibly be explained by cellular inflammatory response activity induced by the renin-angiotensin system / M.

Ferder, F. Inserra, W. Manucha, L. Ferder // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2013. – Vol. 304, № 11. – P. 1027—1039.

251. Turer, C.B. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children / C.B. Turer, H. Lin, G. Flores // *Pediatrics.* – 2013. – Vol. 131. – P. e152.

252. Tyson, N. Childhood and adolescent obesity definitions as related to BMI, evaluation and management options / N. Tyson, M. Frank // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Vol. 48. – P. 158–64.

253. Updates to pediatric hypertension guidelines influence on classification of high blood pressure in children and adolescents / Y. Dong, Y. Song, Z. Sou [et al.] // *J. Hypertens.* – 2019. – Vol. 37, № 2. – P. 297–306.

254. Use of diagnostic tests in adolescents with essential hypertension / E.Y. Yoon [et al.] // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2012. – Vol. 166, № 9. – P. 857–62.

255. Vaidya, A. The relationship between vitamin D and the renin-angiotensin system in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and diabetes / A. Vaidya, J.S. Williams // *Metabolism.* – 2012. – Vol. 61. – P. 450-458.

256. Vimal, K. Association of vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk: a mendelian randomisation study / K. Vimal, C. Alana, D.J. Berry // *Lancet Diabet. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 2, № 9.

257. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. Evidence Report / M. Chung, E.M. Balk, M. Brendel [et al.] // *Evid. Rep. Technol. Assess.* – 2009. – Vol. 183. – P. 1–420.

258. Vitamin D and diabetes / C. Mathieu, C. Gysemans, A. Giulietti [et al.] // *Diabetologia.* – 2005. – Vol. 48, № 7. – P. 1247-1257.

259. Vitamin D and high blood pressure: causal association or epiphenomenon? / K.K. Setor, B. Stephen, B.M. Patricia, K. Hassan // *Eur. J. Epidemiol.* – 2014. – Vol. 29. – P. 1-14.

260. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice / R. Bouillon, G. Carmeliet, L. Verlinden [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2008. – Vol. 29, № 6. – P. 726–776.

261. Vitamin D Deficiency and Essential Hypertension / C. Songcang, S. Yingxian, K. Agrawal Devendra [et al.] // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2015. – Vol. 9, № 11. – P. 885—901.

262. Vitamin D deficiency and insulin resistance as risk factors for dyslipidemia in obese children / M. Erol, Ö. Bostan Gayret, Ş. Hamilçikan [et al.] // *Arch. Argent. Pediatr.* – 2017. – Vol. 115. – P. 133–139.

263. Vitamin D deficiency and its associated risk factors in children and adolescents in southern Iran / F. Saki, M.H. Dabbaghmanesh, G.R. Omrani, M. Bakhshayeshkaram // *Public Health Nutr.* – 2017. – Vol. 20. – P. 1851–1856.

264. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations / M. Misra, D. Pacaud, A. Petryk [et al.] // *Pediatrics.* – 2008. – Vol. 122. – P. 398.

265. Vitamin D derivatives acutely reduce endothelium-dependent contractions in the aorta of the spontaneously hypertensive rat / M.S. Wong, R. Delansorne, R.Y. Man [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2008. – Vol. 295. – P. 289–296.

266. Vitamin D insufficiency in obese children and relation with lipid profile / R.E. Rusconi, V. De Cosmi, G. Gianluca [et al.] // *Int. J. Food Sci. Nutr.* – 2015. – Vol. 66. – P. 132–134.

267. Vitamin D insufficiency is associated with impaired vascular endothelial and smooth muscle function and hypertension in young rats / M. Tare, S.J. Emmett, H.A. Coleman [et al.] // *J. Physiol.* – 2011. – Vol. 589, № 19. – P. 4777–4786.

268. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review / S. Pilz, A. Tomaschitz, E. Ritz [et al.] // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2009. – Vol. 6, № 10. – P. 621–630.

269. Vitamin D status and changes in cardiovascular risk factors: a prospective study of a general population / T. Skaaby, L.L. Husemoen, C. Pisinger [et al.] // *Cardiology.* – 2012. – Vol. 123. – P. 62–70.

270. Vitamin D status is modestly associated with and indicators of lipid metabolism in French-Canadian children and adolescents / E.E. Devlin, M. Lambert, E. Levy [et al.] // *J. Nutr.* – 2010. – Vol. 149. – P. 987–991.

271. Vitamin D status of elderly people in Spain / J.M. Quesada, I. Jans, P. Benito [et al.] // *Age Aging.* – 1989. – Vol. 18, № 6. – P. 392–397.

