

С.И. Малявская, А.В. Лебедев, Г.Н. Кострова

Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация

Компоненты метаболического синдрома у детей и подростков с различным уровнем витамина D: результаты одномоментного исследования

Контактная информация:

Лебедев Андрей Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии СГМУ

Адрес: 163000, Архангельск, Троицкий пр-т, д. 51, тел.: +7 (8182) 21-12-52, e-mail: andruleb@yandex.ru

Статья поступила: 20.12.2016 г., принята к печати: 26.06.2017 г.

Витамин D является значимым фактором риска атерогенных нарушений. Представляет интерес изучение взаимосвязи дефицита витамина D с компонентами метаболического синдрома, инсулинорезистентностью и маркерами хронического воспаления в разных возрастных группах. **Цель исследования:** изучить сопряженность компонентов метаболического синдрома и проатерогенных метаболических нарушений с уровнем обеспеченности витамином D у детей и подростков. **Методы.** В поперечном (одномоментном) исследовании определяли уровень 25(OH)D в сыворотке крови у детей и подростков. Связь уровня 25(OH)D с наличием признаков метаболического синдрома оценивалась в квартильных группах. **Результаты.** В исследование включены 319 детей и подростков (из них 49% — девочки) в возрасте 10–15 лет. В I квартиле по уровню 25(OH)D отмечались более высокие по сравнению с IV квартилем средние значения содержания инсулина ($11,5 \pm 6,3$ и $7,3 \pm 4,0$ ммоль/л; $p < 0,001$), индекса НОМА ($2,4 \pm 0,8$ и $1,6 \pm 0,7$; $p < 0,001$), индекса массы тела ($22,6 \pm 4,3$ и $19,3 \pm 3,9$ кг/м²; $p = 0,012$), окружности талии (68 ± 11 и 61 ± 12 см; $p = 0,034$), концентрации в крови С-реактивного белка ($2,3 \pm 1$ и $0,9 \pm 0,7$ мг/мл; $p < 0,001$), диастолического артериального давления (70 ± 7 и 65 ± 6 мм рт. ст.; $p = 0,028$), мочевой кислоты ($0,29 \pm 0,06$ и $0,21 \pm 0,06$ ммоль/л; $p = 0,021$), глюкозы ($4,8 \pm 0,6$ и $4,6 \pm 0,6$ ммоль/л; $p = 0,011$), триглицеридов ($0,86 \pm 0,37$ и $0,72 \pm 0,31$ ммоль/л; $p = 0,017$) и более низкие средние значения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности ($1,38 \pm 0,36$ и $1,58 \pm 0,31$ ммоль/л; $p = 0,011$). Многофакторный регрессионный анализ показал независимую связь уровня 25(OH)D с уровнем С-реактивного белка ($\beta = -0,55$; $p < 0,001$) и показателем индекса НОМА ($\beta = -0,96$; $p < 0,001$). **Заключение.** Низкий уровень витамина D в сыворотке крови у детей ассоциирован с компонентами метаболического синдрома.

Ключевые слова: дети, витамин D, недостаточность витамина D, метаболический синдром, инсулинорезистентность, воспаление.

(Для цитирования: Малявская С. И., Лебедев А. В., Кострова Г. Н. Компоненты метаболического синдрома у детей и подростков с различным уровнем витамина D: результаты одномоментного исследования. *Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16 (3): 213–219. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1731)

ОБОСНОВАНИЕ

В XXI в. актуальными проблемами здравоохранения остаются высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, выявление факторов риска атерогенных нарушений и разработка превентивных технологий их коррекции [1, 2]. Результаты многочисленных исследований показывают, что атеросклеротический процесс начинается в детском возрасте и патогенетически связан с воздействием факторов риска ишемической болезни сердца и развитием проатерогенных метаболических нарушений, к которым относят атерогенные дислипидемии, абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию, нарушения углеводного обмена, гиперурикемию [1–3]. Известно, что метаболический синдром как кластер важнейших факторов атерогенного риска связан с развитием атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [4–6]. При этом особое внимание уделяется изучению метаболического синдрома в детском и подростковом возрасте, так как его патогенетическая основа — инсулинорезистентность —

взаимосвязана на клеточном и организменном уровнях со всеми основными факторами риска атеросклероза и может рассматриваться как первая стадия атерогенных нарушений [3, 4, 7]. Компоненты метаболического синдрома, по данным научных исследований, могут быть взаимосвязаны с уровнем витамина D [8–11].

