МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

імені М. І. ПИРОГОВА

На правах рукопису

**ПУГАЧ МАРИНА МИКОЛАЇВНА**

УДК: 616.391 - 053.3:577.161.2:613.25

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ**

**ВІТАМІН D-ДЕФІЦИТНОГО РАХІТУ У ДІТЕЙ**

**ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ ПРИ ОЖИРІННІ**

14.01.10 – педіатрія

Дисертація

на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор

Токарчук Надія Іванівна

Вінниця – 2017

**ЗМІСТ**

Стор.

ЗМІСТ………………………………………………………………………...........2

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ…………………………………................4

ВСТУП……………………………………………………………………………..5

РОЗДІЛ 1. РОЛЬ ОЖИРІННЯ ТА ГЕНЕТИЧНИХ АСПЕКТІВ В

ЕТІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗІ, ДІАГНОСТИЦІ ВІТАМІН D-ДЕФІЦИТНОГО

РАХІТУ У ДІТЕЙ (огляд літератури)………………………...……………….....13

## Вітамін D-ендокринна система та її значення в етіології та

## патогенезі рахіту…………………………………..................................................13

## 1.2 Роль ожиріння та генетичних аспектів у розвитку вітамін D -

## дефіцитного рахіту у дітей…………………………………………………..........22

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ………………...........39

2.1 Клінічна характеристика обстежених дітей……………......................42

2.2 Методи дослідження…………………………………….......…….........49

РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО - ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА

ВІТАМІН D-ДЕФІЦИТНОГО РАХІТУ У ДІТЕЙ З ОЖИРІННЯМ…………...57

3.1 Клініко-анамнестична характеристика вітамін D-дефіцитного

рахітуу обстежених дітей з ожирінням…………………………...……………...57

3.2 Особливості клініко-параклінічних показників у дітей першого

року життя із вітамін D-дефіцитним рахітом і ожирінням………......................74

РОЗДІЛ 4. СТАН КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ ПРИ ВІТАМІН

D-ДЕФІЦИТНОМУ РАХІТІ У ДІТЕЙ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТТЯ................83

4.1 Характеристика статусу вітаміну D у дітей першого року життя

із вітамін D-дефіцитним рахітом залежно від фізичного розвитку……………83

4.2 Характеристика кісткового метаболізму у обстежених дітей….........105

4.3 Характеристика ліпідного обміну у обстежених дітей........................119

РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО

ПОЛІМОРФНОГО МАРКЕРА BSM I ГЕНА VDR НА ПЕРЕБІГ

ВІТАМІН D - ДЕФІЦИТНОГО РАХІТУ У ДІТЕЙ РАННЬОГО

ВІКУ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЙОГО ЛІКУВАННЯ................................................133

5.1 Частота комбінацій різних алелей однонуклеотидного

поліморфізму Bsm I гена VDR у обстежених дітей……………………..............133

5.2 Клініко-лабораторна характеристика вітамін

D-дефіцитного рахіту залежно від розподілу генотипів

поліморфного маркера Bsm I гена VDR.................................................................136

РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ…...................................................................................................149

ВИСНОВКИ…………………………………………….…………………….........164

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ…………………………….……………….........166

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ…………………………………….........167

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ЗХС – загальний холестерин

ІМТ – індекс маси тіла

КА – коефіцієнт атерогенності

ПТГ – паратиреоїдний гормон (паратгормон)

ТГ– тригліцериди

ХС ЛПВЩ –холестерин ліпопротеїдів високої щільності

ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності

Ас – діагностична точність

AUC (AreaUnderCurve) – площа під кривою

OR (OddsRatio) – відношення шансів

PVN – прогностичність негативного тесту

PVP – прогностичність позитивного тесту

ROC (Receiver Operating Characteristic) – характеристика якості тесту

SNP – поліморфізм одиничних нуклеотидів

VDR – рецептори вітаміну D

**ВСТУП**

**Актуальність проблеми.** Вітамін D-дефіцитний рахіт є одним із самих розповсюджених захворювань серед дітей перших років життя. За даними науковців поширеність вітамін D-дефіцитного рахіту в Україні залишається високою і становить 40-66 % [17]. Однак, вітамін D-дефіцитний рахіт робить суттєве внесення в структуру патології не лише дітей раннього віку, а й має несприятливий вплив на подальший розвиток дитини та формування остеопеній у дорослому віці [56].

Підраховано, що 1 млрд. людей у світі мають дефіцит або недостатність вітаміну D [108]. Дефіцит вітаміну D у дитячого населення займає провідне місце серед основних проблем ВООЗ [156, 170, 204, 228].

Враховуючи сучасні уявлення про метаболізм та фізіологічні функції холекальциферолу, значення його дефіциту в патогенезі захворювання, очевидно, необхідно розглядати не стільки з позиції недостатнього його поступлення в організм дитини, скільки з урахуванням особливостей обміну вітаміну D під впливом сукупності екзо- та ендогенних факторів, які призводять до розвитку патологічного процесу [8].

Так, метаболізм вітаміну D, депонування, біодоступність та його біологічна роль знаходяться у залежності від об’єму жирової тканини [92, 128, 160, 172].

Проблема ожиріння та надмірної маси тіла у дітей набуває загрозливого характеру в багатьох країнах світу [159]. Розповсюдженість ожиріння у дитячій популяції катастрофічно зростає як в країнах Європи, так і в Україні, та коливається в межах від 4,5 % до 38,0 % [15]. Попри усі досягнення та наукові розробки практично у всьому світі кількість дітей, які мають ожиріння, збільшується [94, 138]. Не виключенням є і наша країна, в якій протягом 2002 – 2012 років майже вдвічі зросла кількість таких дітей [14]. Актуальність цієї проблеми підтверджують дані ВООЗ, згідно з якими чисельність немовлят і дітей раннього віку (від 0 до 5 років), що мають надлишкову масу тіла або ожиріння, в усьому світі збільшилася з 32 мільйонів у 1990 році до 42 мільйонів у 2013 році [268].

Слід відмітити, що важкість перебігу соматичної патології обумовлена домінуючим місцем ожиріння та надмірної маси тіла серед захворювань дітей раннього віку. Гіпотеза про можливість ожиріння індукувати та обтяжувати перебіг соматичних захворювань у дітей раннього віку базується на теоретичних передумовах і даних клінічних досліджень [33]. При обстеженні дітей раннього віку, хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт, не завжди враховуються особливості фізичного розвитку, які зумовлюють характер перебігу захворювання.

Швидкі темпи кісткового ремоделювання у перші роки життя дитини створюють умови для розвитку остеопенічного синдрому та рахіту у дітей з ожирінням навіть на фоні проведеної специфічної профілактики. Разом з тим, відсутні чіткі дані по аналізу факторів ризику, а саме ожиріння, щодо розвитку вітамін D-дефіцитного рахіту серед дітей першого року життя.

Поява аналітичних даних про VDR сприяє новому направленню у більш поглибленому вивченні вітамін D-дефіцитного рахіту. Проте, лише в поодиноких наукових працях вивчався взаємозв'язок між рецепторами вітаміну D та вітамін D-дефіцитним рахітом [184, 188].

Дослідження на сучасному рівні відображають механізми розвитку вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей. Однак, особливої актуальності набуває комплексне вивчення кісткового метаболізму, ролі генетичних факторів, а саме поліморфізму гена VDR при вищевказаній патології у дітей першого року життя із ожирінням, надмірною масою тіла.

Висока захворюваність рахітом, незважаючи на активну специфічну профілактику, потребує уточнення його патогенезу в сучасних умовах та визначення можливих чинників неефективності профілактичних заходів. Крім того, досліджень, направлених на уточнення факторів ризику рахіту з урахуванням змін соціально-економічних умов життя, особливостей фізичного розвитку та характеру вигодовування дітей грудного віку, не проводилося.

Перспективним також є подальше вивчення залежності статусу вітаміну D, кісткового метаболізму від генотипу дітей із вітамін D-дефіцитним рахітом. Знання факторів, які впливають на статус вітаміну D у дітей першого року життя, необхідні для вивчення ефективності терапії.

Нез’ясованим залишається питання відносно того, при якому рівні 25(ОН)D, можливий розвиток рахіту та як корелюють клінічні прояви захворювання з біохімічним маркером формування кістки та швидкості ремоделювання – остеокальцином, поліморфізмом гена VDR при поєднаному впливі екзогенних та ендогенних факторів ризику.

Не викликає сумніву і той факт, що недостатність даних, які характеризують особливості перебігу рахіту, утруднює розробку сучасних рекомендацій по його діагностиці.

Таким чином, поширеність вітамін D-дефіцитного рахіту, врахування багатофакторності захворювання, вагомість наслідків, недостатність даних щодо кореляції клінічних проявів рахіту з сучасними лабораторними маркерами кісткового метаболізму, значимість статусу вітаміну D залишаються актуальними питаннями та свідчать про необхідність подальшого вивчення даного захворювання у дітей першого року життя.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертація є фрагментом двох науково-дослідних робіт кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова: «Патогенетична роль порушень метаболізму у формуванні патології новонароджених та дітей раннього віку» (реєстраційний номер: 0109U005503) та «Оптимізація діагностики та лікування соматичної патології у дітей» (реєстраційний номер: 0115U007075), де здобувач була співвиконавцем.

Здобувач проводила аналіз літературних джерел за даною проблемою, приймала участь у підборі та обстеженні тематичних хворих, статистичному опрацюванні одержаних результатів.

**Мета дослідження:** удосконалити діагностику вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя з ожирінням на підставі дослідження комплексних механізмів його розвитку шляхом визначення показників статусу вітаміну D, кісткового метаболізму, ролі однонуклеотидного поліморфізму Bsm I гену VDR.

**Завдання дослідження:**

1. Надати клініко-параклінічну характеристику вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя з ожирінням.

2. Дослідити патогенетичну роль гідроксивітаміну D в сироватці крові у дітей першого року життя з ожирінням у розвитку вітамін D-дефіцитного рахіту залежно від клініко-лабораторних показників.

3. Оцінити роль рівня остеокальцину при вітамін D-дефіцитному рахіті у дітей першого року життя з ожирінням як маркера порушення кісткового метаболізму.

4. Довести ступінь взаємозв’язків клініко-лабораторних показників вітамін D-дефіцитного рахіту зі значеннями ліпідограми у дітей першого року життя з ожирінням.

5. Вивчити вплив алельного поліморфізму Bsm I гена VDR на клініко-лабораторні показники вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя з ожирінням та оцінити ефективність терапевтичної відповіді.

*Об′єкт дослідження*: вітамін D-дефіцитний рахіт у дітей першого року життя з ожирінням.

*Предмет дослідження:* чинники ризику та клінічні прояви вітамін D-дефіцитного рахітуу дітей першого року життя з ожирінням; вміст показників кісткового метаболізму, 25(ОН)D, фосфорно-кальцієвого обміну, ліпідного метаболізму та поліморфізму Bsm I гену VDR.

*Методи дослідження:* анкетування, клініко-анамнестичні, біохімічні, генетичні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Доповнені дані про значущі фактори ризику розвитку вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя, одним з яких є фізичний розвиток (маса тіла), що перевищує вікову норму. З'ясована роль ожиріння у патогенезі даної остеопатії. Виявлено, що вітамін D-дефіцитний рахіт у дітей першого року життя із ожирінням характеризується середньо-тяжким ступенем захворювання, який асоційований із гіперплазією кісткової тканини.

Уперше обґрунтовано значущість визначення вмісту 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові при ожирінні у дітей першого року життя, що підтверджується асоціативними зв'язками з індексом маси тіла (ІМТ) та клініко-лабораторними показниками рахіту (Пат. № 93416 МПК (2014) G01N33/48 (2006.01). Спосіб діагностики рівня вітаміну D у дітей першого року життя при D-вітамін-дефіцитному рахіті на тлі ожиріння / Пугач М. М., Токарчук Н. І. (UA); заявка № u201405279; заявл. 19.05.2014; опубл.25.09.2014. Бюл. №18).

Уперше на підставі дослідження рівня сироваткового остеокальцину, як маркера кісткоутворення та можливого посередника в регуляції жирового обміну, при вітамін D-дефіцитному рахіті у дітей першого року життя із ожирінням, доведено діагностичну цінність дослідження остеокальцину як критерія тяжкості рахіту (Пат. № 96377 МПК (2014) G01N33/48 (2006.01). Спосіб діагностики стану кісткового метаболізму у дітей першого року життя при D-вітамін-дефіцитному рахіті на тлі ожиріння / Токарчук Н. І., Пугач М. М. (UA); заявка № u201405281; заявл. 19.05.2014; опубл.10.02.2015. Бюл. №3).

Уперше в Україні отримані дані щодо частоти комбінації алельних варіантів гену VDR у хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт та здорових дітей. Комплексно вивчено перебіг вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей залежно від поліморфізму Bsm I гену VDR. Виявлена різна частота генотипів поліморфного гену VDR при певних клініко-біохімічних особливостях вітамін D-дефіцитного рахіту. Доведено, що при наявності генотипу ВВ гена VDR спостерігається середньо-тяжкий перебіг рахіту з дефіцитом 25(OH)D. Вивчено вплив алельного поліморфізму гена VDR на ефективність терапії у дітей першого року життя із вітамін D-дефіцитним рахітом. Доведено, що мажорний алель b однонуклеотидного поліморфізму Bsm I гена VDR асоційований з кращою терапевтичною відповіддю при призначенні холекальциферолу хворим на вітамін D-дефіцитний рахіт.

Доповнена схема патогенезу і алгоритм діагностичних заходів при вітамін D-дефіцитному рахіті у дітей з ожирінням на підставі визначення показників сироваткових 25(ОН)D, остеокальцину, ролі однонуклеотидного поліморфізму Bsm I гену VDR.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблений комплекс клініко-лабораторних досліджень дозволяє лікарю закладу практичної охорони здоров’я удосконалити рівень діагностики вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя із ожирінням.

Доведена необхідність дослідження статусу вітаміну D за визначенням рівня сироваткового 25(OH)D, який асоційований зі ступенем тяжкості захворювання та порушенням кісткового метаболізму. Продемонстрована доцільність визначення остеокальцину в сироватці крові як маркера порушення кісткового обміну при вітамін D-дефіцитному рахіті у дітей першого року життя із ожирінням, що сприяє поліпшенню ефективності діагностики метаболічних змін при даній остеопатії.

Отримані результати дослідження дозволяють виділити розроблені критерії ефективності специфічної терапії в дітей залежно від поліморфізму Bsm I гену VDR. Доведено діагностичну значущість генетичного дослідження, а саме: при наявності генотипу ВВ однонуклеотидного поліморфізму Bsm I гену VDR збільшується вірогідність розвитку захворювання середнього ступеня тяжкості. Мажорний алель b однонуклеотидного поліморфізму Bsm I гена VDR асоційований з кращою ефективністю терапевтичної відповіді при призначенні холекальциферолу хворим на вітамін D-дефіцитний рахіт. Дослідження поліморфного маркера Bsm I гену VDR доцільно проводити у дітей із вітамін D-дефіцитним рахітом ІІ ступеня тяжкості на тлі ожиріння при відсутності терапевтичної відповіді, що дозволяє лікарю оптимізувати діагностику та персоніфіковано підвищити якість лікувальних заходів.

**Впровадження результатів досліджень у практику.** Результати дослідження впроваджені у клінічну практику роботи інфекційно-боксованого відділення для дітей раннього віку Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, відділення педіатрії Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні, Івано-Франківської обласної дитячої клінічної лікарні, кабінету катамнезу при консультативній поліклініці Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні, Київської міської дитячої клінічної лікарні № 1, Тернопільської міської дитячої комунальної лікарні.

Результати дослідження використовуються у навчальному процесі кафедри педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем обрано напрямок наукового дослідження, сформульовано мету та завдання, розроблено дизайн дослідження, проведено обробку первинного матеріалу, клінічного обстеження, спостереження за пацієнтами. Здобувачем сформована комп'ютерна база клініко-лабораторних даних, проведена статистична обробка матеріалу з подальшим аналізом, інтерпретацією і впровадженням у практику результатів роботи, розроблена реєстраційна карта хворого на вітамін D-дефіцитний рахіт та практично здорових осіб контрольної групи. Здобувач сформулювала висновки та практичні рекомендації, оформлені статті, патенти, тези, наукові доповіді.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації та результати дослідження були представлені на V (50 університетській) міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених (м. Вінниця, 15-16 травня 2014 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика» (м. Одеса, 11 квітня 2014 р.); The Second European Conferenceon Biology and Medical Sciences (Vienna, 15 August 2014); Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах ближнього зарубіжжя» (м. Київ, 3-4 жовтня 2014 р.); Х конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м. Київ, 6 - 8 жовтня 2014 р.); VI Конгрессе педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» (г. Минск, 9-10 октября 2014 г.); Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики» (м. Львів, 26-27 грудня 2014 р.); ХVІ Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковських читань) (м. Запоріжжя, 23-25 вересня 2014 р.); Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (г. Гродно, 27 января 2015 г.); VІ міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених (м. Вінниця, 15 травня 2015 р.); The Second International Conference «Vitamin D – Minimum, Maximum, Optimum» (Warsaw, 16-17 October 2015); ХVII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковських читань) (м. Дніпропетровськ, 23-25 вересня 2015 р.); ХІІІ Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2016» (м. Вінниця, 7-8 квітня 2016 р.).

**Публікації.** За результатами роботи опубліковано 19 наукових праць, із них 6 статей у журналах (4 – рекомендованих МОН України, 2 – у зарубіжних фахових журналах), 2 деклараційних патенти України на корисну модель; 11 тез – у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертацію написано відповідно загальноприйнятій формі на 198 сторінках машинописного тексту. Дана робота складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел. Дисертація ілюстрована 33 таблицями та 42 рисунками. Список використаних джерел представлено на 32 сторінках, він включає 58 публікацій кириличною графікою та 214 –латиницею.

**РОЗДІЛ 1**

**РОЛЬ ОЖИРІННЯ ТА ГЕНЕТИЧНИХ АСПЕКТІВ В ЕТІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗІ, ДІАГНОСТИЦІ ВІТАМІН D-ДЕФІЦИТНОГО РАХІТУ У ДІТЕЙ (огляд літератури)**

1.1 Вітамін D-ендокринна система та її значення в етіології та патогенезі рахіту

Наше сьогодення характеризується значною клінічною та академічною зацікавленістю вітаміном D, про що свідчить ряд розробок за останнє десятиліття. Отримані нові наукові дані про метаболізм вітаміну D призвели до зміни поглядів на нього, як на звичайний вітамін. У даний час прийнято говорити про цілісну вітамін D-ендокринну систему, яка забезпечує не тільки регуляцію фосфорно-кальцієвого обміну, але і підтримує функціонування багатьох органів і систем [11, 157]. Розширені, вдосконалені діагностичні можливості та результати сотень досліджень, що проводяться у світі, вказують на багатовекторну роль вітаміну D в організмі людини і різноманітні негативні наслідки, пов'язані з його недостатньою забезпеченістю, особливо – серед педіатричного контингенту. У зв'язку з цим зросла увага до питань забезпеченості організму даним вітаміном в різні вікові періоди життя людини, зокрема в дитячому віці. Зростаючий об'єм наукових даних з цієї проблеми, заснований на принципах доказової медицини, спонукає практичних фахівців до перегляду та актуалізації діючих стандартів діагностики, лікування та профілактики захворювань, асоційованих із гіповітамінозом D [49].

В даний час недостатність і здебільшого дефіцит вітаміну D являє собою пандемію, що охоплює велику частину загальної популяції, включаючи дітей і підлітків, вагітних і годуючих жінок. Дефіцит D-гормону (частіше позначається як дефіцит вітаміну D) у дітей займає провідне місце серед основних проблем Всесвітньої організації охорони здоров'я [108].

На жаль, епідеміологічні дані про поширеність недостатності або дефіциту вітаміну D серед дитячого населення досить рідкісні і недостатньо вивчені в більшості країн. Згідно з результатами недавніх популяційних досліджень, поширеність гіповітамінозу D серед дитячого населення значна і варіює від 29 % до 100 % [121, 174, 190, 203, 229]. Протягом останніх років повідомлення про відродження дефіциту вітаміну D серед європейської педіатричної популяції призвели до збільшення зацікавленості до даної проблеми з боку фахівців в області охорони здоров'я, засобів масової інформації та громадськості [248].

Особливе занепокоєння викликає забезпеченість цим вітаміном у вагітних і годуючих жінок. Не дивлячись на широке застосування полівітамінних комплексів, дефіцит вітаміну D серед вагітних жінок часто реєструється в багатьох популяціях світу, його частота становить від 18 % до 98%. Значна поширеність низьких значень вітаміну D у матерів означає, що досить високий відсоток дітей в усьому світі народжуються з недостатнім депо вітаміну D [103, 152, 153].

Не можна не погодитися з існуючою в професійному середовищі думкою про те, що при сумлінно проведеному огляді дітей раннього віку, у переважної більшості з них можна відзначити більш-менш виражені ознаки активного або перенесеного вітамін D-дефіцитного рахіту. Актуальність зазначеної проблеми в дитячій популяції підтверджена статистичними даними. Більшість літературних джерел вказує на його частоту у дітей 1-го року життя від 20 % до 65 %, залежно від кліматично-географічних умов їх проживання [53].

Літературні дані повідомляють про збільшення числа виявлених випадків рахіту навіть у розвинених країнах на протязі останніх років. Однак, залишається незрозумілим, чи зростання поширеності рахіту пояснюється появою можливості діагностики дефіциту вітаміну D з використанням лабораторного тестування на сучасному етапі чи фактичним зростанням чисельності захворювання, викликаних харчовими або екологічними факторами [131, 179, 145].

Подібна ж ситуація відбувається і в нашій країні, про що свідчить ряд вітчизняних досліджень. За даними науковців поширеність рахіту в Україні залишається високою і становить 40-66 % [17] Однак, справжні цифри можуть значно перевищувати офіційні у зв’язку з гіподіагностикою легких форм рахіту.