272. Vitamin D Status, Cardiometabolic, Liver, and Mental Health Status in Obese Youth Attending a Pediatric Weight Management Center / K. MacDonald, K. Godziuk, J. Yap [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutrit.* – 2017. – Vol. 65, № 4. – P. 462–466.

273. Vitamin D Status, Gender Differences, and Cardiometabolic Health Disparities / D.K. Sanghera, B.R. Sapkota, C.E. Aston, P.R. Blackett // *Ann. Nutr. Metab.* – 2017. – Vol. 70, № 2. – P. 79–87. doi: 10.1159/000458765.

274. Vitamin D storage in adipose tissue of obese and normal weight women / A. Carrelli, M. Bucovsky, R. Horst [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2017. – Vol. 32. – P. 237–242.

275. Vitamin D supplementation and body weight status: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / K. Pathak, M.J. Soares, E.K. Calton [et al.] // *Obes. Rev.* – 2014. – Vol. 15. – P. 528–537.

276. Vitamin D supplementation and glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis / C. Wu, S. Qiu, X. Zhu, L. Li // *Metabolism.* – 2017. – Vol. 73. – P. 67–76.

277. Vitamin D supplementation guidelines / P. Pludowski, M.F. Holick, W.B. Grant [et al.] // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2018. – Vol. 175. – P. 125–135. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.021.

278. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of 2008 recommendations from European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) / R. Rizzoli, S. Boonen, M.L. Brandi [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2013. – Vol. 29, № 4. – P. 305–313.

279. Vitamin D Therapy in Individuals With Prehypertension or Hypertension. The daylight trial / P. Arora, Y. Song, T.J. Wang [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131. – P. 254–262.

280. Vitamin D Total ELISA. Immunoenzymetric assay for the in vitro quantitative measurement of 25-hydroxyvitamin D2 and D3 (25OH-D2 and 25OH-D3 in serum. Режим доступа: <https://resources.rndsystems.com/pdfs/datasheets/rdkap1971.pdf> (Дата обращения: 01.03.2017)

281. Vitamin D Trajectories from Birth to Early Childhood and Elevated Systolic Blood Pressure During Childhood and Adolescence / G. Wang, X. Liu, T.R. Bartell [et al.] // *Hypertension*. – 2019. doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13120.

282. Vitamin D, arterial hypertension & cerebrovascular disease / K.L. Kienreich, M. Grubler, A. Tomaschitz [et al.] // *Indian J. Med. Res.* – 2013. – Vol. 137, № 4. – P. 669–79.

283. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality / S. Pilz, A. Tomaschitz, W. Marz [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 75, № 5. – P. 575–584.

284. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the reninangiotensin system and blood pressure / Y.C. Li, G. Qiao, M. Uskokovic [et al.] // *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* – 2004. – Vol. 89, № 90. – P. 387–92.

285. Vitamin D3 therapy corrects the tissue sensitivity to angiotensin ii akin to the action of a converting enzyme inhibitor in obese hypertensives: an interventional study / A. Vaidya, B. Sun, C. Larson [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2012. – Vol. 97, № 7. – P. 2456–2465.

286. Wacker, M. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health / M. Wacker, M.F. Holick // *Dermatoendocrinology*. – 2013. – Vol. 5, № 1. – P. 51–108.

287. Wakayo, T. Vitamin D deficiency is associated with overweight and/or obesity among schoolchildren in Central Ethiopia: A cross-sectional study / T. Wakayo, S.J. Whiting, T. Belachew // *Nutrients*. – 2016. – № 8. – P. 190.

288. Walsh, J.S. Vitamin D in obesity / J.S. Walsh, S. Bowles, A.L. Evans // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* – 2017. – Vol. 24. – P. 389–394.

289. Wang, Y. The global childhood obesity epidemic and the association between socio-economic status and childhood obesity / Y. Wang, H.Lim // *Int. Rev. Psychiatry*. – 2012. – Vol. 24. – P. 176–188.

290. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system / S. Engeli, J. Böhnke, K. Gorzelniak [et al.] // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 45, № 3. – P. 356–362.

291. Weiss, R. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? / R. Weiss, A.A. Bremer, R.H. Lustig // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2013. – № 1281. – P. 123–140.

292. Witham, M.D. Cholecalciferol treatment to reduce blood pressure in older patients with isolated systolic hypertension: The vitdish randomized controlled trial / M.D. Witham, R.J. Price, A.D. Struthers // *JAMA Intern. Med.* – 2013. – Vol. 173. – P. 1672—1679.

293. Zittermann, A. The role of vitamin D for cardiovascular disease and overall mortality / A. Zittermann, S. Prokop // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2014. – № 810. – P. 106–119.