Эпидемиологические исследования показывают, что витамин D влияет на процессы регуляции жирового и углеводного обмена [12–15], активность ренин-ангиотензиновой системы [16], гомеостаз клеток эндотелия, кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов [8, 12], регулирует активность большого количества генов клеточной пролиферации, апоптоза и ангиогенеза, определяя таким образом выраженность воспалительных процессов [8, 17]. Задержка роста и развития организма ребенка в условиях дефицита витамина D также является фактором риска развития множества патологических состояний, связанных с развитием атеросклероза [18, 19].

Ассоциация компонентов метаболического синдрома как факторов сердечно-сосудистого риска с уров-

нем витамина D в организме человека в разных возрастных периодах, в частности у детей, представляет значительный научный и практический интерес [3, 20]. Согласно современным представлениям, профилактические мероприятия наиболее эффективны именно в детском и подростковом возрасте на стадии формирования заболеваний, когда корректирующие воздействия могут предотвратить развитие серьезных социально значимых болезней [1, 2].

Целью настоящего исследования было изучение сопряженности компонентов метаболического синдрома и проатерогенных метаболических нарушений с уровнем обеспеченности детей и подростков витамином D.

МЕТОДЫ

Некоторые результаты настоящего исследования (изучение метаболических нарушений у детей с различным типом жировоголожения) приведены в предыдущих публикациях [7, 21].

Дизайн исследования

Проведено поперечное (одномоментное) исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: школьники в возрасте 10–15 лет, проживающие в Архангельске (Россия); наличие информированного согласия родителей ребенка на участие в исследовании.

Критерии не включения: наличие на момент обследования острых и/или хронических заболеваний.

Условия проведения

Поперечное исследование проведено в весенне-осенний период 2013–2014 гг. в 5 из 8 территориальных районов Архангельска с участием школьников 7 средних общеобразовательных учреждений. В сплошную выборку включали детей с учетом возрастной и половой структуры детского населения Архангельска в возрасте 10–15 лет.

Определение компонентов метаболического синдрома

С учетом критериев метаболического синдрома для детского и подросткового возраста выявляли наличие патологии либо ее компонентов (абдоминальное ожирение, липидные нарушения, артериальная гипертензия, нарушенная тощаковая гликемия) [3]: показатель окружности талии ≥ 90 -го перцентиля возрастных норм свидетельствовал о наличии абдоминального ожирения, концентрация триглицеридов крови $\geq 1,7$ ммоль/л — о гипертриглицеридемии, уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в крови $< 1,03$ ммоль/л — об их сниженном содержании, превышение показателей систолического и/или диастолического артериального давления (САД/ДАД) перцентильных возрастных значений — об артериальной гипертензии [2], уровень глюкозы крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л — о нарушенной тощаковой гликемии. Кроме того, измеряли рост, массу тела. Индекс массы тела (ИМТ), рассчитанный по формуле: вес (кг)/рост (м)², оценивали с помощью перцентильных таблиц соотношения линейного роста к массе тела [22]. Измерение и оценку артериального давления проводили согласно документу Всероссийского научного общества кардиологов и Ассоциации детских кардиологов России «Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков» (2012) [2].

Лабораторные исследования

Изучение периферической крови осуществлялось у всех пациентов: исследование проведено на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Северного государственного медицинского университета (Архангельск) с использованием системы Vacutainer путем венопункции из локтевой вены в утренние (08:00–09:00) часы (после 12–14-часового голодания).

Определение уровня 25(OH)D

Количественное определение уровня 25(OH)D (25 гидроксивитамин D) в сыворотке крови выпол-

Svetlana I. Malyavskaya, Andrej V. Lebedev, Galina N. Kostrova

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

Components of the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents With Different Levels of Vitamin D: a Cross-Sectional Study

Background. Vitamin D is a significant risk factor for atherogenic disorders. It is of interest to study the relationship between vitamin D deficiency and the components of the metabolic syndrome, insulin resistance and markers of chronic inflammation in different age groups.