Дефіцит вітаміну D являється головним, але не єдиним етіологічним фактором у розвитку рахіту у дітей раннього віку. Підтвердження цього отримано завдяки появі можливості визначати концентрацію метаболітів вітаміну D в крові. З'ясувалося, що не завжди у дітей з клінічними і біохімічними ознаками рахіту має місце низький рівень вітаміну D, підтверджений лабораторно. Поряд з дефіцитом вітаміну D, у розвитку рахіту важливу роль відіграє недостатнє надходження в організм дитини кальцію, фосфору, магнію, білків, інших вітамінів (С, групи В) і мінералів, незрілість ендокринних систем, що здійснюють регуляцію процесів остеогенезу, транспортних механізмів та інших важливих обмінних реакцій. Саме розуміння рахіту як поліетіологічного захворювання дозволяє організувати його адекватне лікування та профілактику [49, 149, 169,176].

Останнім часом вітамін D-дефіцитний рахіт за своїм практичним значенням залишається в центрі уваги вчених, лікарів-педіатрів та сімейних лікарів. Це не лише педіатрична, але й медико-соціальна проблема. Дане захворювання заслуговує особливої уваги через високий ризик формування незворотних деформацій опорно-рухової системи, метаболічних порушень. У зв’язку з ефективністю своєчасної допомоги, можливістю зберегти здоров'я та попередити розвиток більш серйозних захворювань у старшому віці, вивчення обмінних змін при даній патології являється актуальним [53].

На сьогоднішній день вітамін D-дефіцитний рахіт розглядається як захворювання не стільки з позиції недостатнього надходження вітаміну D в організм дитини, скільки з урахуванням особливостей обміну вітаміну D під впливом ендо- та екзогенних факторів [8]. Згідно з сучасними уявленнями, рахіт – це багатофакторне захворювання, при якому виникає невідповідність між високою потребою зростаючого організму дитини в солях кальцію і фосфору і недостатнім розвитком регуляторних систем, які забезпечують надходження цих електролітів у тканини. У дітей раннього віку вітамін D-дефіцитний рахіт викликає деформації скелету і порушує всі види обміну речовин, що значно погіршує перебіг інших захворювань. Важливим в даний час є розуміння вищевказаної нозологічної одиниці як обмінного порушення, а не тільки як D-дефіцитного стану. Згідно МКХ - 10, рахіт відноситься не до розділу гіповітамінозів, а до розділу захворювань ендокринної системи та обміну речовин [56].

Протягом останніх років відомості про патогенез рахіту та роль вітаміну D значно доповнились новими даними. Незважаючи на певні успіхи, вищевказана тема залишається складною та дискутабельною. Сотні років боротьби з цим захворюванням, сучасні діагностичні та терапевтичні можливості, на жаль, не забезпечили його ліквідації. В сучасних умовах вітамін D-дефіцитний рахіт продовжує залишатися проблемою Всесвітньої організації охорони здоров'я в багатьох країнах, незважаючи на наявність дешевих і ефективних засобів профілактики цього захворювання [156, 170, 204, 228]. Рахіт зустрічається у всіх країнах світу, але особливо часто спостерігається у дітей, які проживають в країнах з низьким рівнем життя. В розвинених країнах, в яких проводиться специфічна профілактика вітаміном D та вітамінізація продуктів дитячого харчування, важкі форми рахіту стали рідкістю, хоча легкі та середньотяжкі прояви захворювання є досить поширеними серед малюків у цих країнах [43].

Для кращого розуміння сутності рахіту необхідно мати уявлення про фізіологічні ролі вітаміну D в організмі, а також про шляхи його метаболізму. Загальновідомими залишаються на сьогоднішній день два шляхи надходження цього вітаміну в організм людини: з харчовими джерелами чи лікарськими засобами, які містять в своєму складі ергокальциферол (D2) чи холекальциферол (D3) та в результаті синтезу вітаміну D в шкірі. Фотохімічний процес синтезу вітаміну D відбувається під впливом ультрафіолетових променів з певною довжиною хвилі (290 – 310 нм) в мальпігієвому і базальному шарах шкіри з 7 - дегідрохолестерина утворенням попередника вітаміну D, який прямо в шкірі піддається метаболічним перетворенням і трансформується у вітамін D3. Перш ніж стати метаболічно активним, вітамін D повинен пройти наступні етапи гідроксилювання. Перетворення вітаміну D в його перший активний метаболіт 25(OH)D3 (кальцидіол) відбувається в гепатоцитах за допомогою ферменту 25 - гідроксилази (CYP2R1). У дослідженнях останніх років з ідентифікації ферментів, що здійснюють реакції гідроксилювання вітаміну D3 до 25(OH)D3, встановлено, що в цьому процесі задіяні також ізоферменти цитохрому P-450: CYP2C9 і CYP2D6. Другий етап відбувається в проксимальних канальцях нирок під дією ферментів 1α-гідроксилази (CYP27B1) і 24-гідроксилази (CYP24A1) з утворенням гормонально активних форм - 1,25-дигідроксихолекальциферолу (кальцитріолу, D-гормону) і 24,25-дигідроксихолекальциферолу (секакальци-федіолу). Сучасні наукові повідомлення стверджують, що рецептори до 1α - гідроксилази мають не лише ренальну локалізацію, а широко поширені в багатьох тканинах організму людини [59]. Крім нирок фермент CYP27B1 був виявлений в клітинах кісткової тканини, що призводить до локального синтеза 1,25(OH)2D в межах остеоцитів і безпосередньо впливає на діяльність остеобластів, остеоцитарного дозрівання і ремоделювання кістки. За останніми даними здатністю синтезувати метаболіти вітаміну D3 володіють клітини багатьох органів і тканин [58, 60, 82, 197, 218, 264]. Дослідження останнього десятиліття показали, що існують і інші шляхи метаболізму вітаміну D, пов’язані з виробництвом принаймні 40 метаболітів, роль яких відома частково [115, 221].

Фотохімічний процес синтезу вітаміну D в шкірі під дією сонячної експозиції залежить від пігментації, широти і довготи розташування регіону, атмосферних компонентів (забрудненості, хмарності тощо), тривалості світлового дня, добового часу, пори року, застосування сонцезахисних кремів і від площі шкірного покриву, не прикритого одягом [48, 206, 226]. У той час як сонце являється потенціальним джерелом вітаміну D, експерти ВООЗ та педіатричних асоціацій рекомендують оберігати дітей від прямих сонячних променів та використовувати захисний одяг з метою профілактики раку шкіри та інших несприятливих наслідків для здоров'я [79, 268]. У зв'язку з цим, надзвичайно важливий баланс між захистом шкіри від надлишкового опромінення і забезпеченням синтезу вітаміну D в шкірі під дією сонячного світла.

Сучасні дослідження про вплив дефіциту вітаміну D на організм людини привертають все більшу увагу дослідників. Пошук літературних джерел виявив чисельні наукові праці, присвячені вивченню нових біологічних ролей вітаміну D. Проведені раніше дослідження показали, що 1,25(OH)2D3 є стероїдним гормоном і його кінцева точка прикладання безпосередньо пов'язана з генетично детермінованими властивостями рецепторів вітаміну D (VDR). Відомо, що більшість клітин в організмі людини мають рецептори до даної речовини, які і забезпечують його плейотропний ефект [74, [155](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Soares%20MJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22385576), 193, 269]. Крім класичних органів-мішеней (кістки, кишківник, нирки), рецептори вітаміну D були виявлені в жировій тканині, імунних клітинах, серці, ендотелії судин, мозку, підшлунковій та паращитоподібній залозах, шкірі та інших органах [207, 246]. Накопичено безліч відомостей про специфічні ефекти кальцитріолу, не пов'язаних з його кальціотропною активністю. Різними дослідженнями було встановлено, що, окрім основної функції, яка полягає в всмоктуванні кальцію в кишківнику та ремоделюванні кісток, вітамін D відіграє важливу роль у всіх системах організму, а саме: впливає на регуляцію клітинного циклу, гальмування клітинної проліферації, стимуляцію функції макрофагів та синтез антимікробних пептидів, секрецію інсуліну, регуляцію ренін-ангіотензинової системи, згортання крові, фібриноліз, функціонування серцевого м’яза, розвиток скелетної мускулатури та інші. Раніше вважалося, що основна роль вітаміну D полягає у профілактиці та лікуванні рахіту у дітей та остеопорозу у дорослих. Хоча за даними літератури, вітамін D є фактором, який запобігає розвитку та знижує ризик цілого ряду хронічних захворювань [16, 50, 88, 91, 209, 254]. Отже, VDR представляє важливу терапевтичну мішень при лікуванні різних захворювань, таких як рак, псоріаз, рахіт, ниркова остеодистрофія і аутоімунні розлади [81]. Дефіцит вітаміну D у вагітних та дітей раннього віку збільшує ризик розвитку (метаболічний імпринтинг або епігенетична регуляція експресії генів) затримки формування структур мозку, вродженої катаракти, діабету I типу, аутоімунних та атопічних захворювань, серцево-судинної патології. Таким чином, вітамін D перетнув кордони регуляції метаболізму кальцію і фосфатів і став важливим агентом в ряду інших фізіологічних функцій [23, 216]. Потенційні плейотропні ефекти метаболітів вітаміну D підтверджують гіпотезу про те, що дефіцит вітаміну D є універсальним фактором ризику для розвитку багатьох захворювань [247].

Дослідження показують, що адекватне споживання вітаміну D під час вагітності є оптимальним для матері, плоду і дитини. На сучасному етапі відзначено, що материнський дефіцит призводить до змін в кістковій тканині ще до народження дитини, і в постнатальному періоді життя, ймовірно, посилює ці порушення [146, 154, 167, 212]. За даними літератури, дефіцит вітаміну D у вагітних пов'язують з підвищеним ризиком прееклампсії, гестаційного цукрового діабету і необхідністю кесаревого розтину [87, 139].

Накопичені на сьогодні наукові дані доводять, що джерелом вітаміну D під час внутрішньоутробного розвитку є плацента, у постнатальному періоді – молоко матері та синтез у шкірі під впливом сонячних променів. Концентрація вітаміну D у немовлят до 2 місяців корелює з його рівнем у їхніх матерів. У подальші місяці та роки життя визначальними факторами є харчування і вплив сонячних променів. Велика кількість наукових робіт присвячена створенню рекомендованих добових доз вітаміну D у вагітних жінок. Адже існує доказ того, що поточні рекомендації добавок препаратів вітаміну D, особливо для вагітних і лактуючих жінок, є недостатніми для адекватного забезпечення ним в цих групах. Материнське молоко, безперечно, є ідеальним харчуванням і являється «золотим» стандартом вигодовування для немовлят. Проте, навіть при достатній забезпеченості матері вітаміном D його вміст у жіночому молоці знаходиться в діапазоні близько 20 – 78 МО / л (залежно від пори року). Тобто це становить мінімум десяту частину добової потреби малюка, що не може задовольнити потребу в ньому зростаючої дитини. З огляду на це, недостатність вітаміну D у матері, а також виключно грудне вигодовування без додавання вітаміну D є значущими факторами ризику рахіту в ранньому дитинстві [41, 129, 166, 211, 225].

Для профілактики рахіту вкрай важливим є правильне харчування малюків. На сьогоднішній день безліч наукових праць, присвячених вивченню забезпеченості вітаміном D дітей раннього віку залежно від характеру вигодовування. Відомо, що при неможливості природного вигодовування перевага надається використанню адаптованих сумішей. Слід відзначити, що більшість сучасних формул адаптованих молочних сумішей в даний час містять 400 МО / л холекальциферолу, а також кальцій і фосфор в оптимальному співвідношенні 1,8 - 2:1, що має забезпечувати максимальне засвоєння елементів у шлунково-кишковому тракті немовляти. Особливий вплив на засвоєння кальцію надає жировий склад молочних сумішей. Зокрема, є дані, що включення до складу суміші бета-пальмітату (тригліцеридів, що містять пальмітинову кислоту в середній (бета) позиції) перешкоджає формуванню в кишечнику нерозчинних солей жирних кислот з кальцієм, забезпечуючи тим самим повне засвоєння мінералу. Розглядаючи переваги сучасних молочних сумішей, слід все ж зазначити, що добовий обсяг харчування, що забезпечує фізіологічну потребу дитини у вітаміні D, досягається тільки до 5-6-місячного віку, а клініка рахіту розвивається на початку першого півріччя життя дитини. Тим не менш, дефіцит вітаміну D може мати місце, якщо дитина мала низький статус вітаміну D при народженні із-за дефіциту вітаміну D у матері під час вагітності і якщо дитина отримувала недостатню профілактичну дозу вітаміну D [12, [194](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Sahay%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22470851)]. Особливо часто відчувають дефіцит вітаміну D і, отже, частіше хворіють на рахіт діти, що перебувають на штучному вигодовуванні неадаптованими молочними сумішами. Це пов'язано з низьким вмістом вітаміну D у коров'ячому молоці (5-40 МО) і надлишком у ньому фосфору, що робить співвідношення між концентрацією кальцію і фосфору несприятливим для всмоктування кальцію в кишечнику [43].

Дуже небагато продуктів за своєю природою містять вітамін D. Одним з найбільш багатих джерел є жирна риба, печінка, яєчний жовток. Вітамін D в цих продуктах представлений у формі метаболіту 25(OH)D3. Вітамін D2 (ергокальциферол) надходить в організм тільки з рослинними продуктами харчування, причому вельми в невеликих кількостях. Всі інші продукти харчування практично позбавлені вітаміну D. У зв'язку з цим у ряді країн його спеціально додають у деякі продукти, наприклад, в молоко, фруктові соки, маргарин [9, 191, 202].

Оскільки в сучасних умовах життя практично неможливо підтримувати статус вітаміну D на достатньому рівні тільки за допомогою сонячної інсоляції та харчування, необхідно заповнювати його дефіцит і за допомогою додаткового прийому даного вітаміну D, підтримувати його вміст в організмі дітей не тільки раннього, а й старшого віку, а також підлітків і дорослих [5].

Слід відзначити, що більшість харчових джерел вітаміну D не рекомендовано до вживання в ранньому дитячому віці, а перелік продуктів, багатих на цей вітамін, порівняно невеликий. Отже, оптимальна фізіологічна потреба у вітаміні D не може бути досягнута без додаткового прийому вітаміну.

На сьогоднішній день у світі застосовуються різні схеми профілактики та лікування рахіту, однак єдиної і визнаної на міжнародному рівні програми не існує. У зв’язку з вищевказаним необхідно відмітити, що деякі з них відрізняються від діючого протоколу нашої країни тим, що профілактичне застосування препаратів вітаміну D у дітей починається з перших днів життя і обмежується не лише періодом раннього дитинства. Ймовірно, це пояснюється високою поширеністю дефіциту вітаміну D серед вагітних жінок у світі та значимістю достатнього його рівня як для скелету, так і організму в цілому. Так, за даними Інституту Медицини для максимального скелетного здоров’я, дітям віком 0-1 року і 1-18 років потрібно 400 МО і 600 МО вітаміну D на добу, відповідно. А згідно з рекомендаціями Суспільства ендокринологів, для профілактики і лікування дефіциту вітаміну D у дітей 0-1 року і 1-18 років потрібно 400-1000 МО / добу та 600-1000 МО / добу, відповідно [126]. Цікавими є положення документу Комітету з харчування Французького товариства педіатрії з викладенням позиції щодо призначення вітаміну D залежно від типу вигодовування. Згідно з цими рекомендаціями профілактична доза холекальциферолу у немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні повинна становити 1000-1200 МО / добу, для дітей віком до 18 місяців з моменту отримання молока, фортифікованого вітаміном D: додаткова доза - 600-800 МО / добу; для дітей віком до 18 місяців з моменту отримання коров'ячого молока незбагаченого вітаміном D: додаткова доза дорівнює 1000 - 1200 МО / добу [261].

Добре відоме і незаперечне судження про те, що майбутнє належить медицині профілактичній, що дуже вдало можна продемонструвати на прикладі обговорюваної проблеми. Звісно, не все в боротьбі з вітамін D-дефіцитним рахітом залежить від лікаря - наприклад, не завжди під силу добитися високої комплаєнтності з боку пацієнтів і їхніх батьків, вплинути на несприятливі соціально-економічні умови життя сім'ї, на ставлення батьків до здоров'я своєї дитини. Хоча профілактика цієї патології в значній мірі залежить від інформованості, обізнаності про причини, зумовлюючі фактори розвитку захворювання та усвідомлення медичними працівниками й широкої громадськості про необхідність адекватного забезпечення вітаміну D в уразливих групах дітей.

1.2 Роль ожиріння та генетичних аспектів у розвитку вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей

Відомо, що безліч факторів впливає на статус вітаміну D в організмі, спектр яких у кожної дитини різний. Основні фактори ризику розвитку рахіту вперше були визначені А. І. Ривкіним в 1985 році. Саме з їх врахуванням проводиться профілактика та лікування даної нозології у дітей раннього віку в нашій країні згідно з діючим документом «Протокол лікування та профілактики рахіту у дітей» (Наказ МОЗ України «Про погодження протоколів лікування дітей за спеціальністю "Педіатрія "№ 9 від 10.01.2005 р.).

В сучасних умовах фактори ризику вітамін D-дефіцитного рахіту зазнали подальшого вивчення через зміни соціально-економічних, екологічних умов життя, стану здоровˊя жінок репродуктивного віку, особливостей фізичного розвитку та характеру вигодовування немовлят [10].

Так, сучасні дослідження вказують, що ожиріння являється одним із факторів ризику дефіциту вітаміну D у дітей [95, 105, 244, 245, 248, 258]. Існують докази того, що метаболізм даної речовини, депонування, біодоступність та біологічна роль знаходяться в залежності від об’єму жирової тканини [238]. Результати наукових досліджень вказують на підвищений ризик дефіциту вітаміну D у тих, хто страждає ожирінням [134, 196, 217, 231]. Нещодавні дослідження довели, що люди, які мають надмірну масу тіла, на відміну від людей з нормальною вагою потребують більш високих доз вітаміну D для досягнення однакових концентрацій сироваткового вітаміну D [102]. За матеріалами клінічних рекомендацій Міжнародного ендокринологічного товариства, які створені за принципами доказової медицини, особи з ожирінням для їх вікової групи потребують принаймні в 2-3 рази більше вітаміну D для оптимального забезпечення ним організму [108]. Результати інших досліджень погоджуються з цим положенням і доповнюють їх даними, що доза препаратів вітаміну D у 1,5 рази повинна бути вищою для людей з надмірною масою тіла по відношенню до осіб з нормальною масою тіла [214].

Популяційні дослідження, які проводилися в педіатрії та вивчали асоціацію ожиріння з дефіцитом вітаміну D, отримали наступні результати. У більше ніж  50 % норвезьких дітей та підлітків з надмірною масою тіла був виявлений низький 25(OH)D статус, з них 19 % мали дефіцит вітаміну D [259]. Аналіз забезпеченості вітаміном D серед американських дітей продемонстрував, що дефіцит вітаміну D був зареєстрований у 29 % осіб з надмірною масою тіла, у 34 % дітей з ожирінням та 49 % пацієнтів з тяжким ожирінням, що достовірно відрізнялось від статусу вітаміну D дітей з масою тіла, що відповідала віковій нормі [227]. Вивчення вищезазначеного зв’язку серед італійських дітей показало, що лише 19 % з них були достатньо забезпечені вітаміном D, тоді як майже у половини обстежених пацієнтів констатовано дефіцитний стан [249]. У афроамериканських підлітків з ожирінням відмічена кореляція низьких значень сироваткового 25(OH)D з рівнем адипонектину, ІМТ, резистентністю до інсуліну [241]. Аналогічні висновки (зв'язок дефіциту вітаміну D з маркерами ожиріння) були продемонстровані серед дітей, які мешкають на Кавказі, в тропічних умовах (Малайзії, Колумбії), Бразилії [73, 122, 240, 257].

Не дивлячись на зростаючий об'єм наукових даних з цієї проблеми та досягнення певних успіхів, слід зазначити, що природа асоціації ожиріння та дефіциту вітаміну D остаточно не з’ясована. Патогенетичний взаємозв'язок між ожирінням та дефіцитом вітаміну D, напевно, зумовлений декількома механізмами. По-перше, при ожирінні вітамін D, який являється жиророзчинною речовиною, розподіляється в значному об'ємі жирової тканини, що призводить до зниження його концентрації в плазмі крові [29]. По-друге, при надмірній масі тіла виникає обмеження біодоступності вітаміну D, що викликане захопленням вітаміну D адипоцитами та депонуванням в жировій тканині. Є наукові праці, які стверджують, що існує пряма пропорційна залежність дефіциту вітаміну D з клінічними і лабораторними маркерами ожиріння, такими як індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії і відсоток загального жиру в організмі в дорослих та дітей [70, 106, 118, 168, 199, 236, 246]. По-третє, існують генетичні докази того, що збільшення значення ІМТ призводить до зниження рівня вітаміну D в сироватці крові [92]. По-четверте, відносно дітей раннього віку, доведено, що одним із значимих факторів ризику розвитку вітамін D-дефіцитного рахіту в сучасних умовах являються прискорені темпи збільшення маси тіла та зросту [8]. Також досить важливим є факт, що при надмірній вазі спостерігається збільшення навантаження на кісткову систему.

Жирова тканина в сучасному розумінні є не тільки джерелом енергії в організмі, а й істинним ендокринним органом, який продукує і впливає на секрецію широкого спектра медіаторів, що регулюють функцію жирової тканини і важливих віддалених органів, а саме печінки, підшлункової залози, серцево-судинної системи і скелетних м'язів. За даними літератури, адипоцити жирової тканини секретують більше 50 біологічно активних речовин, які істотно розрізняються за структурою і функціями, серед них цитокіни, хемокіни, фактори росту, молекули системи комплементу і гормони. Ці біологічно активні фактори впливають на вираженність процесів у багатьох органах прямо або завдяки нейроендокринним механізмам. При метаболічних порушеннях, таких як ожиріння, збільшення розмірів адипоцитів призводить до дисфункції в жировій тканині та зсуву в секреторному профілі з підвищенням випуску прозапальних адипокінів [47, 61, 62, 113, 187].

Останні дослідження показують, що жирова тканина може бути безпосереднім об'єктом фізіологічних дій вітаміну D. Доведено, що вітамін D може впливати на ожиріння через численні механізми, у тому числі на експресію білка, окислювальний стрес, запалення і клітинний метаболізм [234]. Останні дані фокусується на залученні 1,25(OH)2D3 (кальцитріолу, активного метаболіту вітаміну D) в регуляції запалення жирової тканини при ожирінні за рахунок зниження прозапальних цитокінів, які секретуються в жировій тканині. Крім того, нові перспективи в контексті ожиріння і пов'язаних з ним патофізіологічних порушень відкриває участь кальцитріолу в модулюванні експресії адипокінів, зниженні набору моноцитів людськими преадипоцитами і відновленні поглинання глюкози в адипоцитах [116, 242, 255]. Існує доказ того, що вітамін D впливає на жирову масу, перешкоджаючи адипогненетичним транскрипційним факторам і накопиченняю ліпідів протягом диференціації адипоцитів. Таким чином, дефіцит вітаміну D може призвести до порушення нормального метаболічного функціонування жирової тканини. Враховуючи важливість цієї тканини в енергетичному балансі, ліпідному обміні і запаленні при ожирінні, розуміння механізмів вітаміну дії D в адипоцитах можуть зробити істотний вплив на підтримку метаболічного здоров'я [256].

З огляду на літературні дані жваво обговорюється негативний вплив надлишку жиру на підвищення катаболізму і утворення неактивних форм вітаміну D, надмірне депонування його у жировій тканині, зниження активності 1α-гідроксилази в інфільтрованій жиром печінці. З іншого боку, широка представленість і можливість експресії рецепторів вітаміну D у жировій тканині, що беруть участь у ліпогенезі, липолізі і адипогенезі, підвищення вмісту паратгормону, що відмічається при дефіциті вітаміну D і яке активує ліпогенез, дозволяють розглядати вітамін D в якості самостійного фактора ризику накопичення жирової тканини [19, 55, 104]

На сьогоднішній день у переліку міжнародних зарубіжних посібників можна зустріти рекомендації з лікування та профілактики вітамін D-дефіцитних станів, автори яких вказують, що діти з ожирінням потребують більш високого дозування вітаміну D, порівняно з особами, чий фізичний розвиток відповідає віковій нормі [175, 180]. Наукові повідомлення стверджують про наявність негативної кореляції між ІМТ та збільшенням статусу вітаміну D у відповідь на додатковий прийом холекальциферолу [195]. Існують також докази того, що вітамін D може зробити свій внесок в регулювання маси тіла при ожирінні, особливо в поєднанні з обмеженою енергетичною дієтою. З цією метою було запропоновано застосування холекальциферолу як перспективної стратегії для профілактики ожиріння і розвитку пов'язаних з ним ускладнень [78, 89, 99, 205].

Щодо асоціації дефіциту вітаміну D та ожиріння, незважаючи на певні успіхи, багато питань ще не вивчені. Не з’ясовані положення, що лежать в основі та напрямок причинного зв’язку дефіциту вітаміну D та ожиріння [217]. Необхідно зазначити, що всі дослідження, присвячені вищевказаному взаємозв’язку, проводилися у дорослих та дітей старшого віку. Дані наукові праці не мають однозначного висновку. Результати останніх досліджень показують, що асоціація рівня вітаміну D та ожиріння у дітей являється складною проблемою та потребує подальшого детального вдосконалення.

Аналіз сучасних літературних джерел доводить, що дослідження тільки біохімічних показників кальцій-фосфорного обміну не дозволяють адекватно оцінити недостатність вітаміну D. Поява доступних методів лабораторної діагностики, зокрема визначення рівня сироваткового вітаміну D, являється важливим аспектом для своєчасного виявлення дефіциту вітаміну D серед дітей з груп високого ризику щодо його розвитку та моніторингу терапії .

Слід зазначити, що функціональним показником вмісту вітаміну D в організмі людини є рівень 25(OH)D (проміжної біологічно малоактивної транспортної форми, кальцидіолу, 25-гідроксикальциферолу, гідроксивітаміну D) циркулюючого в крові після гідроксилювання в печінці метаболіту вітаміну D. Загальний 25-гідроксивітамін D включає в себе сумарний вміст в крові 25(ОН)D2 і 25(ОН)D3. Рівень даної речовини відображає як утворення вітаміну D в шкірі, так і надходження його з їжею [114, 162, 178,193, 235]. Незважаючи на те, що 1,25(OH)2D3 є біологічно активною формою вітаміну D і міг би розглядатися як ідеальний маркер для уточнення статусу вітаміну D, проте це не так. Визначення рівня даного метаболіту в сироватці крові не дає ніякої інформації про забезпеченість вітаміном D і не має діагностичного значення. Це пояснюється тим, що 1,25(OH)2D3 володіє вельми коротким періодом напіввиведення – всього 4 год, а у 25(OH)D він становить 2-3 тижні. Крім того, при дефіциті вітаміну D підйом паратиреоїдного гормону (ПТГ) призводить до активації α1-гідроксилази, внаслідок чого рівень 1,25(OH)2D3 може бути нормальним або навіть дещо підвищеним [39, 63 ].

Визначення рівня 1,25(OH)2D3 являється значимим лише для діагностики ряду спадкових і набутих захворювань, при яких можуть відбуватися порушення обміну кальцію в нирках (наприклад, хвороба Де Тоні-Дебре-Фанконі, нирковий тубулярний ацидоз, вітамін D-резистентний рахіт та ін.), а також при хронічній нирковій недостатності. Визначення рівня ПТГ в сироватці крові є лише опосередкованою характеристикою статусу вітаміну D в організмі, так як у багатьох людей з низьким рівнем вітаміну D не завжди відзначається помітне збільшення ПТГ. Ще одне обмеження в його визначенні полягає в тому, що у дітей підвищений рівень ПТГ зовсім не означає, що має місце недостатній статус вітаміну D і пов'язаний з підвищеною абсорбцією кальцію. Останній є важливим для проведення оцінки кісткового метаболізму у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю та для контролю фармакологічного лікування остеопорозу [5,210].

Дефіцит вітаміну D – клінічний синдром, який розвивається в результаті зниження 25(OH)D в сироватці крові. Останні роки активно обговорюється питання про нормативні значення рівня гідроксивітаміну D у дітей і дорослих. При цьому до сих пір залишається суперечливим питання щодо рівня 25(OH)D, за яким визначають наявність дефіциту вітаміну D. Погляди на встановлення дефіциту вітаміну D історично зазнавали різноманітних змін. Слід зазначити, що сучасні лабораторні технології дозволяють виключати з сумарної концентрації загального 25(ОН)D нещодавно відкриту неактивну форму 3-епі-25(ОН)D3, який за результатами сучасних досліджень визначається в крові дітей віком до 1 року. Отже, даний аспект являється важливим для отримання достовірних результатів рівня 25(ОН)D в сироватці крові у когорті дітей даної вікової групи [64, 151, 230]. Сироваткова концентрація загального 25-гідроксивітаміна D виражається в нанограммах на мілілітр (нг / мл) або в наномолях на літр (нмоль / л), причому  1 нг / мл становить 2,496 нмоль / л [77, 200].

Для оцінки статусу вітаміну D в організмі дитини на сьогоднішній день науковці та клініцисти використовують класифікацію, згідно з положеннями якої інтерпретація результатів дослідження концентрації сироваткового гідроксивітаміну D проводиться незалежно від віку дитини. На думку більшості міжнародних професійних організацій, дефіцит має місце тоді, коли 25(ОН)D нижче 20 нг / мл (тобто нижче 50 нмоль / л), рівень 25(ОН)D від 21 до 29 нг / мл (тобто 52 - 72 нмоль / л) може розглядатися, як індикатор відносної недостатності вітаміну D, а рівень 30 нг / мл і вище– як достатній (тобто, близький до нормального). Інтоксикація вітаміном D спостерігається, коли рівень 25(ОН)D вище, ніж 150 нг / мл (374 нмоль / л). Міжнародне ендокринологічне товариство (The Endocrine Society), Федеральна комісія з харчування Швейцарії (FCN), Іспанське суспільство дослідження кісток і мінерального обміну, підтримує точку поділу достатності рівну 30 нг / мл, ставлячи пріоритетом оптимальні умови мінералізації кісткової тканини, абсорбцію кальцію в кишечнику і пригнічення надлишкової секреції ПТГ з мобілізацією кальцію з кісток [83, 108, 173, 233, 239, 260]. Дані класифікації ґрунтуються на високій поширеності остеомаляції і рахіту у пацієнтів з рівнями 25 (ОН) D менше 20 нг / мл і виявлення підвищення частоти немінералізованого остеоїда у осіб, рівні сироваткового гідроксивітаміну D яких були в межах 20-30 нг / мл [84, 120].

Отже, цільова концентрація вітаміну D в сироватці крові як дітей, так і дорослих повинна відповідати рівню більше 30 нг / мл (75 нмоль / л) для забезпечення всіх позитивних впливів цього вітаміну на організм людини. Поточні дані біохімічних, спостережних і рандомізованих контрольованих випробувань показують, що рівень сироваткового 25(OH)D, принаймні, 50 нмоль / л обов'язковий для нормалізації паратиреоїдного гормону (ПТГ), щоб звести до мінімуму ризик остеомаляції та оптимального функціонування кісткових клітин [107, 163]. Адекватні рівні вітаміну D життєво важливі для нормальної роботи ендокринної системи, не тільки в кістковій тканині, але також і у всьому організмі. Протягом тривалого часу не було консенсусу щодо оптимальних рівнів 25(ОН)D в популяції, і тільки на теперішній час до цієї проблеми зростає зацікавленість. Слід зазначити, що дебати з приводу порогових значень рівня сироваткового гідроксивітаміну D тривають з урахуванням безпечності, максимальної користі для організму та попередження захворювань, пов’язаних із його дефіцитним станом.

Найважливішим недоліком існуючого останні десятиліття підходу для корекції статусу вітаміну D є застосування в лікувальних цілях засобів на основі цього вітаміну без відповідного лабораторного підтвердження його дефіциту. Безумовно, не можна забувати про різні технічні можливості в минулому і сьогоденні, адже лабораторна оцінка концентрації вітаміну D в сироватці крові стала доступною практичному лікарю відносно недавно. Однак навіть у сучасних умовах фахівці продовжують ігнорувати цей факт. За даними літератури рекомендується визначення концентрації сироваткового 25(OH)D для немовлят, дітей, підлітків та вагітних жінок, які мають, принаймні, один фактор ризику для низького статусу вітаміну D [237]. Останнім часом з'явилися повідомлення про необхідність індивідуального підходу при призначенні вітаміну D (після визначення вмісту в крові його активних метаболітів) для корекції дефіциту вітаміну D. За результатами сучасних досліджень відомо, що кожні 100 МО (2500 нг) при щоденному застосуванні вітаміну D підвищують рівень 25(OH)D в сироватці крові на 1 нг/мл [108, 215].

У літературі широко обговорюється вплив як власне ожиріння, так недостатності вітаміну D на зміни вуглеводного і жирового обміну. Без перебільшення можна сказати, що кожне захворювання, особливо у дітей раннього віку, супроводжується більшою чи меншою мірою порушеннями показників ліпідного обміну. Компоненти ліпідного обміну відіграють суттєву роль у процесах метаболічної адаптації організму в нормі і при багатьох патологічних станах, що сприяє вторинним зсувам у ліпідному спектрі крові. Посилення перекисного окислення ліпідів, функціональні та структурні порушення фосфоліпідного спектру клітинних мембран розглядаються як головний патохімічний механізм багатьох патологічних процесів у дитячому віці [26, 54]. Аналіз літературних джерел виявив перехресні дослідження, де простежувався зв’язок сироваткового рівня вітаміну D та ліпідів у різних вікових групах [[137](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Jorde%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21640757)]. За останніми даними встановлено асоціації між статусом вітаміну D у дітей віком від 9 місяців та ліпідами крові, ІМТ: обернено пропорційний зв’язок концентрації сироваткового вітаміну D з рівнями холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину, ІМТ [[71](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Arnberg%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21418102)]. На жаль, не виявлено дослідження щодо кореляції вищевказаних показників у дітей більш раннього віку.

Незважаючи на те, що проблема вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей раннього віку достатньо висвітлена в літературі та розроблені загальнонаціональні програми по анте- та постнатальній профілактиці та лікуванню, однак, патогенетичні основи захворювання залишаються найбільш складними та дискутабельними. У зв'язку з неухильним зростанням частоти розвитку даної остеопатії у дітей особливе значення має оцінка стану здоров'я в критичні періоди росту, один з яких – перший рік життя. Вивчення остеогенезу у дітей цієї вікової групи – важливе завдання, оскільки своєчасна профілактика рахіту, розпочата в цьому віці, дозволяє попередити розвиток органічної патології кісткової системи в подальшому [36].

З курсу нормальної анатомії, фізіології відомо, що розвиток кісткового скелета являє собою тривалий процес, який починається ще у внутрішньоутробному періоді життя і закінчується до 20-23 років. Інтенсивний ріст протягом усього дитинства створює для кісткової тканини абсолютно особливе положення, при якому вона дуже чутлива до несприятливих впливів зовнішнього середовища, включаючи порушення харчування, рухової активності та ін. Будучи метаболічно активною, кісткова тканина являє собою динамічну систему, в якій постійно відбуваються процеси ремоделювання, пов'язані з руйнуванням старої кістки остеокластами і утворенням нової остеобластами. Кісткове ремоделювання є механізмом, спрямованим на збереження гомеостазу, ріст і оновлення кісткової тканини. Весь період існування кісткової тканини в фізіологічних умовах супроводжується узгодженням між процесами синтезу та резорбції. Баланс ремоделювання, тобто кінцева різниця між кількістю резорбованої і новосформованої кісткової тканини, залишається позитивним протягом усього дитячого віку. Всі ці процеси регулюються як на організмовому, так і на локальному рівнях за рахунок гормонів і цілого ряду речовин білкової природи, більша частина яких відносяться до неколагенових протеїнів кісткового матриксу. В зв’язку з вищевказаним, необхідно відмітити, що при рахіті утворення органічного субстрату кістки відбувається в сповільнених проти норми темпах [6, 30, 142]. Відомо, що при цій патології порушується рівновага між кісткоутворенням та руйнуванням. Слід відзначити, що в умовах гіповітамінозу D в структурі кісткового метаболізму характерним є переважання процесів резорбції над синтезом кісткової тканини, що призводить до відкладення остеоїда при відсутності адекватної мінералізації [13].

В останні роки відомості про патогенез рахіту значно доповнилися новими даними, для діагностики та оцінки кісткового метаболізму активно розробляються нові методи. Розвиток за останнє десятиліття імунохімічних, цитохімічних та генетичних методів дозволило визначити роль окремих компонентів в механізмі розвитку даного захворювання. Так, різноманітні біохімічні аналізи, які відображають активність остеобластів (клітин кісткоутворення) і остеокластів (клітин кісткової резорбції), були розроблені для клінічного застосування з метою розширити наше розуміння про цикл кісткового ремоделювання, патогенез скелетних розладів і реакцію цих порушень до терапії.

Поділ маркерів метаболізму на маркери формування і резорбції відображає активність взаємопов'язаних процесів кісткового ремоделювання. До маркерів кісткового формування відносять: загальну лужну фосфатазу та її кістковий ізофермент, карбокси- і амінотермінальний пропептид проколлагена I типу, остеокальцин. Маркери кісткової резорбції включають: піридинолінові поперечні зшивки колагену (піридинолін, дезоксипіридинолін), тартратрезистентную кислу фосфатазу, оксипролін (гідроксипролін), карбокси- і амінотермінальний телопептиди колагену I типу, галактозілоксілізин, кістковий сіалопротеїн [25].

В нашій країні на сьогоднішній день доступним є визначення в сироватці крові наступних біохімічних показників: загальної лужної фосфатази, остеокальцину, пропептиду проколлагену I типу та телопептиду колагену I типу. Для їх використання з метою діагностики кісткових порушень в педіатрії існує проблема, яка пов’язана з недоліками інформативності кожного з цих сучасних маркерів. Адже на складність розробки дитячих референтних значень, а, відповідно, – і інтерпретації отриманих результатів, впливає їх значна варіабельність, пов’язана із впливом на показники вікових, статевих, антропометричних та інших особливостей педіатричного контингенту.

Одним з найбільш інформативних і чутливих біохімічних маркерів формування кістки і швидкості її ремоделювання є остеокальцин. Це найважливіший неколагеновий білок матриксу кістки, що становить 3 %. У ході утворення нової кістки остеокальцин синтезується остеобластами, цей процес залежить від вітаміну К і стимулюється вітаміном D3. Остеокальцин прямо впливає на гормони, регулюючи обмін кальцію (кальцитонін, паратгормон і вітамін D). Після виходу з остеобластів, остеокальцин не тільки вбудовується в матрикс кістки, але також виділяється у кровотік. Він вважається специфічним маркером кісткоутворення, його концентрація в крові відображає метаболічну активність остеобластів кісткової тканини [4, 51].

Відомо, що вітамін D-дефіцитний рахіт у дітей раннього віку супроводжується зниженням вмісту остеокальцину в сироватці крові, причому ступінь зниження залежить від вираженості рахітичного процесу. Вміст остеокальцину в крові дітей, хворих на рахіт, знаходиться в зворотній залежності від концентрації паратгормону і в прямій – з рівнем загального та іонізованого кальцію і кальцитоніну [20, 27].

В класичному розумінні в сучасній клінічній практиці остеокальцин розглядається як маркер метаболізму кісткової тканини, маркер, за допомогою якого можна оцінити інтенсивність кісткового обміну при різних захворюваннях і станах [37]. Однак, все більшу увагу дослідників притягнуто до остеокальцину як до можливого нового посередника або активного учасника підтримки гомеостазу глюкози і регулятора жирової тканини. З'ясувалося, що скелет виступає як ендокринний регулятор енергетичного обміну завдяки остеокальцину, адже контролює всі детермінанти енергетичного метаболізму: гомеостаз глюкози і виробництво інсуліну, толерантність до глюкози і чутливість до інсуліну, жировий обмін, витрату енергії і апетит [67, 86, 111, 117, 123, 198, 250, 270].

Метаболічну активність остеокальцину доведено у дослідженнях, які проводилися на мишах, цей ефект полягає у опосередкованному регулюванні проліферації панкреатичних β-клітин, секреції інсуліну і синтезу адипонектину на жировій тканині [158]. Результати експериментальних досліджень вказують і на зворотній зв'язок, який зводиться до того, що інсулін і лептин, в свою чергу, діють на кісткову тканину за рахунок модулювання секреції остеокальцину [96, 164, 189]. Крім того, дослідження на мишах показали, що остеокальцин може являтись терапевтичним підходом до лікування ожиріння та резистентності до інсуліну [112].

Проте, клінічні дослідження за участю людей тільки показали кореляцію між рівнем остеокальцину та факторами, пов'язаними з енергетичним метаболізмом. Аналіз літературних джерел виявив безліч наукових праць, присвячених пошуку асоціації ожиріння з рівнем остеокальцину. Висновки сучасних досліджень, які проводились у дітей та підлітків, стверджують, що рівень даної речовини в сироватці крові має обернений пропорційний зв'язок з маркерами ожиріння (ІМТ, відсотком жиру в організмі, обводом талії) [68, 183]. На жаль, не виявлено наукових праць, де вивчалася вищевказана асоціація в когорті дітей першого року життя з рахітом на тлі ожиріння.

Прогрес в області генної інженерії також доповнив знання про роль основних учасників, які контролюють виробництво вітаміну D і ефекти, через які 1,25 - дигідроксивітамін D3 впливає на гомеостаз кальцію, фосфату і фізіологію кістки. Останні успіхи в галузі генетики людини пов’язані з виявленням мутацій в генах, що регулюють метаболізм вітаміну D і його фізіологічні дії [80, 135]. Незважаючи на успіхи в області генетики D-вітамін дефіцитного рахіту у дітей раннього віку, в даний час не розроблено будь-яких надійних методів визначення генетичної схильності до цього захворювання або прогнозування терапевтичної відповіді у пацієнтів.

За даними літератури, поліморфні генетичні варіанти можуть здійснювати як якісний, так і кількісний вплив. Результати сучасних досліджень показали, що рівень сироваткового 25(OH)D може залежати і від генетичних факторів. Попередні дослідження виявили кілька загальних поліморфних варіантів генів VDR, GC, NADSYN1 і CYP2R1, які були пов'язані з циркулюючими рівнями 25 - гідроксивітаміну D і дефіцитом вітаміну D у дітей та дорослих [65, 98, 143, 222]. Одні з наукових повідомлень стверджують, що більш низькі рівні 25(OH)D3 в сироватці крові, а також значна частота дефіциту вітаміну D (< 20 нг / мл) були виявлені у носіїв генотипу bb Bsm I поліморфного маркера гена VDR [243]. Враховуючи представлені дані, виправданий інтерес до вивчення ролі окремих поліморфізмів у патогенезі вітамін D-дефіцитного рахіту.

На сучасному етапі активно вивчається роль гена, що кодує рецептор вітаміну D. Поява аналітичних даних про VDR сприяє новому направленню у більш поглибленому вивченні багатьох захворювань, в тому числі і вітамін D-дефіцитного рахіту. VDR є фактором транскрипції, що регулює експресію генів, які забезпечують його біологічну активність (ендокринну, аутокринну та паракринну). VDR є членом досить великого сімейства ядерних гормональних рецепторів, яке включає рецептори для глюкокортикоїдів, мінералокортикоїдів, статевих гормонів, гормонів щитоподібної залози, метаболітів вітаміну А або ретиноїдів [104, 263]. Відомо, що VDR кодується геном VDR, для якого характерний генетичний поліморфізм, тобто існування різних алельних варіантів цього гена в популяції. Найновіші дані демонструють, що активація VDR може регулювати безпосередньо та / або опосередковано дуже велику кількість генів (від 0,5 % до 5% від загального генома людини, тобто, 100-1250 генів) [127, 136, 272]. Ген VDR у людини представлено однією копією, яка міститься в довгому плечі 12-ї хромосоми (12q13.11). Більшість дослідників вважають, що ген рецепторів вітаміну D складається з 11 екзонів [271]. Доведено, що саме мутації гена VDR являються етіологічним фактором розвитку вітамін D-залежного рахіту 2-го типу [143].