Objective. Our aim was to study association of the components of the metabolic syndrome and pro-atherogenic metabolic disorders with vitamin D levels in children and adolescents. **Methods.** In a cross-sectional (one-stage) study, the serum 25(OH)D level in children and adolescents was determined. The relationship between the 25(OH)D level and the presence of the metabolic syndrome was assessed in quartile groups. **Results.** The study included 319 children and adolescents (49% — girls) aged 10–15 years. In the quartile I in terms of the 25(OH)D level, higher (as compared with the quartile IV) mean level values of insulin (11.5 ± 6.3 and 7.3 ± 4.0 mmol/L, $p < 0.001$), HOMA index (2.4 ± 0.8 and 1.6 ± 0.7 , $p < 0.001$), body mass index (22.6 ± 4.3 and 19.3 ± 3.9 kg/m², $p = 0.012$), waist circumference (68 ± 11 and 61 ± 12 cm, $p = 0.034$), blood concentration of C-reactive protein (2.3 ± 1 and 0.9 ± 0.7 mg/ml, $p < 0.001$), diastolic blood pressure (70 ± 7 and 65 ± 6 mm Hg, $p = 0.028$), uric acid (0.29 ± 0.06 and 0.21 ± 0.06 mmol/L, $p = 0.021$), glucose (4.8 ± 0.6 and 4.6 ± 0.6 mmol/L, $p = 0.011$), triglycerides (0.86 ± 0.37 and 0.72 ± 0.31 mmol/L, $p = 0.017$), and lower mean level values of high-density lipoprotein cholesterol (1.38 ± 0.36 and 1.58 ± 0.31 mmol/L, $p = 0.011$) were noted. Multivariate regression analysis showed an independent relationship between the 25(OH)D level, C-reactive protein level ($\beta = -0.55$, $p < 0.001$), and HOMA index ($\beta = -0.96$, $p < 0.001$). **Conclusion.** A low vitamin D level in the blood serum in children is associated with the components of the metabolic syndrome. **Key words:** children, vitamin D, vitamin D deficiency, metabolic syndrome, insulin resistance, inflammation.

(For citation: Malyavskaya Svetlana I., Lebedev Andrej V., Kostrova Galina N. Components of the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents With Different Levels of Vitamin D: a Cross-Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (3): 213–219. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1731)

няли методом иммуноферментного анализа (наборы DRG Instruments GmbH, Германия). Пороговое значение чувствительности теста — 1,9 нг/мл. Нормальный уровень обеспеченности витамином D определяли при уровне 25(OH)D 30–80 нг/мл, недостаточность — при уровне в пределах 20–30 нг/мл, дефицит — при 10–19 нг/мл, тяжелый дефицит — при менее 10 нг/мл, согласно критериям Международного общества эндокринологов [8, 10]. Сопряженность уровня 25(OH)D с показателями метаболических нарушений оценивалась в квартильных группах, для обозначения которых в качестве границ использовали значения верхнего и нижнего квартилей (т.е. 25-й и 75-й процентиля) ряда значений уровня 25(OH)D.

Биохимические маркеры метаболических нарушений

Биохимическими методами определяли в крови уровни общего холестерина, триглицеридов, ХС ЛПВП, глюкозы, мочевой кислоты, расчетным методом — содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) по формуле Фридвальда:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС ЛПВП}),$$

где ОХС — уровень общего холестерина, ТГ — уровень триглицеридов.

Уровни инсулина и С-реактивного белка (СРБ) определяли методом иммуноферментного анализа (инсулин с помощью наборов DRG Instruments GmbH, Германия, СРБ — наборами «Вектор Бест», Россия). Индекс НОМА (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) как показатель инсулинорезистентности рассчитывали по формуле:

$$\text{Индекс НОМА} = \frac{\text{Инсулин (мкМЕ/мл)} \times \text{Глюкоза крови (ммоль/л)}}{22,5}$$

Повышенными значениями индекса считали уровень > 3,1 [23]. Уровень СРБ считали повышенным и рассматривали как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний при значениях > 3 мг/мл [24].

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен Этическим комитетом СГМУ (протокол № 04/5-13 от 22.05.2013).

Статистический анализ

Расчет необходимого объема выборки выполняли в программе EpiInfo 3.4.1 при условии, что альфа-ошибка составит 0,05, статистическая мощность будет равна 80%, частота согласия на исследование — 70%. Анализ полученных данных выполнен с использованием пакета статистических программ STATA 12.1 (Stata Corp., США). Для описания количественных данных использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение. Статистическую значимость различий количественных показателей квартильных групп оценивали методом однофакторного дисперсионного анализа (тест ANOVA); для выявления различий между двумя отдельными группами использовали *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок. В случае номинальных переменных для определения различий между группами применялся критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Для оценки взаимосвязей проводились корреляционный анализ методом Пирсона и многофакторный анализ методом линейной регрессии с указанием стандартизованного коэффициента регрессии β . Связь количественных показателей считали сильной при значениях коэффициента корреляции от 0,70 до 1, средней силы — от 0,30 до 0,69, слабой — до 0,29.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование были включены 319 школьников (49,2% девочек), средний возраст $13,3 \pm 1,6$ года (рис. 1).