Найбільш частою причиною відмінностей у структурі генів є точкові мутації – заміни одиничних нуклеотидів, або поліморфізм одиничних нуклеотидів (Single nucleotide polymorphism, SNP, сніп). Точкові відмінності в індивідуальних геномах у людини займають у середньому близько 1 % геному і складають 95 % поліморфних послідовностей. Іншими словами, сніпи – це позиції одиничних нуклеотидів, які у одних людей зайняті однією основою, а в інших – альтернативною. Дослідниками доведено, що саме SNP за рахунок формування специфічних алелей генів роблять важливий внесок у фенотипічні відмінності між людьми, у тому числі в індивідуальні особливості розвитку захисних реакцій, схильність до цілого ряду захворювань, а також чутливість до фармакологічних агентів. Для оцінки значущості виявлених індивідуальних одиничних нуклеотидних поліморфізмів (SNP) в аналізованих генах проводять дослідження порівняння їх частоти між здоровими особами та групами хворих. Передбачувальну інформативність виявлених SNP оцінюють за коефіцієнтом ризику (odds ratio, OR), що вказує, у скільки разів частіше даний маркер зустрічається у хворих, ніж у популяції в цілому. Встановлено понад 2400 SNP, статистично достовірно асоційованих із захворюваннями з високими OR [38, 46, 93].

На сьогодні описано 1518 однонуклеотидних поліморфізмів (SNP) гена VDR у людини. Серед них Bsm I, локалізований у 8-му інтроні, недалеко від ділянки, яку позначають як 3'-UTR (untranslated region). Суть однонуклеотидного поліморфізму Bsm I полягає в тому, що у положенні 58980 гуанін заміщається на аденін. Самі по собі поліморфізми в інтронах не є функціонально значимими, оскільки не змінюють послідовності азотистих основ у змістовній частині гена, проте, будучи зчепленими з регуляторними ділянками гена, можуть бути маркерами функціональних зв'язків інших SNP із розвитком патологічних процесів і хвороб [31].

Поширеність поліморфізму гену VDR має расово-етнічні розбіжності. Розбіжності в результатах дослідження багато дослідників пояснюють існуванням відмінностей у будові самого геному, в особливостях харчування (передусім, у рівні споживання кальцію та вітаміну D), а також впливу чинників довкілля на організм людини у різних регіонах світу [219].

Недавні дослідження показали, що в особливостях метаболічних порушень важливу роль можуть відігравати і генетичні фактори, які обумовлюють схильність до вітамін D-дефіцитного рахіту [184].

Проте, лише в декількох наукових працях вивчався взаємозв'язок між рецепторами вітаміну D та вітамін D-дефіцитним рахітом [101]. Дослідження, присвячені зв'язку генетичних поліморфізмів гена VDR і даному захворюванню, одиничні і не дають прямих доказів впливу конкретних алелів на нього. Найбільшу увагу дослідників було сфокусовано на поліморфізмі VDR, виявленому за допомогою рестриктаз Bsm I (rs1544410), Apa I (rs7975232), Taq I (rs731236) і Fok I (rs2228570). Проте результати проведених раніше досліджень неоднозначні і значно варіюють залежно від популяції і етнічних особливостей досліджуваної когорти.

З огляду на літературні дані, присвячені вивченню вищезазначеній асоціації, було виявлено зв'язок між підвищенням частоти B алеля / BB генотипу одиничного нуклеотидного поліморфізму в сайті рестрикції Bsm I, F алеля / FF генотипу в сайті Fok I і генотипу АА в сайті Apa I та ризиком для виникнення рахіту серед азіатів. Висновки проведеного мета-аналізу дозволяють припустити, що генотип bb одиничного нуклеотидного поліморфізму в сайті рестрикції Bsm I і ff генотип в сайті Fok I можуть являтись захисними факторами для ризику розвитку даного захворювання в цій популяції [150]. На жаль, нами не виявлено наукових повідомлень, які б стосувались дослідження частоти SNP гена VDR у хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт серед європейської когорти.

Особливу зацікавленість на сучасному етапі становлять дані щодо впливу Bsm I поліморфного маркера гена VDR на мінеральну щільність кісткової тканини і циркулюючий в крові рівень остеокальцину [69, 251, 252, 253].

Все більшу увагу дослідників привернуто до вивчення поліморфізму одиничних нуклеотидів гена рецептора вітаміну D при різних патологічних станах. І ожиріння у даному випадку не виключення. Генетичні дослідження також дають підставу стверджувати про зв'язок між однонуклеотидними поліморфізмами гену VDR та маркерами ожиріння. Ці спостереження припускають, що генетично детерміновані зміни функції VDR можуть грати роль у пацієнтів із ожирінням [100, 232].

Таким чином, дитячий вік пацієнтів, зв'язок вітаміну D зі зростанням і розвитком дитини, становленням майже всіх систем організму, а також важлива роль його в патогенезі цілого ряду захворювань сприяли проведенню даного дослідження. Беручи до уваги значну поширеність вітамін D-дефіцитного рахіту, що відображає очевидну недостатню ефективність діючих профілактичних заходів з урахуванням багатофакторності захворювання, непередбаченість, незворотність та вагомість наслідків, недостатність даних щодо кореляції клінічних проявів рахіту з сучасними лабораторними маркерами кісткового метаболізму, значимість статусу вітаміну D для підтримки здоров'я та попередження ряду захворювань залишаються актуальними питаннями та свідчать про необхідність подальшого вивчення особливостей рахіту у дітей першого року життя.

На сьогоднішній день існує багато різних доказів про порушення біохімічних процесів при вітамін D-дефіцитному рахіті, їх взаємозв'язок, вираженість та залежність від генетичних факторів, що обумовлює необхідність поглибленого вивчення метаболічних порушень у дітей першого року життя. Попри дані, які відомі про асоціацію надмірної маси тіла та ожиріння з дефіцитом вітаміну D та як наслідок розвитку рахіту в вищевказаної вікової групи, зміни в організмі дитини потребують подальшого ретельного вивчення, що і визначило мету даного дослідження. Крім того, поглиблений аналіз метаболічних порушень при вітамін D-дефіцитному рахіті у дітей першого року життя з надмірною масою тіла та ожирінням дозволить покращити якість діагностики та прогноз перебігу захворювання. Таким чином, планується встановити важливість розгляду надмірної маси тіла та ожиріння у дітей першого року життя як фактора ризику по розвитку вітамін D-дефіцитного рахіту для оптимізації в перспективі профілактичних та лікувальних заходів.

Незважаючи на те, що аспекти вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя перебувають у центрі уваги не лише вчених, а й практичних лікарів, недостатньо вивченими залишаються питання своєчасної, малоінвазивної, небагатовартісної та безпечної діагностики ступеня вираженості даної патології, з врахуванням багатофакторності захворювання – індивідуальності та своєчасності профілактичних та лікувальних заходів. Вивчення клініко-патогенетичних особливостей вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя на тлі надмірної маси тіла та ожиріння, як можливого фактора ризику даного захворювання, розширить наші знання про стан біохімічних порушень та механізми, що регулюють кістковий метаболізм. В доступній нам літературі не зустрічалися публікації, в яких би вивчалися асоціації гідроксивітаміну D, остеокальцину, дані фосфорно-кальцієвого обміну, загальної лужної фосфатази та клінічні прояви вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя, які мають надмірну масу тіла чи ожиріння, не досліджувався взаємозв’язок рівня 25(ОН)D з показниками ліпідного обміну та фізичного розвитку в даній віковій групі. В результаті аналізу літературних джерел не проводились дослідження асоціації однонуклеотидного поліморфізму Bsm I гена VDR, що кодує рецептори вітаміну D, з клініко-лабораторними даними вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя української популяції. Таким чином, уперше буде проведена клініко-патогенетична характеристика вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя, які мають надмірну масу тіла та ожиріння. Проведені дослідження суттєво розширять наше уявлення про механізми обмінних порушень при даній патології. Розуміння цих механізмів сприятиме появі в перспективі нових підходів до профілактики та лікування вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей, які мають надмірну масу тіла та ожиріння.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконана на кафедрі педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова впродовж 2013–2015 рр. Для реалізації програми дослідження здійснено співробітництво з інфекційно-боксованим відділенням для дітей раннього віку обласної дитячої клінічної лікарні м. Вінниці, клінічною та біохімічною лабораторією обласної дитячої клінічної лікарні м. Вінниці, біохімічною лабораторією та лабораторією епігенетики на базі ДУ "Інститут геронтології імені Д. Ф.Чеботарьова НАМН України".

У роботі дотримані етичні принципи щодо людей, які виступають суб’єктами дослідження з урахуванням основних положень GCР ІCH та Хельсинської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, де людина виступає їх об’єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2000, 2008), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2007 р.) і рекомендації Комітету з біоетики при Президії НАМН України (2002 р.). Наявні позитивний висновок комісії з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (протокол № 12 від 10.12.2015 р.) та локальних комісій з біомедичної етики при обласній дитячій клінічній лікарні м. Вінниці. Це передбачало дотримання концепції інформованої згоди з урахуванням етичних принципів стосовно дітей, які виступають об’єктом дослідження.

Дизайн роботи був розроблений виходячи з поставленої мети та завдань дослідження із використанням системного підходу та комплексу клінічних, біохімічних та генетичних обстежень.

Перший етап передбачав дослідження наукової медичної літератури, мета-аналізів, системних оглядів, електронних баз даних щодо вивчення сучасного уявлення про вітамін D-ендокринну систему, її значення в етіології та патогенезі рахіту. Пріоритет надавався розгляду епідеміологічних відомостей, актуальних факторів ризику та механізмів розвитку даного захворювання, дослідженню патогенетичного зв’язку між дефіцитом вітаміну D та ожирінням, ролі поліморфних маркерів гена VDR в особливостях метаболічних порушень, аналізу новітніх методів діагностики, лікування та профілактичних заходів щодо запобігання вищезазначеної патології.

У процесі виконання роботи проведено ретроспективний клініко-анамнестичний аналіз 284 карт стаціонарних хворих, які знаходилися на лікуванні у відділенні для дітей раннього віку Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні в період 2011-2013 рр. з документованим супутнім діагнозом рахіт. Вік дітей становив від 3 до 12 місяців (середній вік – (5,98 ± 1,66) місяців). Дослідили скарги, анамнестичні дані, клінічні прояви рахіту та проаналізували графіки фізичного розвитку згідно діючого протоколу. У ході дослідження встановлено, що серед обстежених 121 дитина ((42,61 ± 2,93) %; 95% СІ: 36,82 – 48,6 %) мали показники фізичного розвитку, які перевищували вікову норму (співвідношення маси тіла до віку, маси тіла до зросту та ІМТ до віку). Серед них ожиріння було зафіксовано у 34 дітей ((28,1 ± 4,09) %, Se = 92 %), надмірна маса тіла – у 39 пацієнтів  ((32,23 ± 4,25) %), ризик надмірної маси тіла – у 48 дітей ((39,67 ± 4,45) %). Таким чином, серед дітей першого року життя, яким встановлений діагноз рахіт, більше третини обстежених пацієнтів мали показники фізичного розвитку, що перевищували вікову норму.

Другий етап базувався на визначенні мети та завдань, об’єкту та предмету досліджень, обґрунтуванні методів та обсягу дослідження.

Третій етап роботи передбачав клініко-анамнестичну характеристику дітей, хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт, оцінку фізичного розвитку та проведення загальноприйнятих та спеціальних біохімічних та генетичних досліджень.

Для досягнення мети та вирішення поставлених завдань дослідження проведено комплексне клінічне та лабораторне обстеження 150 дітей віком від 3 до 12 місяців (середній вік – (5,43 ± 1,4) місяців).

Основну групу досліджуваних (n=90) склали діти, які мали ознаки вітамін D-дефіцитного рахіту та згідно графіків діючого протоколу показники фізичного розвитку (маса тіла для даного віку, співвідношення маси тіла до зросту, ІМТ для даного віку), які перевищували вікову норму.

Для встановлення діагнозу вітамін D-дефіцитного рахіту використовували клініко-анамнестичні дані та результати лабораторного дослідження. Діагноз та визначення ступеня тяжкості захворювання у дітей формулювали відповідно до МКХ-10, клас ІV «Хвороби ендокринної системи, розлади харчування та порушення обміну речовин», шифр Е 55.0 та Наказу МОЗ України № 9 від 10.01.2005 року «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям» (Протокол лікування та профілактики рахіту у дітей ).

Основну групу дітей було розподілено на 3 підгрупи: підгрупу I (n=30) становили діти з вітамін D-дефіцитним рахітом та ризиком надмірної маси тіла; підгрупу II (n=30) склали діти з вітамін D-дефіцитним рахітом та надмірною масою тіла; підгрупу III (n=30) склали діти з вітамін D-дефіцитним рахітом та ожирінням.

Критерії включення дитини до основної групи: вік від 3 до 12 місяців, наявність клінічних ознак вітамін D-дефіцитного рахіту, показники фізичного розвитку, які перевищували вікову норму.

Критерії виключення дитини з дослідження: недоношеність; вроджені вади розвитку органів та систем; важкі перинатальні враження центральної нервової системи; синдром мальабсорбції; хвороби обміну речовин; захворювання, що супроводжуються D-резистентним рахітом; період року – з червня по вересень; небажання матері приймати участь у дослідженні.

Групу порівняння (n=30) становили діти з вітамін D-дефіцитним рахітом та показниками фізичного розвитку, які перебували в межах ліній стандартного відхилення, що відповідали віковій нормі.

До контрольної групи (n=30) ввійшли практично здорові діти.

У дослідження були включені діти від одноплідної вагітності, матері яких не мали хронічних захворювань, котрі з урахуванням патогенезу могли спричинити порушення фосфорно-кальцієвого метаболізму у дітей.

Для формування вибірки обрано метод рандомізації та описовий тип дослідження. Рандомізацію проводили блоком по 4 дитини для того, щоб досягти рівномірного розподілу хворих у підгрупах.

2.1 Клінічна характеристика обстежених дітей

Діти, які ввійшли до обстеження, були проаналізовані за віком. Кількісний склад дітей основної групи залежно від віку представлений у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Кількісний склад дітей основної групи залежно від віку

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Вік (міс.) | Всього  (n = 90) | | І підгрупа  (n = 30) | | ІІ підгрупа  (n = 30) | | ІІІ підгрупа  (n = 30) | |
| Абс. | Р ± m,% | Абс. | Р ± m,% | Абс. | Р ± m,% | Абс. | Р ± m,% |
| 3-6 | 54 | 60,00 ±  4,97 | 18 | 60,00 ±  8,94 | 17 | 56,67 ±  9,05 | 19 | 63,33 ±  8,80 |
| 6-12 | 36 | 40,00 ±  4,97 | 12 | 40,00 ±  8,94 | 13 | 43,33 ±  9,05 | 11 | 36,67 ±  8,80 |

В основній групі за віком домінували діти від 3 до 6 місяців (54 особи (60,00 ± 4,97) %). Середній вік дітей основної групи становив (5,1 ± 1,2) місяці.

У групі порівняння переважали діти віком від 3 до 6 місяців (18 осіб (60,00 ± 8,94) %) порівняно з частотою дітей другого півріччя (12 осіб (40,00 ± 8,94) %). Середній вік дітей групи порівняння склав (4,8 ± 1,1) місяці.

Домінування даного віку серед хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт можна пояснити тим, що маніфестація та період розпалу вказаного захворювання характерні здебільшого для дітей першого півріччя [10].

Порівняльна характеристика кількісного складу обстежених дітей засвідчила про відповідність між відносними величинами та їх похибками в групах дослідження. Ці дані вказують на однорідність хворих в основній групі та групі порівняння стосовно вищезазначеного критерію.

Серед дітей основної групи було 54 хлопчика (60,00 ± 4,97) % та 36 дівчаток (40,00 ± 4,97) % (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Кількісний склад дітей основної групи залежно від статі

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Стать | Всього  (n = 90) | | І підгрупа  (n = 30) | | ІІ підгрупа  (n = 30) | | ІІІ підгрупа  (n = 30) | |
| Абс. | Р ± m, % | Абс. | Р ± m, % | Абс. | Р ± m, % | Абс. | Р ± m, % |
| Хлопчики | 54 | 60,00 ±  4,97 | 16 | 53,33 ±  9,11 | 19 | 63,33 ±  8,8 | 19 | 63,33 ±  8,8 |
| Дівчатка | 36 | 40,00 ±  4,97 | 14 | 46,67 ±  9,11 | 11 | 36,67 ±  8,8 | 11 | 36,67 ±  8,8 |

У групі порівняння також переважали хлопчики – 16 осіб (53,33 ± 9,11) % порівняно з питомою вагою дівчаток – 14 осіб (46,67 ± 9,11) %. Таким чином, групи були рeпрeзeнтaтивними зa гендерними особливостями дітей.

Проведений aнaлiз дiтей oснoвнoї гpупи в зaлежнoстi вiд їх мiсця проживання показав, щo бiльшiсть – 68 дітей (75,55 ± 4,53) % пpoживaли в сiльській мiсцевoстi, тоді як iншi 22 дитини (24,45 ± 4,53) % були мешкaнцями міста (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Кількісний склад обстежених дітей основної групи залежно від місця проживання

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Місце прожи-вання | Всього  (n = 90) | | І підгрупа  (n = 30) | | ІІ підгрупа  (n = 30) | | ІІІ підгрупа  (n = 30) | |
| Абс. | Р ± m, % | Абс. | Р ± m, % | Абс. | Р ± m, % | Абс. | Р ± m, % |
| Село | 68 | 75,55± 4,53 | 24 | 80,00± 7,30 | 21 | 70,00± 8,37 | 23 | 76,67± 7,72 |
| Місто | 22 | 24,45 ± 4,53 | 6 | 20,00± 7,30 | 9 | 30,00 ± 8,37 | 7 | 23,33 ± 7,72 |

Як свідчать отримані дані, в групі порівняння більшу частку також становили діти (20 осіб (66,67 ± 8,61) %), які пpoживaли в сiльській мiсцевoстi, тоді як лише третина (10 пацієнтів (33,33 ± 8,61) %) були мешканцями міста. З даних випливає, що групи обстеження були репрезентативними за місцем проживання.

Характеристика захворювань, з якими діти перебували на стаціонарному лікуванні, наведена у таблиці 2.4.

Таблиця 2.4 – Характеристика захворювань, з якими діти основної групи перебували на стаціонарному лікуванні

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Патологія | Всього (n = 90) | |
| Абс. | Р ± m, % |
| Пневмонія гостра | 26 | 28,88 ± 4,78 |
| Гострий обструктивний бронхіт | 31 | 34,44 ± 5,01 |
| Гострий бронхіоліт | 5 | 5,55 ± 2,41 |
| Гострий стенозуючий ларинготрахеїт | 2 | 2,22 ± 1,55 |
| Вірусна інфекція неуточненої етіології | 23 | 25,55 ± 4,60 |
| Середній гнійний отит | 1 | 1,11 ± 1,11 |
| Спазмофілія | 2 | 2,22 ± 1,55 |

Проведений аналіз захворювань, з якими діти перебували на стаціонарному лікуванні, показав, що у дітей обох груп переважала гостра патологія органів дихання – 117 випадків (97,50 ± 1,43) %. Так, в основній групі дана патологія була зареєстрована у 87 дітей (96,67 ± 1,89) %, тоді як в групі порівняння частота гострих захворювань дихальної системи склала 100 %.

В групі порівняння 11 дітей (36,40 ± 8,80) % мали пневмонію, у третини – 10 дітей (33,33 ± 8,61) % – вірусна інфекція неуточненої етіології, у 7 дітей (23,33 ± 7,72) % діагностовано гострий обструктивний бронхіт, у 2 (6,66 ± 4,55) % – гострий бронхіоліт і у 1 дитини (3,33 ± 3,28) % – гострий стенозуючий ларинготрахеїт.

У структурі супутньої патології переважали функціональні гастроінтестинальні розлади, які були виявлені у 14 дітей (15,55 ± 3,82) % основної групи та у 5 дітей (16,67 ± 6,80) % групи порівняння (табл. 2.5).

Таблиця 2.5 – Характеристика супутньої патології у обстежених дітей

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Патологія | Основна група (n = 90) | |
| Абс. | Р ± m,% |
| Функціональні гастроінтестинальні розлади | 14 | 15,55 ± 3,82 |
| Атопічний дерматит | 9 | 10,00 ± 3,16 |
| Малі серцеві аномалії | 7 | 7,78 ± 2,82 |
| Дисплазія кульшових суглобів | 2 | 2,22 ± 1,55 |

Прояви атопічного дерматиту спостерігались у 9 дітей (10,00 ± 3,16) % основної групи та у 2 дітей (6,67 ± 4,55) % групи порівняння. Дещо меншою була кількість дітей з малими серцевими аномаліями (відкритий овальний отвір, аномалія прикріплення хорди) – відповідно у 7 дітей (7,78 ± 2,82) % основної групи та у 3 дітей (10,00 ± 5,48) % групи порівняння. Дисплазія кульшових суглобів спостерігалася у 2 дітей (2,22 ± 1,55) % основної групи та у 1 дитини (3,33 ± 3,28) % групи порівняння.

Серед фонових захворювань залізодефіцитна анемія (І та ІІ ступеня) реєструвалася у 18 дітей (20,00 ± 4,22) % основної групи та у 4 дітей (13,33 ± 6,21) % групи порівняння.

Таким чином, групи дітей, хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт, були репрезентативними за соматичним статусом.

У подальшому нами вивчено особливості акушерського анамнезу.

Характеристика дітей основної групи за гестаційним віком, масою та довжиною тіла при народженні відображена в таблиці 2.6.

Таблиця 2.6 – Характеристика дітей основної групи за гестаційним віком, масою та довжиною тіла при народженні

М ± m

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметри | Всього  (n = 90) | І підгрупа  (n = 30) | ІІ підгрупа  (n = 30) | ІІІ підгрупа  (n = 30) |
| Гестаційний вік, тижні | 39,27 ± 0,07 | 39,18 ± 0,20 | 39,34 ± 0,17 | 39,11 ± 0,16 |
| Маса тіла, г | 3682,20 ±  36,55 | 3446,12 ±  40,10 | 3618,53±  33,31 | 3699,21± 37,90 |
| Довжина тіла, см | 52,20 ± 0,32 | 51,60 ± 0,53 | 51,44 ± 0,41 | 52,38 ± 0,50 |

Гестаційний вік дітей в групах обстеження відповідав ознакам доношеності і становив від 37 тижнів до 42 тижнів, маса тіла принародженні знаходилася в діапазоні від 2830 г до 4500 г, довжина тіла дорівнювала значенням від 47 см до 55 см. Так, за даними нашого дослідження, сеpеднiй гестaцiйний вiк дiтей oснoвнoї гpупи стaнoвив (39,27 ± 0,07) тижнів, у пацієнтів групи порівняння – (39,32 ± 0,19) тижнів.