Средний уровень 25(OH)D у детей, включенных в исследование, составил $16,7 \pm 5,1$. Нормальная обеспеченность витамином D по уровню 25(OH)D выявлена только у 5 (1,6%) школьников, недостаточность — у 61 (19,1%), дефицит — у 205 (64,3%), тяжелый дефицит — у 48 (15,1%).

Выявлена высокая частота факторов атерогенного риска (рис. 2): наиболее часто у школьников отмечались нарушения липидного спектра (у 115; 36,1%), гиперурикемия (у 93; 29,2%), признаки инсулинорезистентности (у 56; 17,6%), повышенные уровни СРБ (у 36; 11,3%).

Метаболический синдром выявлен у 14 (4,4%) участников исследования. По три компонента метаболического синдрома обнаружены у 34 (10,7%), по два компонента — у 46 (14,4%), по одному компоненту — у 55 (17,2%) детей и подростков. У 170 (53,3%) обследованных школьников не обнаружены клинико-метаболические нарушения, признанные критериями метаболического синдрома.

Рис. 1. Формирование выборки при организации поперечного исследования
Fig. 1. Sampling during management of a cross-sectional study



Рис. 2. Частота встречаемости метаболических нарушений, формирующих метаболический синдром, среди детей и подростков ($n = 319$)

Fig. 2. Incidence of metabolic disorders that form the metabolic syndrome among children and adolescents ($n = 319$)



Примечание. НОМА — индекс инсулинорезистентности, СРБ — С-реактивный белок, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

Note. HOMA — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, СРБ — C-reactive protein, ХС ЛПВП — high-density lipoprotein cholesterol.

Основной результат исследования

В квартильной группе I (по показателям обеспеченности витамином D) отмечались более высокие средние

значения инсулина, индекса НОМА, ИМТ, окружности талии, СРБ, ДАД и таких показателей проатерогенных метаболических нарушений, как уровень мочевой кислоты, глюкозы, триглицеридов, общего холестерина, ХС ЛПНП и более низкие средние значения ХС ЛПВП (табл. 1). Сравнение частоты встречаемости нарушений липидного спектра в квартильных группах показывает, что для I квартиля по сравнению с IV квартилем характерна более высокая частота дислипидемий (повышение уровня общего холестерина и ХС ЛПНП, гипоальфахолестеринемия) (табл. 2).

Корреляционный анализ выявил отрицательные взаимосвязи уровня 25(ОН)D крови средней силы со значениями СРБ ($r = -0,41$; $p < 0,001$), индекса НОМА ($r = -0,46$; $p < 0,001$), инсулина ($r = -0,44$; $p < 0,001$), мочевой кислоты ($r = -0,30$; $p = 0,001$) и слабые — со значениями окружности талии ($r = -0,25$; $p = 0,021$) и ДАД ($r = -0,27$; $p = 0,005$) (табл. 3). При проведении многофакторного регрессионного анализа статистически значимой осталась связь уровня 25(ОН)D с уровнем СРБ ($\beta = -0,55$; $p < 0,001$) и показателем индекса НОМА ($\beta = -0,96$; $p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Результаты исследования показывают, что среди подростков наблюдается высокая частота встречаемости недостаточности витамина D и факторов атерогенного риска. Выявленная сопряженность указанных метаболических нарушений подтверждает, что уже в детском

Таблица 1. Средние показатели проатерогенных метаболических нарушений у детей и подростков при квартильном ранжировании по показателям 25(ОН)D

Table 1. The mean values of pro-atherogenic metabolic disorders in children and adolescents with a quartile ranking in terms of 25(ОН)D

Показатель	I квартиль ($n = 80$)	II квартиль ($n = 79$)	III квартиль ($n = 80$)	IV квартиль ($n = 80$)	p^*	p^{**}
Возраст, лет	13,2 ± 1,3	13,2 ± 1,2	13,3 ± 1,3	13,3 ± 1,4	0,434	0,153
Девочки, абс. (%)	42 (52,5)	36 (45,6)	38 (47,5)	41 (51,5)	0,804	0,863
Индекс НОМА	2,3 ± 0,9	1,6 ± 0,7	1,3 ± 0,5	1,1 ± 0,8	0,003	0,001
Инсулин, мкМЕ/мл	11,4 ± 6,3	7,7 ± 4,3	6,1 ± 4,2	5,2 ± 3,1	0,001	0,001
ИМТ, кг/м ²	22,6 ± 4,2	20,8 ± 4,7	20,2 ± 4,4	19,6 ± 3,4	0,006	0,012
Окружность талии, см	65 ± 12	62 ± 11	59 ± 13	62 ± 12	0,032	0,034
Мочевая кислота, ммоль/л	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,014	0,021
Триглицериды, ммоль/л	0,8 ± 0,3	0,8 ± 0,4	0,7 ± 0,4	0,7 ± 0,3	0,009	0,017
ХС ЛПВП, моль/л	1,4 ± 0,4	1,5 ± 0,4	1,5 ± 0,4	1,6 ± 0,4	0,021	0,011
Общий холестерин, ммоль/л	4,1 ± 0,6	4,1 ± 0,7	4,0 ± 0,7	3,8 ± 0,6	0,032	0,059
ХС ЛПНП, моль/л	2,2 ± 0,6	2,2 ± 0,7	2,1 ± 0,7	2,0 ± 0,5	0,038	0,015
Глюкоза, ммоль/л	4,7 ± 0,6	4,6 ± 0,6	4,6 ± 0,6	4,6 ± 0,6	0,026	0,011
СРБ, мг/мл	2,9 ± 0,9	2,3 ± 0,6	1,5 ± 1,1	0,9 ± 0,8	0,001	0,001
САД, мм рт. ст.	109 ± 10	108 ± 10	108 ± 10	108 ± 11	0,072	0,051
ДАД, мм рт. ст.	69 ± 7	67 ± 6	66 ± 6	66 ± 7	0,009	0,028

Примечание. * — результаты сравнения четырех квартильных групп одновременно (тест ANOVA для количественных признаков, тест хи-квадрат ($df = 3$) для номинальных признаков). ** — результаты попарного сравнения квартильных групп I и IV. НОМА — индекс инсулинорезистентности, ИМТ — индекс массы тела, ХС ЛПВП/ЛПНП — холестерин липопротеинов высокой/низкой плотности, СРБ — С-реактивный белок, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление. Данные представлены в виде средней (M) и стандартного отклонения ($\pm \sigma$).

Note. * — the results of comparing four quartile groups simultaneously (ANOVA test for quantitative characters, chi-square test ($df = 3$) for nominal characters), ** — the results of a pair-wise comparison of the quartile groups I and IV. HOMA — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, ИМТ — body mass index, ХС ЛПВП/ЛПНП — high/low-density lipoprotein cholesterol, СРБ — C-reactive protein, САД — systolic blood pressure, ДАД — diastolic blood pressure. The data is presented as a mean (M) and standard deviation ($\pm \sigma$).

Таблица 2. Частота встречаемости нарушений липидного спектра у детей и подростков в квартильных группах, ранжированных по концентрации 25(ОН)D

Table 2. Incidence of lipid profile disorders in children and adolescents in the quartile groups ranked by the 25(ОН)D concentration

Показатель	I квартиль (n = 80)	IV квартиль (n = 80)	p
Высокий ОХС (N < 4,4 ммоль/л), абс. (%)	17 (21)	3 (4)	0,001
Гиперхолестеринемия по ЛПНП (N менее 2,85 ммоль/л), абс. (%)	14 (18)	4 (5)	0,012
Гипохолестеринемия по ЛПВП (N более 1,2 ммоль/л), абс. (%)	25 (31)	12 (15)	0,015
Гипертриглицеридемия (N < 1,0 ммоль/л), абс. (%)	11 (14)	7 (9)	0,317

Примечание. ОХС — общий холестерин, ЛПВП/ЛПНП — липопротеиды высокой/низкой плотности; N — норма.
 Note. ОХС — total cholesterol, ЛПВП/ЛПНП — low/high-density lipoproteins; N — norm.

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа и многофакторного регрессионного анализа изучения связи уровня 25(ОН)D и проатерогенных метаболических нарушений у детей и подростков

Table 3. The results of correlation analysis and multivariate regression analysis of the study of association between the 25(ОН)D level and pro-atherogenic metabolic disorders in children and adolescents

Показатель	Коэффициент корреляции (r)	p
Индекс НОМА	-0,46	0,001
Инсулин, мкМЕ/мл	-0,44	0,001
ИМТ, кг/м ²	-0,13	0,092
Окружность талии, см	-0,25	0,021
Мочевая кислота, ммоль/л	-0,30	0,001
Триглицериды, ммоль/л	-0,05	0,217
Общий холестерин, ммоль/л	-0,03	0,387
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,07	0,261
ХС ЛПНП, ммоль/л	-0,06	0,367
Глюкоза, ммоль/л	-0,10	0,135
СРБ, мг/мл	-0,41	0,001
САД, мм рт. ст.	-0,15	0,114
ДАД, мм рт. ст.	-0,27	0,005

Примечание. НОМА — индекс инсулинорезистентности, ИМТ — индекс массы тела, ХС ЛПВП/ЛПНП — холестерин липопротеинов высокой/низкой плотности, СРБ — С-реактивный белок, САД/ДАД — систолическое/диастолическое артериальное давление.
 Note. НОМА — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, ИМТ — body mass index, ХС ЛПВП/ЛПНП — high/low-density lipoprotein cholesterol, СРБ — C-reactive protein, САД/ДАД — systolic/diastolic blood pressure.