Анaлiз антропометричних показників дітей основної групи пpи нapoдженнi пoкaзaв, щo мaсa тiлa в сеpедньoму кoливaлaсь у межах (3682,20 ± 36,55) г, в групі порівняння даний показник становив (3465,11 ± 31,60) г.

Сеpеднi пoкaзники дoвжини тiлa при народженні у дітей основної групи дорівнювали (52,2 ± 0,32) см, тоді як в групі порівняння вони відповідали значенням (50,6 ± 0,24) см.

Контингент матерів в групах обстежених дітей вивчено за віковими характеристиками, акушерським анамнезом, перебігом періоду вагітності та пологів, соціальним статусом.

Аналіз віку матерів обстежених дітей показав, щовін коливався від 18 до 40 років. Середній вік матерів дітей основної групи становив (27,1 ± 3,3) років, групи порівняння – (28,8 ± 5,1) років.

Кількість дітей, народжених від перших пологів, склала 5 (57,77 ± 5,21) % в основній групі та 18 дітей (60,00 ± 8,94)% – в групі порівняння. Повторні пологи спостерігались відповідно: в 38 жінок (42,23 ± 5,21) % та 12 жінок (40,00 ± 8,94) %. Оперативне пологове вирішення шляхом кесарського розтину проводилося у 19жінок (21,11 ± 4,3) % основної групи та у 5 жінок (16,67 ± 6,8)% групи порівняння. Гестоз І половини вагітності відмічався у 41 жінки (45,55 ± 5,25) % основної групи та у 13 жінок (43,33 ± 9,05) % групи порівняння. Гестоз легкого ступеня тяжкості ІІ половини вагітності спостерігався відповідно до груп дослідження у 23 (25,55 ± 4,6) % та у 7 (23,33 ± 7,72) % жінок. Загроза переривання вагітності у досліджуваних групах зустрічалась у 18 матерів (20,00 ± 4,22) % та у 8 матерів (26,67 ± 8,07) %, відповідно. Таким чином, по акушерському анамнезу досліджувані групи виявилися репрезентативними.

В основній групі вищу освіту мали 27 жінок (30,00 ± 4,83) %, середню професійну освіту – 44 жінок (48,89 ± 5,27) % і середню освіту – 19 жінок (21,11 ± 4,31) %. У групі порівняння вищу освіту мали 10 матерів (33,33 ± 8,61) %, середню професійну освіту – 13 матерів (43,33 ± 9,05) %, середню освіту – 7 матерів (23,33 ± 7,72) %.

Узагальнюючи представлений матеріал, важливо відмітити, що групи дослідження, які включали дітей та їх матерів, були репрезентативними за основними віковими, гендерними, соціальними характеристиками, акушерським анамнезом, соматичними статусом та супутньою патологією.

При формуванні контрольної групи з метою однорідності вибірки відносно інших груп дослідження були враховані вікові характеристики, гендерні особливості, місце їх проживання (табл. 2.7).

Таблиця 2.7 – Кількісний склад дітей контрольної групи залежно від віку, статі та місця проживання

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | | Абс. | Р ± m,% |
| Вік, місяці | 3 - 6 | 20 | 66,67 ± 8,61 |
| 6 - 12 | 10 | 33,33 ± 8,61 |
| Стать | хлопчики | 19 | 63,33 ± 8,80 |
| дівчатка | 11 | 36,67 ± 8,80 |
| Місце проживання | село | 17 | 56,66 ± 9,05 |
| місто | 13 | 43,37 ± 9,05 |

В контрольній групі кількість дітей першого півріччя склала 20 обстежених (66,67 ± 8,61) %, а дітей другого півріччя – 10 (33,33 ± 8,61) %. Середній вік дітей становив (6,4 ± 1,7) місяців.

Оцінка статевої приналежності показала, що серед дітей контрольної групи було 19 хлопчиків (63,33 ± 8,80) % та 11 дівчаток (36,67 ± 8,80) %.

Проведений aнaлiз дiтей контрольної гpупи зaлежнo вiд їх мiсця проживання показав, щo бiльшiсть дітей (17 осіб (56,66 ± 9,05) %) пpoживaли в сiльській мiсцевoстi, тоді як iншi (13 дітей (43,37 ± 9,05) %) були мешкaнцями міста.

Характеристика дітей контрольної групи за гестаційним віком, масою та довжиною тіла при народженнівідображена в таблиці 2.8.

Таблиця 2.8 – Характеристика дітей контрольної групи за гестаційним віком, масою та довжиною тіла при народженні

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Параметри | М ± m | Мin-max |
| Гестаційний вік, тижні | 39,32 ± 0,11 | 38 - 41 |
| Маса тіла при народженні, г | 3348,11 ± 33,55 | 2950 - 4100 |
| Довжина тіла при народженні, см | 51,25 ± 0,22 | 47 - 55 |

Сеpеднiй гестaцiйний вiк дiтей контрольної гpупи стaнoвив (39,32 ± 0,11) тижнів. Проведений анaлiз антропометричних показників дітей контрольної групи пpи нapoдженнi пoкaзaв, щo мaсa тiлa кoливaлaсь у межах (3348,11 ± 33,55) г. Сеpеднi пoкaзники дoвжини тiлa при народженні стaнoвили (51,25 ± 0,22) см.

Аналіз віку матерів обстежених дітей контрольної групи показав, що середні його показники становили (24,2 ± 3,5) років.

Кількість дітей, народжених від перших пологів, склала 20 осіб ((66,67 ± 8,61) %), тоді як повторні пологи спостерігались у 10 матерів ((33,33 ± 8,61) %).

Оперативне пологове вирішення шляхом кесарського розтину проводилося у 6 жінок ((20,0 ± 7,3) %) контрольної групи. Гестоз І половини вагітності відмічався у 12 жінок ((40,00 ± 8,94) %) групи контролю. Гестоз ІІ половини вагітності спостерігався у 5 жінок ((16,67 ± 6,80) %). Загроза переривання вагітності зустрічалась у 6 матерів ((20,00 ± 7,31) %).

В групі контролю вищу освіту мали 11 жінок (36,66 ± 8,8) %, середню професійну освіту – 14 жінок ((46,67 ± 9,11) %) і середню освіту – 5 осіб ((16,67 ± 6,8) %).

Таким чином, вибірка дітей контрольної групи була репрезентативною за віковими характеристиками, гендерними особливостями, місцем проживання, акушерським анамнезом та соціальним статусом відносно основної групи.

2.2 Методи дослідження

Методологія дослідження запланована згідно з вимогами доказової медицини, виходячи з сучасних принципів наукового пізнання та організована відповідно до поставленої мети.

Для виконання поставлених завдань застосовано наступні методи дослідження:

1. Клініко-анамнестичне обстеження.

2. Лабораторні: загальноклінічні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі), біохімічні показники (25(ОН)D, остеокальцин, загальний кальцій, іонізований кальцій, неорганічний фосфор, загальна лужна фосфатаза, показники ліпідного обміну – загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) та коефіцієнт атерогенності (КА).

3. Генетичне обстеження – вивчення однонуклеотидного поліморфізму Bsm І гену VDR, що кодує рецептори вітаміну D.

4. Методи варіаційної статистики з визначенням вірогідності безпомилкового прогнозу.

Збір анамнезу було здійснено шляхом опитування батьків та аналізу амбулаторних карт дітей з фіксуванням отриманих даних в карти обстеження пацієнтів.

Оцінку стану здоров’я дітей проводили за допомогою методів клінічного обстеження, яке включало оцінку фізичного розвитку, загально-соматичного статусу, нервово-психічного розвитку з метою виявлення у пацієнтів симптомів вітамін D-дефіцитного рахіту та ризику надмірної маси тіла, надмірної маси тіла чи ожиріння.

Верифікацію клінічного діагнозу вітамін D-дефіцитного рахіту проводили відповідно до протоколу зі спеціальності «Педіатрія» (Наказ МОЗ України № 9 від 10.01.2005 р.).

*Визначення вмісту гідроксивітаміну D у сироватці крові*

Принцип методу. Для визначення концентрації 25(OH)D в сироватці крові використано кількісний електрохемілюменісцентний метод за допомогою апарату Elecsys (Roche Diagnostics, Німеччина) тест-системами Cobas у відповідності до інструкції фірми-виробника. Вибір тест-системи зумовлений тим, щовона не виявляє неактивну форму, а саме 3-емпір 25(ОН)D, який за результатами сучасних досліджень визначається в крові дітей віком до 1 року. Отже, даний аспект являється важливим для отримання достовірних результатів рівня 25(ОН)D у сироватці крові у когорті дітей даної вікової групи.

Кров для дослідження забирали у стерильні пробірки. Сироватку крові отримували центрифугуванням упродовж 15 хвилин при 2000 g, аліквоти сироватки відбирали в мікропробірки Eppendorf і зберігали при t (– 20 оС) до проведення дослідження.

Методика електрохемілюменісцентного імуноаналізу (ЕХЛА).

У результаті першої інкубації зразка (15 мкл) реагентом для попередньої обробки зв'язаний 25-гідроксивітамін D виділено із вітамін D-зв'язуючого білка. У результаті другої інкубації попередньо обробленого зразка поміченим рутенієм вітаміном D-зв'язуючим білком, утворено комплекс між 25-гідроксивітаміном D і рутенілірованим вітамін D-зв'язуючим білком. Третя інкубація: після додавання мікрочастинок, покритих стрептавідином, і 25-гідроксивітаміна D, міченого біотином, було утворено комплекс із вітамін D-зв'язуючого білка, міченого рутенієм, і біотинілірованого 25-гідроксивітаміна D. Реактивну суміш аспірували у вимірювальну чашку, де мікрочастинки магнітно захопилися на поверхню електрода. Після цього незв'язані речовини видалено за допомогою ProCell. Застосування напруги на електрод викликало хемолюмінесцентну емісію, яку виміряли за допомогою фотоелектронного помножувача. Результати визначали через калібрувальну криву, яку специфічно для інструменту будували шляхом 2 - етапного калібрування і головною кривою, наданою через штрих-код реагенту.

Оцінку статусу вітаміну D в організмі дитини здійснювали згідно з класифікацією, затвердженою експертами Міжнародного ендокринологічного товариства. Відповідно до аспектів зазначеної класифікації, інтерпретація результатів дослідження концентрації сироваткового гідроксивітаміна D проводилася незалежно від віку дитини. Дефіцит вітаміну D діагностувався при концентрації сироваткового 25(ОН)D нижче 20 нг / мл, рівень 25(ОН)D від 21 нг / мл до 29 нг / мл розглядався як індикатор відносної недостатності вітаміну D, а концентрація 30 нг / мл і вище – як достатня (тобто, близька до нормального).

*Визначення вмісту остеокальцину в сироватці крові*

Принцип методу. Для визначення концентрації остеокальцину в сироватці крові використано кількісний електрохемілюменісцентний метод за допомогою апарату Elecsys (Roche Diagnostics, Німеччина) тест-системами Cobas у відповідності до інструкції фірми-виробника.

Кров для дослідження забирали у стерильні пробірки. Сироватку крові отримували центрифугуванням упродовж 15 хвилин при 2000 g, аліквоти сироватки відбирали в мікропробірки Eppendorf і зберігали при t (– 20 оС) до проведення дослідження.

Методика ЕХЛА. В основі визначення даного кісткового маркеру є принцип електрохемілюмінесценціі з використанням специфічних моноклональних антитіл з системою стрептавідин-біотин. Ці антитіла розпізнають специфічні ділянки N-MID і N-кінцевого фрагмента остеокальцину В якості мітки у всіх тест-системах застосовується рутенієвий комплекс: трис (2,2 біпіріділ-рутеній (II). Концентрацію останніх вимірювали за хемілюмінесценцією рутенію, яким мічені антитіла.

*Визначення показників ліпідного профілю в сироватці крові*

Визначення вмісту ЗХС та ТГ у сироватці крові проводили колориметричним ферментним аналізом із контрольною сироваткою фірми Roсhe на автоматичному біохімічному аналізаторі Cobas Integra 400 Plus.

Для визначення ХС ЛПВЩ використовували пероксидазний колориметричний ферментний метод з набором Cholesterol (Roсhe Diagnostics, Швейцарія; Human, Німеччина).

ХС ЛПНЩ в ммоль/л вираховували за формуло (2.2.1):

ХС ЛПНЩ = ЗХС – ХС ЛПВЩ – ТГ/2,18 (2.2.1)

де ЗХС – загальний холестерин, ммоль/л;

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності, ммоль/л;

ТГ–тригліцериди,ммоль/л.

ХС ЛПДНЩ в ммоль/лпідраховували за формулою (2.2.2):

ХС ЛПДНЩ = ТГ/2,18 (2.2.2)

де ТГ–тригліцериди,ммоль/л.

КА в О розраховували за формулою (2.2.3) А.М. Климова (1977 р.):

КА = (ЗХС – ХСЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ (2.2.3)

де ЗХС– загальний холестерин, ммоль/л;

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності, ммоль/л.

Для генотипування венозну кров набирали в стерильних умовах в пробірки-вакутейнери з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти (EDTA) (11,7 мМ) як антикоагулянта, виробництва «Sarstedt» (Німеччина). Забір крові для досліджень проводився кваліфікованими спеціалістами в клінічних умовах із дотриманням усіх правил медичної асептики та антисептики. Матеріал для дослідження заморожували і зберігали при температурі (– 20°С). Для проведення генетичного аналізу із венозної крові обстежуваних осіб за допомогою стандартного фенолхлороформного методу було виділено ДНК. Поліморфні варіанти гена VDR - rs1544410 (Bsm I, A/G transition), який знаходиться в інтроні 8,визначали методом ПЛР-RLFP (Restricted Length Fragment Polymorphism), який забезпечує виявлення точкових мутацій за допомогою специфічних ендонуклеаз.

Ампліфікацію ділянки гена, що містить сайт Bsm I поліморфізму, проводили за допомогою пари специфічних праймерів: прямого (sence) – 5`-AGGGAGACGTAGCAA AAGGAG-3` і зворотного (antisense) – 5`-TGTCCCCAAGGTCACAAT AAC-3`. Праймери було синтезовано фірмою “Metabion” (Німеччина). PCR проводили в термоциклері GeneAmp PCR System 2700 ("Applied Biosystems", США). Після проведення ПЛР до зразків додавали специфічні ендонуклеази Bsm I, суміш інкубували при температурі (37 °С) протягом 2 год. Якщо в 58980 позиції гена VDR містився гуанін, ампліфікат, який складався з 425 пар основ, розщеплювався рестриктазою Bsm I на два фрагменти – 232 і 193 пари основ. У разі заміни гуаніну на аденін сайт рестрикції для Bsm I втрачався і утворювався один фрагмент розміром 425 пар основ.

Ампліфікати вивченого фрагмента гена VDR після рестрикції розділяли в 2,5 % агарозному гелі, що містив бромистий етидій. Горизонтальний електрофорез (0,1А; 140V) проводили протягом 40 хв. Візуалізацію ДНК після електрофорезу здійснювали за допомогою трансілюмінатора ("Біоком", Росія).

Про наявність або відсутність точкової мутації судили за наявністю або відсутністю розрізання продукту ампліфікації. Після аналізу зразки класифікували як ВВ, Bb або bb (великі літери представляють відсутність, маленькі – наявність місць рестрикції для ендонуклеази Bsm I).

Результати дослідження статистично оброблені за допомогою пакетів комп’ютерних програм «STATISTICA» for Windows 8.0.0. (SPSSI.N.C.; 1989-1997), «StatistiСa V.6.0» (Stat Soft Inc; 1984-1996), «Microsoft Excel». Використані статистичні модулі «Основи статистики», «Кореляційний аналіз», методи біостатистики та клінічної епідеміології.

Перевірку нормальності розподілу кількісних величин проводили за допомогою описової статистики, статистичних критеріїв Shapiro-Wilk (для малих вибірок n < 50) і Kolmogorov-Smirnov (для n > 50), графічних методів (гістограм, квантильних діаграм).

Оцінку типу розподілу проводили з визначенням міри центральної тенденції між середньою арифметичною, модою і медіаною, а також скошеності (симетричності) та крутизни (ексцесу). При обчисленні статистичних величин вираховували: середню арифметичну вибірки (М), середньоквадратичне відхилення (S), стандартна помилка (m), 95% довірчі інтервали для середньої арифметичної (СІ).

Оцінка вірогідності відмінностей між двома середніми величинами проводилася з використанням коефіцієнту «t». Надійність (ймовірність «нульової гіпотези») при даній величині «t» та числі ступенів свободи обраховувалися згідно методу Стьюдента при двобічному тесті; сила (згідно альтернативної гіпотези) визначалася за однобічним тестом. Для ствердження вірогідності різниці враховувалася загальноприйнята в медико-біологічних дослідженнях величина ймовірності (р) – р < 0,05. Вірогідність відмінності між відносними величинами проводилася методом кутового перетворення Фішера. Для опису кількісних ознак були представлені медіани і межі інтерквартильного відрізка [25; 75%].

Порівняння середніх значень кількісних величин в незалежних групах проводили за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA. При наявності значущих відмінностей і рівність дисперсії порівняння в групах проводили з використанням t критерію Стьюдента (Independent Samples T-test) для незалежних непарних вибірок з поправкою Бонферроні (Bonferroni). При відсутності рівності дисперсії використовували критерії Wels і Bronsa, а апостеріорні порівняння в спостережуваних групах проводили з використанням критерію Hames Hovela. При порівнянні трьох незалежних груп, в яких дані не підпорядковувалися закону нормального розподілу, застосовували критерій Краскела-Уолліса (Kruskal-Wallis H-test). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали за допомогою U-критерію Мана-Уітні, а між залежними кількісними величинами – за допомогою критерію Вілкоксона.

В якості критерію статистичної залежності між досліджуваними параметрами використовувався лінійний коефіцієнт кореляції (r), метод Пірсона. При оцінці кореляції враховували напрям зв'язку (прямий (+), зворотній (-)) і силу зв'язку. Слабкою вважали силу зв'язку при r від 0 до ± 0,299, середньою - коли значення r знаходилися в діапазоні від ± 0,3 до ± 0,699, сильний зв'язок відповідав r у межах від ± 0,7 до ± 1. Кореляція вважалася встановленою при р ≤ 0,05.

Оцінку частот якісних ознак проводили за методом Вілсона з визначенням відносної частоти (Р), її стандартної помилки (S) і 95% довірчого інтервалу (СІ) та розрахунком показників хі-квадрат (χ2) з визначенням їх достовірності при р < 0,05.

Оцінку ступеня впливу факторних ознак проводили за показником відношення шансів Odds Ratio (OR) із довірчим інтервалом 95 %.

При встановленні діагностичної цінності тестів визначали їх чутливість (Se), специфічність (Sp), точність (Ас), прогностичність позитивного тесту (PVP) та прогностичність негативного тесту (PVN). З метою вивчення прогностичної цінності діагностичного методу для оцінки ризику виникнення вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей залежно від фізичного розвитку, ми використовували ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic). Результати представляли як значення площі під ROC-кривою (AUC – Area Under Curve), побудованої на значеннях показників чутливості і специфічності тесту, із зазначенням 95% довірчого інтервалу. Чим вище AUC, тим більшу прогностичну (діагностичну) цінність має тест.

Розподіл генотипів за досліджуваними поліморфними локусами перевіряли на відповідність рівновазі Харді-Вайнберга за допомогою критерію χ2.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО - ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВІТАМІН D-ДЕФІЦИТНОГО РАХІТУ У ДІТЕЙ З ОЖИРІННЯМ

Значна поширеність вітамін D-дефіцитного рахіту відображає очевидну недостатню ефективність діючих профілактичних заходів з урахуванням багатофакторності захворювання. Значимість достатнього статусу вітаміну D для попередження захворювання залишається актуальним питанням та свідчать про необхідність подальшого його вивчення у дітей раннього віку [12].

Не дивлячись на отримані нові дані про метаболізм вітаміну D, деякі аспекти патогенезу вітамін D-дефіцитного рахіту залишаються до кінця не вивченими, а саме: питання взаємодії порушення кісткового метаболізму та ожиріння. Особливу цікавість до вивчення вищенаведеної асоціації на сучасному етапі становлять діти першого року життя, в період найінтенсивнішого зросту, для якого характерне значне навантаження на кістковий метаболізм.Таким чином, актуальним завданням сучасної медицини є проведення наукових клінічних досліджень з вивчення клініко-біохімічних проявів вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя на тлі ожиріння, як можливого фактору ризику даного захворювання.

3.1 Клініко-анамнестична характеристика вітамін D-дефіцитного рахіту у обстежених дітей з ожирінням

Одним із етапів дослідження було вивчення стану специфічної антенатальної профілактики вітамін D-дефіцитного рахіту у обстежених дітей (табл. 3.1).

Так, з анамнестичних даних було з’ясовано, що специфічна антенатальна профілактика рахіту, яка полягала в застосуванні вітамінно-мінеральних комплексів під час вагітності (вміст холекальциферолу – 400-500 МО), проводилась лише у 4 випадках (4,44 ± 2,17) % в основній групі. Так, вітамін D3 з 28-32 тижня вагітності отримували 2 жінки (6,66 ± 4,55) % І підгрупи та по 1 жінці (3,33 ± 3,27) %, відповідно, в ІІ та ІІІ підгрупах.

Таблиця 3.1 – Стан специфічної антенатальної профілактики вітамін D-дефіцитного рахіту у обстежених дітей

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показ-  ник | Основна група | | | | | | Група порівняння  (n=30) | | Контрольна група  (n=30) | |
| І підгрупа (n=30) | | ІІпідгрупа (n=30) | | ІІІ підгрупа (n=30) | |
| n | Р±m, % | n | Р±m, % | n | Р±m, % | n | Р±m, % | n | Р±m, % |
| Прово-дилася | 2 | 6,66 ±  4,55\* | 1 | 3,33±  3,27\* | 1 | 3,33±  3,27\* | 2 | 6,66 ±  4,55\* | 8 | 26,67 ±  8,07 |
| Не прово-дилася | 28 | 93,34±  4,55\* | 29 | 96,67 ±  3,27\* | 29 | 96,67 ±  3,27\* | 28 | 93,34 ±  4,55\* | 22 | 73,33 ±  8,07 |
| \*рφ< 0,05 – вірогідні відмінності порівняно з показниками дітей групи контролю | | | | | | | | | | |

Слід зазначити, що частота специфічної антенатальної профілактики рахіту у дітей основної групи достовірно не відрізнялись від такої в групі порівняння, р > 0,05. Між тим, частота специфічної антенатальної профілактики даного захворювання, як у дітей основної групи, так і в групі порівняння, статистично була нижчою, ніж у групі контролю - 8 жінок (26,67 ± 8,07) %, р < 0,05.