и подростковом возрасте недостаточность витамина D необходимо рассматривать в качестве одного из факторов, способствующих развитию проатерогенных метаболических нарушений и, возможно, повышающих риск их манифестации в одном из важнейших переходных периодов, когда процессы регуляции и контроля обмена веществ особенно уязвимы.

Обсуждение основного результата исследования

Один из важнейших результатов исследования — выявленная сопряженность в детском и подростковом возрасте уровня витамина D и показателей инсулинорезистентности и провоспалительных изменений, поскольку данные нарушения лежат в основе патогенеза развития атеросклеротического процесса.

Патогенез данных взаимосвязей основан на развитии инсулинорезистентности и системного воспаления, приводящих к изменениям липидного, углеводного и белкового метаболизма, дисфункции и пролиферации эндотелия сосудов и активации атеросклеротического процесса [20, 25]. При этом необходимо учитывать, что предпосылки и патогенетическая основа атеросклероза

закладываются большей частью в детском возрасте, когда профилактика нарушений фосфорно-кальциевого обмена и обеспеченность витамином D являются важнейшим педиатрическим аспектом здоровья ребенка. Рецепторы к витамину D имеются в клетках многих тканей человеческого организма — в костно-мышечной, иммунной, пищеварительной системах, эндотелии сосудов, головном мозге, поджелудочной железе и т.д. [8, 26]. При недостаточности витамина D развиваются стимуляция иммунных процессов, пролиферация и активация макрофагов, Т лимфоцитов, освобождение провоспалительных цитокинов с участием факторов некроза опухоли α , каппа-бета и др., в результате запускается каскад метаболических и иммунных реакций на клеточном уровне [13, 27, 28]. С этих позиций низкий уровень витамина D может выступать в качестве одного из запускающих или усиливающих проатерогенные нарушения факторов посредством иммуномодулирующего действия низкого уровня витамина D на уровень провоспалительных цитокинов [12, 27, 28]. При этом клинические исследования во взрослом возрасте подтверждают наличие связи низких уровней витамина D, провоспалительных

тельных изменений и инсулинорезистентности [28, 29]. В нашем исследовании была выявлена сопряженность низкого уровня витамина D и классического индикатора провоспалительных процессов — С-реактивного белка, что приводит к развитию хронических воспалительных процессов, нарушению всех видов обменов веществ в клетках организма, изменению их деятельности, повреждению и снижению чувствительности клеток к инсулину [28–30]. При сохранении провоспалительных изменений происходит повреждение клеточных структур с развитием последующей резистентности к инсулину, что подтверждается и результатами нашего исследования — выявленной сопряженностью уровня витамина D и индекса HOMA.

Указанные механизмы объясняют взаимосвязь уровня витамина D с развитием компонентов метаболического синдрома через центральные звенья патогенеза — изменение чувствительности к инсулину, гиперинсулинемию, воспалительный статус, проатерогенные метаболические изменения. Формирование инсулинорезистентности и провоспалительных изменений нарушает обмен веществ и запускает структурно-функциональные изменения сосудов, что может объяснять выявленную ассоциацию с показателями липидного спектра и артериального давления.

Кроме того, известно, что снижение уровня витамина D через изменение его эффектов приводит непосредственно к снижению чувствительности к инсулину и повышению его секреции, развитию гипергликемии [15, 31], к дислипидемии и нарушению жирового обмена (изменение обмена триглицеридов в печени и снижение липолиза) [32, 33], к артериальной гипертензии (влияние на активность ренин-ангиотензиновой системы) [16].