Особливої уваги потребує також аналіз стану специфічної постнатальної профілактики та лікування вітамін D-дефіцитного рахіту у обстежених дітей (табл.3.2).

Так, аналіз щодо стану специфічної постнатальної профілактики вітамін D-дефіцитного рахіту у обстежених дітей виявив, що клінічні прояви захворювання розвивалися навіть у разі своєчасного та регулярного прийому холекальциферолу (500 МО/добу).

Таблиця 3.2 – Стан специфічної постнатальної профілактики та лікування вітамін D-дефіцитного рахіту у обстежених дітей, абс. (Р ± m) %

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Основна група | | | | | | Група порівняння (n=30) | | Група  контролю  (n=30) | |
| Підгрупа І (n=30) | | Підгрупа ІІ (n=30) | | Підгрупа ІІІ (n=30) | |
| n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Профілактика проводилася | 11 | 36,67  ± 8,80\* | 14 | 46,67  ± 9,11\* | 14 | 46,67  ± 9,11\* | 13 | 43,33  ± 9,05\* | 30 | 100 |
| Профілактика не проводилася | 10 | 33,33  ± 8,61 | 8 | 26,67  ± 8,07 | 10 | 33,33  ± 8,61 | 9 | 30,00  ±  8,36 | **–** | **–** |
| Порушення схеми профілактики | 9 | 30,00  ± 8,36 | 8 | 26,67  ± 8,07 | 6 | 20,00  ± 7,31 | 8 | 26,67  ± 8,07 | **–** | **–** |
| \*рφ < 0,05 – вірогідна різниця порівняно з показниками дітей групи контролю | | | | | | | | | | |

Згідно з діючим Наказом МОЗ України № 9 від 10.01.2005 року «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям» (Протокол лікування та профілактики рахіту у дітей), специфічна постнатальна профілактика рахіту проводилась з двомісячного віку та сезонно (з вересня по травень) лише у 39 осіб (43,33 ± 5,22) % основної групи. Нами не виявлено достовірної різниці частоти специфічної постнатальної профілактики залежно від групи обстежених дітей.

Однак, частота специфічної постнатальної профілактики рахіту у дітей основної групи та групи порівняння була вірогідно нижчою, ніж у дітей контрольної групи (р <0,001). Слід відзначити, що всі діти контрольної групи отримували вітамін D3 щоденно згідно діючого протоколу.

Специфічна профілактика рахіту не проведена майже у третини пацієнтів основної групи (28 осіб (31,11 ± 4,87) %). Відсоток дітей, які не отримували вітамін D3 з профілактичною метою, не мав достовірної різниці залежно від підгрупи обстежених дітей. Не встановлено достовірних розбіжностей при співставленні показників частоти відсутності та порушення схеми специфічної профілактики серед дітей кожної підгрупи основної групи та групи порівняння (р > 0,05).

У подальшому нами проведений аналіз середньої тривалості прийому профілактичної дози вітаміну D3 в групах дослідження (див. рис. 3.1).

Рис. 3.1 – Середня тривалість прийому профілактичної дози вітаміну D3 в групах дослідження, М ± m, місяці

Примітка. \* – позначені вірогідні відмінності порівняно з показниками дітей групи контролю (рt < 0,05).

Середня тривалість прийому профілактичної дози вітаміну D3 в основній групі становила (4,9 ± 0,3) місяців. Нами не виявлено вірогідних розбіжностей щодо терміну застосування холекальциферолу з профілактичною метою в межах основної групи. Так, наведений показник в І підгрупі становив (5,2 ± 0,4) місяців, ІІ підгрупі – (4,8 ± 0,4) місяців, ІІІ підгрупі – (5,3 ± 0,3) місяців (р > 0,05). Слід відмітити, що середня тривалість прийому профілактичної дози вітаміну D3 у дітей основної групи вірогідно не відрізнялася від показника групи порівняння ((4,6 ± 0,5) місяців, р > 0,05). Однак, аналіз отриманих результатів дозволив встановити достовірні відмінності щодо середньої тривалості профілактики рахіту у дітей основної групи, групи порівняння з терміном у дітей контрольної групи ((6,8 ± 0,4) місяців, р < 0,05).

Таким чином, аналіз стану специфічної профілактики у хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт показав, що групи були репрезентативним по особливостям застосуванню та середній тривалості прийому холекальциферолу.

Нами встановлено, що на момент госпіталізації в стаціонар лікувальну дозу холекальциферолу (від 2000 МО/добу до 3000 МО/добу) отримували 12 дітей (13,33 ± 3,58) % основної групи. Частота таких випадків в кожній з підгруп основної групи (по 4 дитини (13,33 ± 6,2) %), що вірогідно не відрізнялась від даних групи порівняння (5 дітей (16,67 ± 6,8) %, р > 0,05).

Характер вигодовування, особливо на першому році життя, впливає на стан здоров’я дітей. Штучне, раннє змішане та нераціональне харчування відносять до ознак обтяженого преморбідного фону, особливо для дітей першого року життя [52]. Відомо, що суттєвий вплив на програму формування кісткової тканини здійснюють фактори харчування [43].

В аспекті усього вищевикладеного ми вважали за доцільне провести аналіз характеру вигодовування у дітей першого півріччя життя, які були включені у дослідження (табл.3.3).

Так, грудне вигодовування спостерігалось достовірно частіше (38 дітей (52,78 ± 5,88) %), ніж інші види вигодовування серед дітей, хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт (p < 0,05). Встановлено, що 26 обстежених (48,14 ± 6,79) % основної групи віком до 6 місяців вигодовувалися виключно або переважно материнським молоком.

Таблиця 3.3 – Характеристика дітей залежно від характеру вигодовування

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Характер  вигодову-вання | І  підгрупа  (n=18) | | ІІ підгрупа  (n=17) | | ІІІ підгрупа  (n=19) | | Група порівняння  (n=18) | | Група контролю (n=20) | |
| n | Р ± m, % | n | Р ± m % | n | Р ± m % | n | Р ± m % | n | Р ± m % |
| Грудне | 11 | 61,1±  11,82\* | 9 | 52,94± 12,47 | 6 | 31,58±  10,96 | 12 | 66,67 ±  11,43\* | 12 | 60,0 ±  11,23\* |
| Штучне адаптоване | 5 | 27,7±  10,86 | 5 | 29,41 ± 11,39 | 4 | 21,05 ±  9,61 | 5 | 27,78±  10,86 | 5 | 25,0 ±  9,93 |
| Штучне неадапто-ване | 1 | 5,56 ±  5,56\* | 2 | 11,76± 8,05 | 6 | 31,58 ±  10,96 | 1 | 5,56 ±  5,56\* | – | – |
| Змішане | 1 | 5,56 ±  5,56 | 1 | 5,88± 5,88 | 3 | 15,78± 8,59 | – | – | 3 | 15,0 ±  8,19 |
| \* рφ< 0,05 – вірогідні відмінності порівняно з показниками дітей ІІІ підгрупи | | | | | | | | | | |

Проведений аналіз вигодовування серед дітей основної групи першого півріччя життя показав домінування грудного вигодовування над іншими видами незалежно від підгрупи дослідження.

Найменша кількість пацієнтів, які знаходились на грудному вигодовуванні, була серед дітей з ожирінням (6 обстежених (31,58 ± 10,96) %), що достовірно відрізнялося від показників частоти в І підгрупі (11дітей (61,11 ± 11,82) %, OR=0,29, S=0,69, 95% СІ:0,07 – 1,13), групі порівняння (12 дітей (66,67 ± 11,43) %, OR=0,23, S=0,7, 95% СІ: 0,06 – 0,91), та групі контролю (12 дітей (60 ± 11,23) %, OR=0,3, S=0,67, 95% СІ: 0,08 – 1,15), р < 0,05.

Таким чином, аналіз вигодовування у групах дослідження показав, що материнське молоко має протективну дію по відношенню до ожиріння у дітей раннього віку (Sе = 62,5%, 95% СІ: 48,5 - 74,7), однак не попереджує розвиток вітамін D-дефіцитного ррахіту на першому півріччі (OR = 1,3, S = 0,51, 95% СІ: 0,49 – 3,67). Останнє пояснюється низьким вмістом вітаміну D у жіночому молоці [103].

У подальшому проведений аналіз частоти дітей, які отримували грудне молоко і адаптовану молочну суміш у рівних співвідношеннях. Як засвідчили отримані дані, змішане вигодовування серед дітей першого півріччя, хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт, займало незначну частку (5 обстежених (6,9 ± 3,0) %). При проведенні порівняльного аналізу нами встановлено, що частота випадків змішаного вигодовування вірогідно не відрізнялася між групами дослідження.

Штучне вигодовування адаптованими сумішами отримували 19 дітей (26,39 ± 5,19) %, хворих на рахіт, тоді як неадаптованими – 10 обстежених (13,89 ± 4,08) %. Частота дітей, хворих на рахіт, які були на штучному вигодовуванні адаптованими сумішами, достовірно не відрізнялася залежно від груп дослідження. Нами не встановлено вірогідної розбіжності при співставленні показників частоти штучного адаптованого вигодовування серед дітей кожної підгрупи основної групита контрольної групи (5 дітей (25 ± 9,93) %, р > 0,05).

Кожна шоста дитина основної групи (9 обстежених (16,07 ± 5,07) %) вигодовувалася переважно коров’ячим молоком. Необхідно зазначити, що саме в підгрупі з ожирінням переважали діти, які отримували коров’яче молоко (6 обстежених (31,58 ± 10,96) %), у порівнянні з дітьми з групи ризику розвитку надмірної маси тіла (1 дитина (5,56 ± 5,56) %) та дітьми групи порівняння (1 дитина (5,56 ± 5,56) %, p < 0,05).

Відомо, що особливості періоду раннього розвитку важливі для стану здоров’я дитини в майбутньому, однак найбільш важливими в цьому віці є характер вигодовування. Особливого значення надається тривалості грудного вигодовування [34].

В аспекті вищевикладеного ми вважали за доцільне провести аналіз середньої тривалості кожного з видів вигодовування серед дітей залежно від групи їх обстеження (табл.3.4).

Таблиця 3.4 – Середня тривалість різних видів вигодовування у дітей

(М ± m) місяці

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Вид вигодовуван-ня | Основна група | | | Група порівнян-ня  (n=30) | Група  контролю  (n=30) |  |
| Підгрупа І (n=30) | Підгрупа ІІ (n=30) | Підгрупа ІІІ (n=30) |
| Грудне | 4,42 ± 0,44 | 3,31 ± 0,28\* | 3,17±0,43\* | 4,3 ± 0,39 | 4,89 ± 0,35 |
| Змішане | 2,94 ± 0,58 | 3,11 ± 0,63 | 4,25 ± 0,76 | 4,17 ± 0,72 | 3,2 ± 0,64 |
| Штучне адаптоване | 3,2 ± 0,65 | 3,82 ± 0,56 | 3,4 ± 0,62 | 3,18 ± 0,61 | 3,07 ± 0,53 |
| Штучне неадаптоване | 3,33 ± 0,41 | 2,93 ± 0,39 | 3,00 ± 0,36 | 3,41 ± 0,35 | **–** |
| \* рt < 0,05 – вірогідні відмінності порівняно з показниками дітей І підгрупи, групи порівняння та групи контролю | | | | | |

Встановлено, що найменша тривалість грудного вигодовування відмічена у дітей ІІ підгрупи ((3,3 ± 0,28) місяці) та ІІІ підгрупи ((3,17 ± 0,43) місяці) і була достовірно меншою, ніж в І підгрупі ((4,42 ± 0,44) місяці), групі порівняння ((4,3 ± 0,39) місяці) та в групі контролю ((4,89 ± 0,35) місяці, p < 0,05).

Аналітичні висновки щодо середньої тривалості інших видів вигодовування засвідчили про відсутність вірогідних розбіжностей між групами дослідження.

У подальшому нами був проведений аналіз частоти випадків народження дітей з великою масою тіла (понад 4 кг) у порівнюваних групах (див. рис. 3.2).

Народження дітей з великою масою тіла в основній групі спостерігалося майже в кожної четвертої дитини (20 обстежених (22,22 ± 4,38) %).

Кількість дітей з великою масою тіла при народженні була найбільшою в ІІІ підгрупі (8 дітей (26,67 ± 8,07) %). Дещо меншою була кількість випадків у І та ІІ підгрупах (по 6 обстежених (20,0 ± 7,3) %, р > 0,05).

Рис.3.2 – Частота народження дітей з великою масою тіла, (Р ± m)%

Примітка. \* – вірогідні відмінності між показниками дітей ІІІ підгрупи та контрольної групи (рφ < 0,05).

У групі порівняння кожна десята дитина (3 обстежених (10,0 ± 5,48) %) була народжена з великою масою тіла, однак без достовірної відмінності від отриманих результатів в основній групі. Питома вага таких випадків у дітей І та ІІ підгруп вірогідно не відрізнялася від частоти у групі практично здорових дітей (2 (6,67 ± 4,55) %). Між тим, у дітей ІІІ підгрупи вказана обставина зустрічалася достовірно частіше, ніж в контрольній групі (OR = 5,09, S = 0,84, 95% СІ: 0,98– 26,43, р < 0,05).

При проведенні аналізу встановлено, що народження дітей з великою масою тіла являється чутливим (Se = 26,71%, 95% СІ: 15,63 – 32,18 %) та високоспецифічним (Sр = 93,38 %, 95% СІ: 82,30 – 98,84 %) показником при ожирінні у дітей першого року життя.

У подальшому проведений аналіз ІМТ на момент обстеження у дітей. Найбільші значення ІМТ (23,11 ± 0,11) були виявлені удітей ІІІ підгрупи з достовірною відмінністю відносно показників дітей І підгрупи (19,32 ± 0,08) та ІІ підгрупи (20,94 ± 0,07), (р < 0,001). Також встановлена вірогідна різниця при співставленні значень ІМТ між дітьми ІІ та І підгруп, (р < 0,001). Аналіз ІМТ у обстежених дітей засвідчив про наявність достовірно вищих його значень у дітей кожної підгрупи основної групи, ніж у дітей групи порівняння (17,16 ± 0,18) та контрольної групи (17,34 ± 0,16), (р < 0,001) .

З метою визначення вікового періоду розвитку ожиріння проведено оцінку динаміки прибавки маси тіла у осіб ІІІ групи. Встановлено, що середній вік маніфестації ожиріння у дітей даної групи дослідження становив (4,1 ± 0,37) місяців. Таким чином, саме І півріччя може являтись критичним періодом розвитку ожиріння у дітей раннього віку за умов впливу наступних факторів: перехід на штучне вигодовування, велика маса тіла при народженні.

Останні дані літератури свідчать про імуномодулюючі властивості вітаміну D, а саме при його дефіциті підвищення ризику та частоти виникнення інфекційної патології у дітей [18]. Враховуючи вищевказане, вважали за доцільне вивчити частоту перенесених захворювань у обстежених дітей (табл. 3.5).

В структурі перенесених захворювань, респіраторна вірусна інфекція неуточненої етіології склала найбільшу питому вагу і зустрічалася у 12 дітей ((40,0 ± 8,94) %) ІІІ підгрупи, що вище, ніж в ІІ підгрупі (11 випадків (36,67 ± 8,8) %) та І підгрупі (8 випадків (26,67 ± 8,07) %, р > 0,05). Отримані результати достовірно не відрізнялися від даних групи порівняння (7 випадків (23,33 ± 7,72) %). Однак, у ІІІ та ІІ підгрупах питома вага дітей, які хворіли на гостру респіраторну вірусну інфекцію неуточненої етіології, була в 3 рази та в 2,7 рази, відповідно, більшою, ніж у контрольній групі (4 дитини (13,33 ± 6,21) %, р < 0,05).

Слід зазначити, що серед дітей основної групи частота виникнення гострої пневмонії була найбільшою в ІІІ підгрупі порівняно з даними групи порівняння – 2 дітей (6,67 ± 4,55) %, (р <0,05). Тоді як у осіб контрольної групи не було виявлено жодного випадку гострої пневмонії у структурі перенесених захворювань.

Таблиця 3.5 – Частота перенесених захворювань у обстежених дітей

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Основна група | | | | | | Група порівняння(n=30) | | Контрольна група  (n=30) | |  |
| Підгрупа І (n=30) | | Підгрупа ІІ (n=30) | | Підгрупа ІІІ (n=30) | |
| n | Р±m,% | n | Р±m,% | n | Р±m,% | n | Р±m,% | n | Р±m,% |
| Пневмонія гостра | 3 | 10,00±  5,48 | 5 | 16,67±  6,8 | 9 | 30,00±  8,37\* | 2 | 6,67±  4,55 | – | – |
| Бронхіт гострий | 7 | 23,33±  7,72\*\* | 4 | 13,33 ±  6,21 | 4 | 13,33 ±  6,21 | 8 | 26,67±  8,07\*\* | 1 | 3,33±  3,28 |
| Гостра вірусна  інфекція | 8 | 26,67±  8,07 | 11 | 36,67±  8,8\*\* | 12 | 40±  8,94\*\* | 7 | 23,33±  7,72 | 4 | 13,33±6,21 |
| Всього | 18 | 60±  8,94\*\* | 20 | 66,67±  8,61\*\* | 25 | 83,33±  6,8\*,\*\* | 17 | 56,67±  9,05\*\* | 5 | 16,67±6,8 |
| \* рφ < 0,05 – вірогідні відмінності відносно показників дітей групи порівняння;  \*\*рφ < 0,05 – вірогідні відмінності відносно показників дітей групи контролю | | | | | | | | | | |

Серед дітей основної групи гострий бронхіт частіше реєструвався у пацієнтів І підгрупи (7 випадків (23,33 ± 7,72) %), ніж в ІІ та ІІІ підгрупах (по 4 випадки (13,33 ± 6,21) %, р > 0,05). Дані достовірно не відрізнялися від частоти епізодів гострого бронхіту в групі порівняння (8 дітей (26,67 ± 8,07) %). Однак, у дітей І підгрупи та групи порівняння відсотки випадків перенесеного гострого бронхіту достовірно були вищими, ніж у контрольній групі (1 випадок (3,33 ± 3,28) %, р < 0,05).

У підсумку перенесених захворювань, слід відзначити, що найбільша їх кількість (25 випадків (83,33 ± 6,8) %) спостерігалась у дітей ІІІ підгрупи, однак без вірогідної різниці в межах основної групи. Між тим, дана частота була вищою в 1,5 рази, ніж у групі порівняння (17 випадків (56,67 ± 9,05) %, р < 0,05).

Таким чином, вітамін D-дефіцитний рахіт та ожиріння у дітей першого року життя, ймовірно, являються коморбідною патологією, яка збільшує ризик розвитку гострих інфекційних захворювань, в першу чергу, респіраторних вірусних інфекцій та пневмоній.

Одним із завдань наукової роботи була оцінка клінічних особливостей вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя залежно від їх фізичного розвитку.

Аналіз клінічної характеристики вітамін D-дефіцитного рахіту у обстежених дітей на час госпіталізації засвідчив відсутність гострого перебігу даної нозології незалежно від їх фізичного розвитку. Так, у всіх пацієнтів, хворих на рахіт, виявлено підгострий перебіг захворювання. Відсутність динамічного спостереження за дітьми виключило також можливість діагностики рецидивуючого перебігу вищевказаної патології у нашому дослідженні.

У ході дослідження у обстежених дітей нами виявлено домінування легкого ступеня тяжкості вітамін D-дефіцитного рахіту у порівнянні з середньо-важким ступенем, як серед осіб основної групи ((81,11 ± 4,11) % та (18,89 ± 4,11) %, відповідно, р < 0,001), так і групи порівняння ((93,33 ± 4,56) % та (6,67 ± 4,56) %, відповідно, р < 0,001). Необхідно відзначити, що нами не було зафіксовано клінічних форм тяжкого ступеня вітамін D-дефіцитного рахіту серед обстежених хворих.

Серед дітей основної групи легкий ступінь тяжкості вітамін D-дефіцитного рахіту переважав у дітей І підгрупи – 28 випадків (93,33 ± 4,56) %, що не відрізнялося від даних у ІІ підгрупі – 23 випадки (76,66 ± 7,72) %, (р > 0,05) та достовірно перевищувало частоту в ІІІ підгрупі – 22 випадки (73,33 ± 8,07) %, (р <0,05). У дітей з ожирінням рахіт легкого ступеня тяжкості зустрічався вірогідно рідше, ніж у дітей групи порівняння (28 випадків (93,33 ± 4,56) %, р < 0,05) (див. табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Ступінь тяжкості вітамін D-дефіцитного рахіту у обстежених дітей,

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Ступінь  тяжкості | Основна група | | | | | | Група порівняння  (n=30) | |
| Підгрупа І (n=30) | | Підгрупа ІІ (n=30) | | Підгрупа ІІІ (n=30) | |
| Абс. | Р±m,% | Абс. | Р±m,% | Абс. | Р±m,% | Абс. | Р±m,% |
| Легкий | 28 | 93,33**±**4,56 | 23 | 76,66**±** 7,72 | 22 | 73,33 ± 8,07 \* | 28 | 93,33**±** 4,56 |
| Середньо-тяжкий | 2 | 6,67**±** 4,56 | 7 | 23,34**±** 7,72 | 8 | 26,67± 8,07 \* | 2 | 6,67**±** 4,56 |
| рφ < 0,05 – вірогідні відмінності відносно показників І підгрупи та групи порівняння | | | | | | | | |

При вивченні залежності ступеня тяжкості вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя від показників фізичного розвитку, нами виявлено зростання тяжкості рахітичного процесу відповідно до збільшення значень маси тіла. За показниками ступеня тяжкості вітамін D-дефіцитного рахіту встановлено, що середньо-тяжка клінічна форма захворювання спостерігалися майже у кожної п’ятої дитини основної групи дослідження (17 випадків (18,89 ± 4,11) %).