При воздействии на эндотелий сосудов совместно с остальными факторами риска атерогенеза указанные процессы вызывают эндотелиальную дисфункцию, генерируют гиперплазию интимы, накопление и задержку, окислительную модификацию липидов в ней, что приводит к активации эндотелиальных клеток и миграции клеток воспаления в интиму сосудов с последующей пролиферацией и изменением апоптоза гладкомышечных клеток [13, 26, 27]. Конечным этапом данного процесса будут образование фиброзной бляшки, тромбоз и ишемические нарушения. Выяснение атерогенной значимости, онтогенетических и региональных особенностей данных факторов риска и взаимосвязи их с дефицитом витамина D в детском и подростковом возрасте стало одной из основных задач современной медицины [19, 34]. Особая важность указанных фактов связана с тем, что распространенность дефицита витамина D высока во всех возрастных периодах, включая детский и подростковый возраст, как в Российской Федерации, так и в мире в целом [34, 35].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, Rocchini AP, Hayman LL, Daniels SR. Scientific Statement From the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, With the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2007;115:1948–1967.
2. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. Российские рекомендации // Российский кардиологический журнал. — 2012. — № 6 (Приложение 1). — С. 1–40. [Профилактика сердечно-сосудистых

Ограничения исследования

Результаты исследования следует с осторожностью экстраполировать на другие возрастные группы детей и подростков. При интерпретации результатов необходимо учитывать сезон проведения исследования — весенне-осенний период, т.е. период наименьшей обеспеченности витамином D, а также вариабельность результатов иммуноферментного анализа оценки уровня 25(OH)D. Патогенетические особенности развития изучаемых нарушений указывают на то, что выявленные связи имеют долгосрочные механизмы развития, для реализации которых необходимо продолжительное наблюдение за динамикой уровня 25(OH)D.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлена сопряженность показателей обеспеченности витамином D в детском и подростковом возрасте с компонентами метаболического синдрома, показателями инсулинорезистентности, хронического воспаления, факторами атерогенного риска. Показано, что недостаточность и дефицит витамина D могут способствовать ранней манифестации атерогенных метаболических нарушений. Это свидетельствует в пользу необходимости осуществления мероприятий, направленных на профилактику и коррекцию недостаточности витамина D в подростковом возрасте и всестороннюю оценку сниженного уровня витамина D в качестве фактора атерогенного риска.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Часть исследования проведена при финансовой поддержке гранта РФФИ 13-06-00733а 2013 г.

FINANCING SOURCE

Part of the study was carried out with financial support from the grant of the Russian Foundation for the Humanities 13-06-00733a 2013.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

С. И. Малявская <http://orcid.org/0000-0003-2521-0824>

А. В. Лебедев <http://orcid.org/0000-0003-1865-6748>

Г. Н. Кострова <http://orcid.org/0000-0002-3132-6439>

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы статьи выражают благодарность сотрудникам Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «СГМУ» (Архангельск) Минздрава России за помощь и содействие в организации исследования.

zabolevanij v detskom i podrostkovom vozraste. Rossijskie rekomendacii // Rossijskij kardiologičeskij žurnal. 2012;6 (Prilozhenie 1):1–40. (In Russ.)]

3. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(5):299–306.

4. Gami AS, Witt BJ, Howard OE. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death. A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:403–414.

5. Benetos A, Thomas F, Pannier B, Bean K, Jegou B, Guize L. Allcause and cardiovascular mortality using the different definitions of metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2008;102:188–191.
6. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. For the DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med.* 2004;164:1066–1076.
7. Малявская С.И., Лебедев А.В. Актуальность выявления метаболических фенотипов ожирения в детском и подростковом возрасте // Альманах клинической медицины. — 2015. — Т. 42. — С. 72–79. DOI: <http://dx.doi.org/10.18786/2072-0505-2015-42-38-45>. [Maljavskaja SI, Lebedev AV. Aktual'nost' vyjavlenija metabolicheskikh fenotipov ozhireniija v detskom i podrostkovom vozraste // Al'manah klinicheskoi mediciny. 2015;42:72–79. (In Russ.)]
8. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266–281.
9. Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:634195.
10. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;Jul;96(7):1911–30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
11. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams Jr JW, Zaza S. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;328:1490.
12. Sugden JA, Davies JI, Witham MD, Morris AD, Struthers AD. Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabetes Med.* 2008;25:320–325.
13. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:2129–2138.
14. Shi H, Norman AW, Okamura WH, Sen A, Zemel MB. 1-Alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 modulates human adipocyte metabolism via nongenomic action. *FASEB J.* 2001 Dec;15(14):2751–3.
15. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004 May;79(5):820–5.
16. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a neg-ative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004 May;89–90(1–5):387–92.
17. Haussler MR, Haussler CA, Bartik L, Whitfield GK, Hsieh JC, Slater S, Jurutka PW. Vitamin D receptor: molecular signaling and actions of nutritional ligands in disease prevention. *Nutr Rev.* 2008 Oct;66(10 Suppl 2):S98–112. doi: 10.1111/j.1753-4887.2008.00093.x. Review.
18. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1080S–1086S.
19. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Васильева С.В., Евсеева Е.А. Что нужно знать педиатру о витамине D: новые данные о его роли в организме // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2014. — Т. 3. — № 93 — С. 111–117. [Zaharova IN, Dmitrieva JuA, Vasil'eva SV, Evseeva EA. Chto nuzhno znat' pediatriu o vitamin D: novye dannye o ego roli v organizme // Pediatrija. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2014;3(93):111–117. (In Russ.)]
20. Abuannai M, O'Keefe JH. Vitamin D and cardiovascular health. *Primary Care Cardiovasc J.* 2011;4:59–62.
21. Малявская С.И., Лебедев А.В. Метаболический портрет детей с ожирением // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2015. — Т. 6. — № 60 — С. 73–81. [Maljavskaja SI, Lebedev AV. Metabolicheskij portret detej s ozhireniem // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2015;6(60):73–81. (In Russ.)]
22. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000;320:1240.
23. Зильберман Л.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., экспертный совет Российской ассоциации эндокринологов. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению сахарного диабета 2-го типа у детей и подростков // Проблемы эндокринологии. — 2014. — Т. 5. — С. 57–68. doi: 10.14341/probl201460557-68. [Zil'berman LI, Kuraeva TL, Peterkova VA, jekspertnyj sovet Rossijskoj associacii jendokrinologov. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju saharnogo diabeta 2-go tipa u detej i podrostkov // Problemy jendokrinologii. 2014;5:57–68. (In Russ.)]
24. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO III, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107:499–511.
25. Forouhi NG, Ye Z, Rickard AP, Khaw KT, Luben R, Langenberg C, Wareham NJ. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies. *Diabetologia.* 2012;55(8):2173–2182.
26. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency: an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1949–1956.
27. Chou MY, Hartvigsen K, Hansen LF, Fogelstrand L, Shaw PX, Boullier A, Binder CJ, Witztum JL. Oxidation-specific epitopes are important targets of innate immunity. *J Intern Med.* 2008;263:479–88.
28. Riachy R, Vandewalle B, Conte JK, Kerr Conte J, Moerman E, Sacchetti P, Lukowiak B, Gmyr V, Bouckenooghe T, Dubois M, Pattou F. 1,25-dihydroxyvitamin D3 protects RINm5F and human islet cells against cytokine-induced apoptosis: implication of the antiapoptotic protein A20. *Endocrinology.* 2002;143(12):4809–4819.
29. Ye WZ, Reis AF, Dubois-Laforgue D, Bellanne-Chantelot C, Timsit J, Velho G. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with obesity in type 2 diabetic subjects with early age of onset. *European Journal of Endocrinology.* 2001;145(2):181–186.
30. Lavie CJ, Milani RV, Verma A, O'Keefe JH. C-reactive protein and cardiovascular disease: is it ready for primetime? *Am J Med Sci.* 2009;338:486–492.
31. Alvarez JA, Ashraf A. Role of vitamin d in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *Int J Endocrinol.* 2010;2010:351385.
32. Cho HJ, Kang HC, Choi SA, Ju YC, Lee HS, Park HJ. The possible role of Ca²⁺ on the activation of microsomal triglyceride transfer protein in rat hepatocytes. *Biol Pharm Bull.* 2005 Aug;28(8):1418–23.
33. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA.* 2005 Nov 9;294(18):2336–41.
34. Carpenter TO, Herreros F, Zhang JH, Ellis BK, Simpson C, Torrealba-Fox E, Kim GJ, Savoye M, Held NA, Cole DE. Demographic, dietary, and biochemical determinants of vitamin D status in innercity children. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:137–146.
35. Малявская С.И., Захарова И.Н., Кострова Г.Н., Лебедев А.В., Гольшьева Е.В., Суранова И.В., Майкова И.Д., Евсеева Е.А. Обеспеченность витамином D населения различных возрастных групп, проживающих в городе Архангельске // Вопросы современной педиатрии. — 2015. — Т. 6. — № 14. — С. 681–685. DOI: <http://dx.doi.org/10.15690/vsp.v14i6.1476>. [Maljavskaja SI, Zaharova IN, Kostrova GN, Lebedev AV, Golsheva EV, Suranova IV, Majkova ID, Evseeva EA. Obespechennost' vitaminom D nase-lenija razlichnyh vozrastnyh grupp, prozhivajushhiih v gorode Arhangel'ske // Voprosy sovremennoj pediatrii. 2015;6(14):681–685. (In Russ.)]