У подальшому проведений аналіз частоти середньо-тяжкої клінічної форми рахіту у дітей основної групи. Найбільша питома вага середнього ступеня важкості захворювання спостерігалась у дітей з ожирінням (8 випадків (26,67 ± 8,07) %) і була в 4 рази вищою в співставленні з дітьми І підгрупи (2 випадки (6,67 ± 4,56) %) та групи порівняння (2 випадки (6,67 ± 4,56) %), р < 0,05.

Результати нашого дослідження показали, що серед усіх випадків рахіту середнього ступеня важкості в групах дослідження найбільша його питома вага відмічена у дітей з ожирінням (8 осіб (42,11 ± 11,63) %; 95% СІ: 23,15 – 63,73%). Порівняно меншою його частота реєструвалася у дітей з надмірною масою тіла (7 обстежених (36,84 ± 11,37) %, 95% СІ: 19,15 – 58,96%, р > 0,05). Рахіт середнього ступеня тяжкості спостерігався достовірно частіше у дітей ІІІ підгрупи, ніж у осіб І підгрупи та групи порівняння (по 2 дітей (10,53 ± 7,23) %, 95% СІ: 2,94 – 31,4 %,

р < 0,05) (див. рис.3.3).

Рис.3.3 – Аналіз рахіту середнього ступеня тяжкості залежно від групи дослідження, Р ± m, %

Примітка. \* – вірогідні відмінності між показниками дітей І підгрупи та групи порівняння (рφ < 0,05).

Наступними етапом нашого дослідження було проведення порівняльної характеристикиклінічних порушень з боку нервової і м’язевої систем при вітамін D-дефіцитному рахіті (табл.3.7).

Порушення нервово-рефлекторної збудливості виявлено у переважної більшості дітей основної групи (64 осіб (71,11 ± 4,78) %, р < 0,001). Найбільша чисельність випадків даного синдрому відмічалась у хворих ІІІ підгрупи (24 випадки (80,0 ± 2,3) %), що в 1,5 рази перевищував даний показник у дітей групи порівняння (16 випадків (53,33 **±** 9,1) %, р < 0,05). Разом з тим, нами не виявлено статистичних відмінностей при співставленні частоти даного синдрому серед дітей І, ІІ підгруп та групи порівняння.

Таблиця 3.7 – Клінічні порушення з боку нервової і м’язевої систем при вітамін D-дефіцитному рахіті

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Клінічні симптоми | Підгрупа І (n=30) | | Підгрупа ІІ (n=30) | | Підгрупа ІІІ (n=30) | | Група порівняння  (n=30) | |
| Абс. | Р ± m, % | Абс. | Р ± m,  % | Абс. | Р ± m, % | Абс. | Р ± m,  % |
| Порушення нервово-рефлекторної збудливості | 21 | 70**,**0**±**  8,37 | 19 | 63,33**±**  8,8 | 24 | 80,0**±**  2,3\* | 16 | 53,33**±**  9,1 |
| Порушення з боку вегетативної  нервової системи | 18 | 60,0**±**  8,94 | 20 | 66,67**±**  8,6 | 22 | 73,33**±**  8,07 | 18 | 60,0**±**  8,94 |
| Відставання психомотор-ного розвитку | 2 | 6,67±  4,55 | 1 | 3,33**±**  3,28 | 3 | 10,00±  5,48 | 2 | 6,67±  4,56 |
| Гіпотонія м’язів | 2 | 6,67±  4,55 | 3 | 10,0±  5,48 | 6 | 20,0±  7,3\* | 1 | 3,33**±**  3,28 |
| \*рφ< 0,05 – вірогідні відмінності відносно показників дітей групи порівняння | | | | | | | | |

Клінічні прояви порушень нервово-рефлекторної збудливості характеризувалися такими симптомами як подразливість, неспокій, порушення сну. Так, подразливість спостерігалась у 61 дитини (67,77 ± 4,92) % основної групи,без вірогідної різниці між її підгрупами. Однак, у дітей з ожирінням подразливість реєструвалася вірогідно частіше, ніж у дітей групи порівняння (15 дітей (50,0 ± 9,12) %, р < 0,05). Неспокій відмічався у 24 дітей ((26,67 **±** 8,07) %) основної групи. З незначною перевагою даний симптом спостерігався у пацієнтів ІІІ підгрупи (9 обстежених (30,0 **±** 8,37) %) порівняно з його частотою в І підгрупі (8 дітей (26,67 **±** 8,07) %) та ІІ підгрупах (7 осіб (23,33 ± 7,72) %), (р > 0,05). Отримані дані також статистично не відрізнялися від частоти зазначеного симптому в групі порівняння ( 6 дітей (20,0 ± 7,3) %), (р>0,05). Порушення сну виявлено у 12 дітей (13,33 ± 3,45) % основної групи без достовірної різниці між підгрупами. Вірогідних відмінностей при співставленні частоти порушення сну між дітьми основної групи та групи порівняння (3 осіб (10,0 ± 5,48) %) нами також не виявлено.

У ході дослідження також не встановлено вірогідних відмінностей частоти клінічних симптомів порушення з боку вегетативної нервової системи (надмірної пітливості, червоного дермографізму, облисіння потилиці, скроневих ділянок) та відставання психомоторного розвитку серед дітей основної групи та групи порівняння.

Проведена оцінка змін з боку м’язової системи засвідчила, що зниження тонусу мало місце у 11 дітей ((12,22 ± 3,45) %) основної групи. Слід зазначити, що даний симптом спостерігався у кожної п’ятої дитини з ожирінням (6 обстежених (20,0 ± 7,3) %) та достовірно відрізнявся від показника групи порівняння (1 дитини (3,33 ± 3,28) %, р < 0,05). Нами не виявлено вірогідної різниці частоти змін з боку м’язової системи серед дітей І, ІІ підгрупи та групи порівняння.

У структурі кісткових проявів рахіту домінували ознаки ураження кісток черепу, які виявлялися абсолютно у всіх хворих (табл.3.8).

Зміни грудної клітки у вигляді розширення її нижньої апертури виявлені лише у 9дітей ((10,0 ± 3,16) %) без достовірної різниці в межах як основної групи, так і групи порівняння.

Викривлення нижніх кінцівок реєструвалися також у поодиноких випадках серед дітей другого півріччя життя без достовірної різниці між дітьми в групах дослідження.

Таблиця 3.8 – Клінічна характеристика порушень з боку кісткової системи при вітамін D-дефіцитному рахіті

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Клінічні симптоми | Основна група | | | | | | Група порівняння  (n=30) | |  |
| Підгрупа І (n=30) | | Підгрупа ІІ (n=30) | | Підгрупа ІІІ (n=30) | |
| Абс. | Р ± m, % | Абс. | Р ± m, % | Абс. | Р ± m, % | Абс. | Р ± m, % |
| Деформація кісток черепу | 30 | 100 | 30 | 100 | 30 | 100 | 30 | 100 |
| Розширення нижньої  апертури грудної клітки | 2 | 6,67± 4,55 | 3 | 10,0±  5,48 | 4 | 13,33  ± 6,2 | 1 | 3,33 ± 3,28 |
| Викривлення нижніх кінцівок | 1 | 3,33± 3,28 | – | – | 2 | 6,67 ± 4,55 | 1 | 3,33 ±  3,28 |
| Реберні  «вервелиці» | 2 | 6,67±  4,55 | 4 | 13,33±  6,2 | 6 | 20,0 ±  7,3\* | 1 | 3,33 ±  3,28 |
| «Браслетки» | – | – | 1 | 3,33 ±  3,28 | 1 | 3,33 ±  3,28 | – | – |
| «Нитки перлин» | – | – | 1 | 3,33 ±  3,28 | 1 | 3,33 ±  3,28 | – | – |
| Порушення прорізування зубів (серед дітей другого півріччя) | 2 | 16,67±11,23 | 3 | 23,07 ± 12,16 | 5 | 45,45 ± 15,7 | 2 | 16,67± 11,23 |
| \* рφ< 0,05 – вірогідні відмінності відносно показників групи порівняння | | | | | | | | |

Симптоми остеоїдної гіперплазії з боку інших відділів кісткової системи у дітей основної групи реєструвалися у 12 осіб ((13,33 ± 3,58) %). Звертає на себе увагу те, що найвища частота даного симптому спостерігалась у хворих з ожирінням (6 дітей (20,00 ± 7,30) %), що частіше, ніж у дітей групи порівняння (1 дитини (3,33 ± 3,28) %, р < 0,05).

Зубна формула не відповідала віку у 10 обстежених ((27,70 ± 7,45) %) основної групи. Слід зазначити, що порушення терміну або порядку прорізування зубів переважало також серед дітей із ожирінням (5 обстежених (45,45 ± 15,70) %, р > 0,05).

Таким чином, клінічна характеристика вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя засвідчила, що на тлі ожиріння спостерігаються достовірно частіше переважання та поєднання симптомів нервово-рефлекторної збудливості, м’язової гіпотонії та враження кісткової тканини за рахунок симптомів остеоїдної гіперплазії, щой зумовлювало розвиток ІІ ступеня тяжкості захворювання у порівнянні із показниками дітей, фізичний розвиток яких відповідав віковій нормі, р < 0,05.

3.2 Особливості клініко-параклінічних показників вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя з ожирінням

Нами проведений аналіз загальноприйнятих біохімічних маркерів (вміст загального та іонізованого кальцію, неорганічного фосфору та загальної лужної фосфатази в сироватці крові) у лабораторній діагностиці вітамін D-дефіцитного рахіту залежно від стану фізичного розвитку обстежених дітей.

Так, у половини дітей основної групи (45 обстежених (50,0 ± 5,27) %) було виявлено зниження сироваткового рівня загального кальцію. Слід відзначити, що найбільша кількість випадків гіпокальціємії спостерігалась у дітей з ожирінням (16 осіб (53,33 ± 9,1) %) та надмірною масою тіла (17 дітей (56,67 ± 9,04) %), однак без достовірної відмінності щодо частоти в І підгрупі та групі порівняння (по 12 випадків (40,0 ± 8,94) %).

Характеристика показників кальцій-фосфорного обміну у обстежених пацієнтів відображені у таблиці 3.9.

Таблиця 3.9 – Показники кальцій-фосфорного обміну у обстежених дітей

M ± m, ммоль/л

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Основна група | | | Група порівняння  (n=30) | Контрольна група  (n=30) |
| Підгрупа І (n=30) | Підгрупа ІІ (n=30) | Підгрупа ІІІ (n=30) |
| Са | 2,22 ± 0,04\*\* | 2,19 ± 0,04\*\* | 2,19 ± 0,03\*\* | 2,26 ± 0,03\*\* | 2,37 ± 0,01 |
| Са++ | 1,07 ± 0,02\*\* | 1,06 ± 0,02\*\* | 1,04 ± 0,03\*\* | 1,09 ± 0,02\*\* | 1,17 ± 0,01 |
| Р | 1,65 ± 0,05\*\* | 1,68 ± 0,07\* | 1,73 ± 0,06\* | 1,67 ± 0,05\*\* | 1,88 ± 0,04 |
| \* рt < 0,05 – вірогідні відмінності порівняно з показниками групи контролю;  \*\* рt < 0,01 – вірогідні відмінності порівняно з показниками групи контролю | | | | | |

Аналіз середніх значень рівня загального кальцію в сироватці крові дітей в межах основної групи показав, що значення даного показника вірогідно не відрізнялися між підгрупами основної групи та групи порівняння (р > 0,05).

Слід зазначити, що в усіх групах дітей з вітамін D-дефіцитним рахітом значення середнього рівня сироваткового Са були достовірно зниженими порівняно з величинами даного показника в дітей контрольної групи ((2,37 ± 0,01) ммоль/л, р < 0,01).

Відомо, що рівень загального кальцію в сироватці крові не відображає істинної кількості біологічно активного катіона, що бере участь в обмінних процесах, тому доцільним є визначення іонізованого кальцію в сироватці крові. Адже саме ця фракція є фізіологічно важливою і підтримується комбінованими впливами ПТГ, кальцитоніну і активною формою вітаміну D – 1,25(ОН)2D3 [35].

Дослідження показників середнього значення концентраціїіонізованого кальцію у дітей І ((1,07 ± 0,02) ммоль/л), ІІ ((1,06 ± 0,02) ммоль/л) та ІІІ ((1,04 ± 0,03) ммоль/л) підгруп достовірно не відрізнялись між собою. Слід відзначити, що зазначені показники дітей основної групи не мали вірогідних розбіжностей відносно даних групи порівняння ((1,09 ± 0,02) ммоль/л, р > 0,05). Порівняльна характеристика середніх значень рівня іонізованого Са у дітей в кожній з підгруп основної групи продемонструвала достовірно нижчі показники, ніж в контрольній групі ((1,17 ± 0,01) ммоль/л, р < 0,01).

Щодо рівня неорганічного фосфору в сироватці крові, то у більшості дітей основної групи (58 обстежених (64,44 ± 5,04) %) показники знаходились в межах вікової норми і лише у 22 дітей ((24,44 ± 4,52) %) відмічено його зниження (р < 0,01). У 10 дітей ((11,11 ± 3,31) %) основної групи спостерігалась гіперфосфатемія на тлі вираженої гіпокальціємії з достовірною різницею відносно нормофосфатемії (р < 0,01) та гіпофосфатемії (р < 0,05).

Аналіз частоти випадків гіпофосфатемії у обстежених дітей показав відсутність достовірних розбіжностей залежно від груп дослідження. Знижений рівень фосфору в сироватці крові реєструвався у 8 дітей ((26,66 ± 8,07) %) ІІ підгрупи, що незначно частіше, ніж у дітей І та ІІІ підгруп (по 7 випадків (23,33 ± 7,72) %, р > 0,05). Отримані дані достовірно не відрізнялись від частоти зниження рівня неорганічного фосфору в сироватці крові дітей групи порівняння (8 випадків (26,66 ± 8,07) %, р > 0,05).

Середні величини рівня неорганічного фосфору в сироватці крові дітей І, ІІ та ІІІ підгруп відповідно становили – (1,65 ± 0,05) ммоль/л, (1,68 ± 0,07) ммоль/л та (1,73 ± 0,06) ммоль/л. Зазначені лабораторні показники не мали суттєвих відмінностей ні при порівнянні між собою, ні при співставленні з групою порівняння ((1,67 ± 0,05) ммоль/л, р>0,05). Однак рівні сироваткового неорганічного Р у дітей кожної підгрупи основної групи були достовірно нижчими, ніж в контрольній групі ((1,88 ± 0,04) ммоль/л, р < 0,05).

Узагальнюючи оцінку показників кальцій-фосфорного обміну, нами проведений аналіз клінічних варіантів вітамін D-дефіцитного рахіту у обстежених дітей (табл.3.10).

Таблиця 3.10 – Частота клінічних варіантів вітамін D-дефіцитного рахіту у обстежених дітей, абс (Р ± m) %

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Клінічні варіанти | Основна група | | | | Група порівнян-ня  (n=30) |
| Всього  (n=90) | Підгрупа І (n=30) | Підгрупа ІІ (n=30) | Підгрупа ІІІ (n=30) |
| Кальцій-пенічний | 45  (50,00 **±** 5,27) | 12  (40,00**±** 8,94) | 17  (56,67**±** 9,04) | 16  (53,33 ±  9,1) | 12  (40,00 **±** 8,94) |
| Фосфоро-  пенічний | 22  (24,44 **±** 4,52) \*\* | 7  (23,33 **±** 7,72) | 8  (26,67 ± 8,07) \* | 7  (23,33 ± 7,72) \* | 8  (26,67 ± 8,07) |
| Без порушень вмісту Са та Р в крові | 23  (25,56 **±** 4,59) \*\* | 11  (36,66 **±** 8,79) | 5  (16,67 ±  6,8) \*\* | 7  (23,33 ± 7,72) \* | 10  (33,33 ±8,6) |
| \* рφ< 0,05 – відмінності в межах групи відносно кальційпенічного варіанту;  \*\*рφ< 0,01 – відмінності в межах групи відносно кальційпенічного варіанту | | | | | |

Отримані дані засвідчили про домінування кальційпенічного варіанту над іншими варіантами захворювання незалежно від групи дослідження. У дітей основної групи кальційпенічний варіант зустрічався достовірно частіше (45 випадків (50 **±** 5,27) %), ніж фосфоропенічний (22 випадки (24,44 ±4,52) %, р < 0,01) чи варіант без порушень вмісту Са та Р в крові (23 випадки (25,56 **±**4,59) %, р <0,01).

У пацієнтів ІІ підгрупи кальційпенічний варіант (17 випадків (56,67 ± 9,04) %) реєструвався вдвічі частіше, ніж фосфоропенічний (8 випадків (26,67 ± 8,07) %, р < 0,05), та втричі частіше, ніж варіант без порушень вмісту кальцію та фосфору в крові (5 випадків (16,67 ± 6,80) %, р < 0,01). У пацієнтів ІІІ підгрупи спостерігалось достовірне домінування кальційпенічного варіанту (16 обстежених (53,33 ± 9,10) %) вітамін D-дефіцитного рахіту над фосфоропенічним (7 обстежених (23,33 **±** 7,72) %, р < 0,05) та варіантом без відхилень кальцій-фосфорних показників (7 випадків (23,33 **±** 7,72) %, р < 0,05).

Слід звернути увагу, що частота клінічного варіанту рахіту без порушень вмісту Са та Р в сироватці крові у дітей основної групи зустрічався у кожної четвертої дитини основної групи (23 осіб (25,56 **±** 4,59) %). Найвища частота даного клінічного варіанту спостерігалась у дітей з ризиком надмірної маси тіла (11 випадків (36,66 **±** 8,79) %) без достовірної різниці в межах основної групи. Частота клінічного варіанту рахіту без порушень вмісту Са та Р в сироватці крові вірогідно не відрізнялася між підгрупами основної групи та групи порівняння (10 випадків (33,33 **±** 8,6) %).

У подальшому дослідженні проведений аналіз активності загальної лужної фосфатази у обстежених дітей. Так, результати засвідчили, що відхилення рівня загальної лужної фосфатази в сироватці крові спостерігалось у більшості дітей основної групи (68 випадків (75,55 ± 4,53) %).

Характеристика рівня загальної лужної фосфатази в сироватці крові обстежених дітей відображена на рис.3.4.

Найбільша активність загальної лужної фосфатази була виявлена у дітей ІІІ підгрупи ((268,56 ± 10,14) О/л), хоча вірогідних розбіжностей при зіставленні з аналогічними значеннями у дітей І та ІІ підгрупи ((258,49 ± 12,9) О/л та ((262,39 ± 14,44) О/л) нами не виявлено. Отримані дані також достовірно не відрізнялися від значень даного ферменту в групі порівняння ((256,42 ± 15,8) О/л, р > 0,05).

Слід відзначити, що середні значення загальної лужної фосфатази в групах дітей, хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт, значно перевищували референтні та статистично відрізнялись від контрольних показників ((168,44 ± 3,28) О/л, р < 0,01).

\*

Рис.3.4 – Характеристика рівня загальної лужної фосфатази в сироватці крові обстежених дітей (О/л)

Примітка*.*\* – позначені вірогідні відмінності між показниками дітей І, ІІ, ІІІ підгрупи та групи порівняння, р < 0,01.

У подальшому нами проведений аналіз показників фосфорно-кальцієвого обміну у обстежених дітей залежно від ступеня тяжкості вітамін D-дефіцитного рахіту (табл. 3.11).

Як свідчать отримані дані, у пацієнтів із середньо-тяжким ступенем рахітичного процесу рівень загального кальцію крові був достовірно нижчим, ніж у дітей з легким ступенем тяжкості. Це стосувалось як основної групи ((2,12 ± 0,04) ммоль/л та (2,21 ± 0,02) ммоль/л, р <0,05), так і групи порівняння ((2,09 ± 0,03) ммоль/л та (2,27 ± 0,03) ммоль/л, р <0,01).

Таблиця 3.11 – Біохімічні показники у обстежених дітей залежно від ступеня тяжкості захворювання, М ± m

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Основна група  (n=90) | | Група порівняння  (n=30) | | Критерій  достовірності  (р <) | | | |
| Легкий  (n=71) | Середньо-тяжкий  (n=19) | Легкий  (n=28) | Середньо-тяжкий  (n=2) |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 2-3 | 4-5 | 2-4 | 3-5 |
| Са,  ммоль/л | 2,21 ± 0,02 | 2,12 ± 0,04 | 2,27 ± 0,03 | 2,09 ± 0,03 | 0,05 | 0,01 | 0,05 | – |
| Са++, ммоль/л | 1,08 ±  0,02 | 1,01 ± 0,02 | 1,1 ± 0,02\* | 0,98 ± 0,05 | 0,05 | 0,05 | – | – |
| Р,  ммоль/л | 1,6 ± 0,05 | 1,71 ± 0,05 | 1,67 ± 0,06 | 1,64 ± 0,11 | – | – | – | – |
| Загальна лужна фосфатаза, О/л | 251,7 ± 7,91 | 312,82 ± 12,82 | 248,72 ± 16,03 | 365,26 ± 49,74 | 0,01 | – | – | – |

Слід відзначити, що середні значення рівня загального кальцію при захворюванні легкого ступеня тяжкості достовірно відрізнялися залежно від груп дослідження. У дітей основної групи даний показник ((2,21 ± 0,02) ммоль/л) був достовірно нижчим, ніж у дітей групи порівняння ((2,27 ± 0,03) ммоль/л, р <0,05).

Визначення концентрації іонізованого кальцію крові констатувало достовірне його зниження залежно від ступеня тяжкості вітамін D-дефіцитного рахіту як у дітей основної групи ((1,01 ± 0,02) ммоль/л та (1,08 ± 0,02) ммоль/л, відповідно до ступеня тяжкості, р < 0,05), так і у дітей групи порівняння ((0,98 ± 0,05) ммоль/л та (1,1 ± 0,02) ммоль/л, відповідно до ступеня тяжкості, р < 0,05).

Згідно з результатами дослідження, вміст неорганічного фосфору в крові не залежав від ступеня тяжкості рахітичного процесу у обстежених дітей.

Оцінка активності загальної лужної фосфатази виявила паралельне її зростання зі ступенем тяжкості захворювання. Середні значення даного ферменту у осіб із середньо-тяжким рахітом ((312,82 ± 12,82) О/л) були достовірно вищими, ніж у дітей, які мали легкий ступінь тяжкості (251,7 ± 7,91) О/л), р < 0,05).

Висновки:

1. Аналіз характеру вигодовування дітей першого півріччя, хворих на рахіт, показав, що грудне вигодовування спостерігалось достовірно частіше (38 дітей (52,78 ± 5,88) %), ніж інші види вигодовування серед дітей усіх груп дослідження (p < 0,05). Отримані дані засвідчили, що материнське молоко має протективну дію по відношенню до ожиріння у дітей раннього віку (OR=0,3, S=0,67, 95% СІ: 0,08 – 1,15), однак не попереджує розвиток вітамін D-дефіцитного рахіту на першому півріччі (OR=1,3, S=0,51, 95% СІ: 0,49 – 3,67).

2. При вивченні клінічних особливостей вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя залежно від показників фізичного розвитку, нами виявлено зростання тяжкості рахітичного процесу відповідно до збільшення значень маси тіла. Так, найбільша питома вага випадків середнього ступеня тяжкості вітамін D-дефіцитного рахіту констатована у дітей, які мали ожиріння ((42,11 ± 11,63) %; 95% СІ: 23,15 – 63,73%).

3. Клінічна характеристика вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя засвідчила, що на тлі ожиріння спостерігаються достовірно частіше зміни нервово-рефлекторної збудливості ((80,0 ± 2,3) %), порушення з боку м’язової системи ((20,0 ± 7,3) %) та скелетні прояви за рахунок поєднання патологічних симптомів враження кісткової тканини, ніж у дітей з фізичним розвитком, який відповідав віковій нормі (р < 0,05).

4. Аналіз біохімічних показників кальцій-фосфорного обміну та активності загальної лужної фосфатази не виявив достовірних відмінностей у дітей першого року життя, хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт, залежно від їх фізичного розвитку. Даний аспект спонукав нас до дослідження інших маркерів кісткового метаболізму.

Матеріали розділу представлені в публікаціях:

1. Пугач М. М. Вітамін D-дефіцитний рахіт у дітей першого року життя – клініко-генетичні паралелі // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2015.– Т.19, №1. – С.24– 26.

2. Сlinical-laboratory characteristics of vitamin D-deficient rickets in infants with obesity / N. I. Тokarchuk, M. М Pugach, Т. V Chekotun [et al.] // Journal of education, health and sport. – 2015. – Vol. 5, № 11. – P.111-116.

3. Токарчук Н. І. Особливості клінічного перебігу вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя, які мають показники фізичного розвитку, що перевищують норму / Н. І. Токарчук, М. М. Пугач // Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика: матеріали міжнар. наук.-практ.конф., 11квітня 2014 р., Одеса. – 2014. – С. 93-95.

4. Токарчук Н. І. Особливості біохімічних показників у дітей першого року життя з вітамін D-дефіцитним рахітом на тлі ожиріння / Н. І. Токарчук, М. М. Пугач // Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики: матеріали міжнар. наук.-практ. конф., 26 - 27 грудня 2014 р., Львів: у 2 частинах. – 2014. – Ч. ІІ. – С. 22-23.

РОЗДІЛ 4

СТАН КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ ПРИ ВІТАМІН D-ДЕФІЦИТНОМУ РАХІТІ У ДІТЕЙ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ

В останні роки відомості про патогенез рахіту значно доповнилися новими даними завдяки розробці сучасних методів діагностики та оцінки кісткового метаболізму. Розвиток за останнє десятиліття імунохімічних, цитохімічних та генетичних методів дослідження дозволив визначити роль окремих компонентів в механізмі розвитку даного захворювання.

В доступній нам літературі не зустрічалися публікації, в яких би вивчалися асоціації гідроксивітаміну D, остеокальцину та клінічних особливостей вітамін D- дефіцитного рахіту у дітей першого року життя з надмірною масою тіла чи ожирінням. Незважаючи на досягнуті успіхи в діагностиці та лікуванні дефіциту вітаміну D, остаточно не вирішеними залишаються питання особливостей взаємозв’язку рівня 25(ОН)D з показниками фізичного розвитку та ліпідного обміну дітей.

Вивчення клініко-патогенетичних особливостей вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя на тлі ожиріння, як можливого фактора ризику даного захворювання, ймовірно, розширить наші знання про стан біохімічних порушень та механізми, що регулюють кістковий метаболізм.

4.1 Характеристика статусу вітаміну D у обстежених дітей

З метою оцінки забезпеченості вітаміном Dудітей, хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт, проведено визначення у сироватці крові концентрації 25(OH)D, як маркера гормональної ланки ремоделювання кісткової тканини.

Аналіз результатів дослідження виявив, що зниження рівня 25(OH)D в сироватці крові майже з однаковою частотою відмічалось як у дітей основної групи (69 обстежених (76,67 ± 4,45) %), так і у дітей групи порівняння (22 осіб (73,33 ± 8,07) %), p > 0,05. У дітей контрольної групи всі діти мали достатню забезпеченість вітаміном D.

Майже у половини дітей основної групи діагностовано дефіцит вітаміну D (39 обстежених (43,33 ± 5,22) %), що перевищувало частоту недостатності вітаміну D (30 випадків (33,33 ± 4,97) %, p > 0,05) та спостерігалось вдвічі частіше, ніж відсоток дітей (21 пацієнт (23,33 ± 4,46) %) з достатньою його забезпеченістю, p < 0,01 (див. рис.4.1.).

Рис. 4.1 – Забезпеченість вітаміном D у дітей основної групи, Р ± m, %

Примітка.\*- достовірні відмінності по відношенню до частоти достатньої забезпеченості вітаміном D, рφ < 0,01.

При проведенні аналізу забезпеченості вітаміном D у дітей основної групи встановлено, що частота зниження статусу вітаміну D зростала паралельно зі збільшенням значень маси тіла.

Так, оцінка даних, представлених у таблиці 4.1, засвідчила, що дефіцит вітаміну D частіше реєструвався у більшості дітей, які мали ожиріння (19 обстежених (63,33 ± 8,79) %), що достовірно частіше, ніж у дітей з надмірною масою тіла (11 осіб (36,67 ± 8,8) %, p < 0,05; OR = 2,98, S = 0,53, 95% СІ: 1,04 – 8,52) та ризиком надмірної маси тіла (9 дітей (30,00 ± 8,36) %, p < 0,05; OR = 4,03, S = 0,55, 95% СІ: 1,37 – 11,83). Крім того, в ІІІ підгрупі частота встановленого дефіциту вітаміну D у дітей достовірно відрізнялась від такої у дітей групи порівняння (p < 0,05; OR = 4,75, S = 0,56, 95% СІ: 1,58 – 14,24). Разом з тим, нами не виявлено вірогідної різниці між частотою дефіциту вітаміну D у дітей І та ІІ підгрупи з показниками дітей групи порівняння (8 обстежених (26,67 ± 8,07) %, p > 0,05).

Таблиця 4.1 – Забезпеченість вітаміном D у обстежених дітей

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Статус вітаміну D | Основна група | | | | | | Група порівняння  (n=30) | | Критерій  вірогід-ності |
| Підгрупа І (n=30) | | Підгрупа ІІ (n=30) | | Підгрупа ІІІ (n=30) | |
| 1 | | 2 | | 3 | | 4 | |
| n | Р ± m, % | n | Р ± m, % | n | Р ± m, % | n | Р ± m, % |
| Дефіцит | 9 | 30,00±  8,36 | 11 | 36,67±  8,8 | 19 | 63,33 ±  8,79 | 8 | 26,67±  8,07 | р1-3<0,05  р2-3< 0,05  р3-4 < 0,05 |
| Недостатність | 11 | 36,67±  8,79 | 13 | 43,33±  9,05 | 6 | 20,00 ±  7,30 | 14 | 46,66  ±  9,11 | р2-3 < 0,05  р3-4 < 0,05 |
| Норма | 10 | 33,33± 8,60 | 6 | 20,00 ±  7,3 | 5 | 16,67 ± 6,8 | 8 | 26,67  ± 8,07 | – |

Недостатність вітаміну D у дітей з ожирінням (6 осіб (20,00 ± 7,3) %) реєструвалась в 2,1 рази рідше, ніж у осіб з надмірною масою тіла (13 дітей (43,33 ± 9,05) %, p < 0,05; OR = 0,51, S = 0,56, 95% СІ: 0,17 – 1,58) та з меншою частотою, ніж у дітей з ризиком надмірної маси тіла (11 пацієнтів (36,67 ± 8,79) %, p > 0,05). Також виявлена достовірна різниця між показниками частоти недостатності вітаміну D у дітей з ожирінням та у дітей з фізичним розвитком, який відповідав віковій нормі (14 обстежених (46,66 ± 9,11) %, р < 0,05; OR = 0,28, S = 0,58, 95% СІ: 0,09 – 0,89).

Аналіз даних показав, що частота дітей, хворих на рахіт, які мали достатню забезпеченість вітаміном D, достовірно не відрізнялася залежно від груп дослідження, однак, була вірогідно меншою порівняно з відсотком таких випадків у групі практично здорових дітей (р < 0,001).

Середні значення концентрації 25(OH)D в сироватці крові у дітей основної групи ((26,16 ± 1,73) нг/мл, 95% СІ:22,77- 29,55нг/мл) відповідали діапазону недостатності вітаміну D. Аналіз середніх значень рівня 25(OH)D у обстежених дітей відображений на рисунку 4.2.

Слід відмітити, у групі дітей, фізичний розвиток яких перевищував вікову норму, найнижчий вміст 25(OH)D в сироватці крові зафіксовано у дітей з ожирінням ((19,11 ± 2,92) нг/мл, 95% СІ: 13,41 – 24,83 нг/мл). Даний рівень був нижчим, ніж у дітей з надмірною масою тіла ((26,54 ± 2,82) нг/мл, 95% СІ: 21,02 – 32,06 нг/мл, p > 0,05) та в 1,4 рази нижчим від середніх значень гідроксивітаміну D дітей з ризиком надмірної маси тіла ((30,66 ± 3,12) нг/мл, 95% СІ: 24,55 – 36,77, р < 0,05).

Крім того, у дітей з ожирінням вміст 25(OH)D в сироватці крові достовірно відрізнявся від середнього значення даного показника у осіб, фізичний розвиток яких відповідав віковій нормі ((31,15 ± 2,8) нг/мл, 95% СІ: 25,67 – 36,63, р < 0,05). У дітей І та ІІ підгруп показники сироваткового 25(OH)D вірогідно не відрізнялися від такого у дітей групи порівняння.

У дітей контрольної групи показники 25(OH)D ((61,42 ± 2,06) нг/мл, 95% СІ: 57,39 – 65,45 нг/мл) відповідали віковим референтним значенням стандартних лабораторних наборів для визначення 25(ОН)D: 30 – 100 нг/мл і не виходили за межі вказаного діапазону.

Рис.4.2 – Аналіз середніх значень рівня 25(OH)D у обстежених дітей, М ± m, нг/мл

Примітка.\* – достовірні відмінності по відношенню до І підгрупи, рt < 0,05; \*\* – достовірні відмінності по відношенню до групи порівняння, рt < 0,05; \*\*\* –достовірні відмінності по відношенню до групи контролю, рt < 0,001.

Середні величини гідроксивітаміну D були достовірно нижчими, як у дітей основної групи, так і у дітей групи порівняння відносно показників контрольної групи (р < 0,001).

При проведенні кореляційного аналізу між значеннями сироваткового 25(OH)D та ІМТ в групах дослідження нами виявлений зворотній достовірний середній зв’язок (r = – 0,48) у дітей, які мали ожиріння (p<0,01) (рис. 4.3).

Слід відзначити, що в інших групах обстежених дітей нами не встановлено залежності між вказаними величинами.



R² = 0,235

r = ̶ 0,484

p<0,01

Рис.4.3 – Візуалізація кореляційного зв’язку між значеннями сироваткового 25(OH)D та ІМТ у дітей ІІІ підгрупи

Наступний етап роботи полягав у вивченні статусу вітаміну D залежно від ступеня тяжкості рахіту.Серед дітей основної групи із середньо-тяжким ступенем вітамін D-дефіцитного рахіту у 15 осіб ((88,23 ± 8,05) %) відмічався дефіцит вітаміну D, у 2 пацієнтів ((11,76 ± 8,05) %) – недостатність вітаміну D. Слід звернути увагу, що достатньої забезпеченості вітаміном D серед хворих дітей із середнім ступенем важкості даної остеопатії нами не відмічено (табл.4.2).

У дітей основної групи з захворюванням середнього ступеня тяжкості дефіцит вітаміну D діагностувався достовірно частіше, ніж у пацієнтів із легким ступенем тяжкості рахіту ((88,23 ± 8,05) % та (32,88 ± 5,5) %, відповідно, р < 0,01; OR = 15,31, S = 0,79, 95% СІ: 3,23 – 72,44). У той час, як недостатність вітаміну D в основній групі при середньому ступені тяжкості рахіту реєструвалася втричі рідше, ніж у осіб, які мали легкий ступінь захворювання ((11,76 ± 8,05) % та (38,35 ± 5,69) %, відповідно, р < 0,05; OR = 0,21, S = 0,79, 95% СІ: 0,05 – 1,0). Частота достатньої забезпеченості вітаміном D в основній групі спостерігалась лише при легкому ступені важкості рахіту і становила ((28,77 ± 5,30) %, p > 0,05).

Таблиця 4.2 **–** Характеристика статусу вітаміну D у дітей основної групи залежно від ступеня тяжкості рахіту

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Статус вітаміну D | Ступінь тяжкості | | | | Критерій достовірності |
| Легкий (n=73) | | Середньо-тяжкий (n=17) | |
| Абс. | Р ± m, % | Абс. | Р ± m, % |
| Дефіцит | 24 | 32,88 ± 5,5 | 15 | 88,23 ± 8,05 | р< 0,01 |
| Недостатність | 28 | 38,35 ± 5,69 | 2 | 11,76± 8,05 | р < 0,05 |
| Норма | 21 | 28,77 ± 5,3 | – | – | – |

У подальшому нами був проведений аналіз показників рівня гідроксивітаміну D в сироватці крові залежно від ступеня тяжкості вітамін D-дефіцитного рахіту та групи дослідження (рис. 4.4).

Встановлено, що рахіт середнього ступеня важкості у дітей з ожирінням супроводжувався вірогідно нижчими значеннями сироваткового 25(OH)D ((11,83 ± 1,02) нг/мл), ніж у дітей з ризиком розвитку надмірної маси тіла ((18,83 ± 2,94) нг/мл) та осіб, фізичний розвиток, яких відповідав віковій нормі ((20,45 ± 4,55) нг/мл), р < 0,05. Це може свідчити про те, що в умовах тривалого дефіциту вітаміну D на тлі ожиріння, ймовірно, посилюється негативний баланс вітаміну D в організмі й сприяє розвитку середньо-тяжких клінічних форм рахіту.

Отримані дані показали, що у дітей І, ІІ та ІІІ підгруп рівень сироваткового гідроксивітаміну D був достовірно нижчим при рахіті середнього ступеня тяжкості, ніж при легкому його ступені, р < 0,01. Аналогічна вірогідна відмінність спостерігалась і в групі порівняння, р < 0,05.

Рис.4.4 – Аналіз показників рівня 25(ОН)D в сироватці крові залежно від ступеня тяжкості рахіту (М ± m, нг/мл)

Примітка*.*\*- достовірні відмінності по відношенню до середньо-тяжкого ступеня тяжкості рахіту в межах групи, рt < 0,01, рt < 0,05; \*\* - достовірні відмінності по відношенню до середньо-важкого ступеня тяжкості рахіту групи порівняння, рt < 0,05.

Також проведений аналіз статусу вітаміну D залежно від стану специфічної постнатальної профілактики та лікування вітамін D-дефіцитного рахіту.

Характеристика забезпеченості вітаміном D у дітей основної групи, яким не проводилась специфічна профілактика рахіту, відображена на рис.4.5.

Проведений аналіз показав, що дефіцит вітаміну D реєструвався у переважної більшості обстежених дітей (25 випадків (89,28 ± 5,95) %, 95% СІ: 72,81–96,29). Недостатність вітаміну D була діагностована лише у 3 дітей ((10,72 ± 5,95) %, 95% СІ: 3,71– 27,19, р < 0,001). Разом з тим, серед дітей, які не отримували холекальциферол, не зафіксовано випадків достатнього статусу вітаміну D.

Рис.4.5 – Характеристика забезпеченості вітаміном D у дітей основної групи, яким не проводилась специфічна профілактика рахіту (%)

Примітка.\*– достовірні відмінності по відношенню до частоти дітей з недостатністю вітаміну D, рφ < 0,001.

У подальшому нами проведений аналіз забезпеченості вітаміном D у обстежених дітей, яким не проводилась специфічна профілактика рахіту, залежно від підгрупи дослідження (рис.4.6).

Проведений аналіз показав, що діти з ожирінням, які не отримували специфічну профілактику рахіту, в абсолютній кількості мали дефіцит вітаміну D, однак без вірогідної різниці порівняно з питомою вагою аналогічних випадків у осіб І підгрупи (8 обстежених (80,00 ± 13,33) %) та ІІ (7 дітей (87,5 ± 12,5) %, p > 0,05). При співставленні отриманих даних основної групи з частотою дефіциту вітаміну D в групі порівняння (6 пацієнтів (66,66 ± 16,67) %), встановлено, що у дітей з ожирінням вона була достовірно вищою (р < 0,05). Тоді як аналіз питомої ваги недостатності вітаміну D не виявив статистичних розбіжностейзалежно від груп дослідження.

Рис.4.6 – Характеристика забезпеченості вітаміном D у обстежених дітей, яким не проводилась специфічна профілактика рахіту, Р ± m, %

Примітка.\* – достовірні відмінності по відношенню до частоти дітей з дефіцитом вітаміну D групи порівняння, рφ < 0,05.

Характеристика середніх значень вітаміну D у обстежених дітей, яким не проводилась специфічна профілактика рахіту, представлена на рисунку 4.7.

Проведена оцінка рівня даного маркера у осіб, які не отримували профілактичну дозу вітаміну D, показала, що у дітей з ожирінням спостерігались достовірно нижчі значення сироваткового 25(OH)D ((11,12 ± 0,82) нг/мл), ніж у дітей з надмірною масою тіла ((17,19 ± 2,72) нг/мл) та ризиком надмірної маси тіла ((17,03 ± 1,97) нг/мл, p < 0,05). Нами встановлено, що значення гідроксивітаміну D у дітей І та ІІ підгруп достовірно не відрізнялися від показників даного маркеру в групі порівняння. Однак, середні величини функціонального показника вітаміну D в організмі дітей з ожирінням в умовах відсутності специфічної профілактики рахіту були вдвічі нижчими від аналогічних показників у групі порівняння ((22,95 ± 3,2) нг/мл, р < 0,01).

Рис.4.7 – Середні значення вітаміну D (M ± m, нг/мл) у обстежених дітей, яким не проводилась специфічна профілактика рахіту

Примітка.\* – вірогідні відмінності порівняно з показниками дітей І та ІІ підгруп, рt < 0,05; \*\* – вірогідні відмінності порівняно з показниками дітей групи порівняння, рt < 0,01.

Таким чином, нами встановлено поглиблення негативного D-гідроксивітамінного балансу по мірі збільшення маси тіла у хворих на рахіт при відсутності профілактики холекальциферолом.

Серед дітей основної групи при порушенні схеми специфічної профілактики рахіту за рахунок несвоєчасного та/або нерегулярного застосування холекальциферолу також спостерігалася значна частота зниження рівня сироваткового 25(OH)D (рис.4.8).

Як свідчать отримані дані, у дітей основної групи частота дефіциту вітаміну D (10 обстежених (43,49 ± 10,57) %, 95% СІ: 25,64 – 63,19 %) та питома вага недостатності вітаміну D (11 випадків (47,83 ± 10,64) %, 95% СІ: 29,24 –67,04) були достовірно вищими, ніж відсоток достатньої забезпеченості (2 випадки (8,7 ± 6,01) %, 95% СІ: 2,42 – 26,8, р < 0,05).

Рис.4.8 – Характеристика забезпеченості вітаміном D у дітей основної групипри порушенні схеми специфічної профілактики рахіту, Р ± m, %

Примітка.\*– достовірні відмінності по відношенню до частоти дітей з достатньою забезпеченістю вітаміну D, рφ < 0,05.

Характеристика середніх значень вітаміну D у дітей із порушенням схеми специфічної профілактики рахіту відображена на рисунку 4.9.

У дітей ІІІ підгрупи із порушенням схеми специфічної профілактики рахіту за рахунок несвоєчасного та/або нерегулярного застосування холекальциферолу, спостерігалось достовірне посилення дефіциту вітаміну D. Слід відмітити, що лише у осіб ІІІ підгрупи середні значення циркулюючого 25(OH)D в крові відповідали дефіциту вітаміну D, на відміну від інших груп, де значення аналогічного показника реєструвались як недостатність. Виявлена статистично достовірна різниця між величинами даного маркера у дітей з ожирінням ((15,28 ± 2,08) нг/мл) та ризиком надмірної маси тіла ((23,44 ± 2,5) нг/мл, р < 0,05). При співставленні середніх значень гідроксивітаміну D між дітьми основної групи та групи порівняння ((21,58 ± 2,26) нг/мл) вірогідна відмінність виявлена лише у дітей з ожирінням (р < 0,05).

Рис.4.9 – Середні значення вітаміну D (M ± m, нг/мл) у дітей із порушенням схеми специфічної профілактики рахіту

Примітка.\* – вірогідна різниця порівняно з показниками дітей І підгрупи, р <0,05; \*\*– вірогідна різниця відносно показників дітей групи порівняння, р < 0,05.

Цікавими виявилися результати дослідження щодо забезпеченості вітаміном D у дітей, яким проводилася своєчасна регулярна специфічна профілактика рахіту залежно від їх фізичного розвитку. Не дивлячись на дотримання схеми по щоденному застосуванню холекальциферолу з профілактичною метою відповідно до положень діючого протоколу № 9 МОЗ України, у дітей, які знаходились під спостереженням, виявлені клініко-лабораторні ознаки вітамін D-дефіцитного рахіту. В аспекті вищезазначеного, не виключається ймовірна роль ендогенних факторів на розвиток даного захворювання.

Характеристика статусу вітаміну D у дітей основної групи, у яких проводилася специфічна профілактика рахіту, відображена на рисунку 4.10.

Так, не зважаючи на проведення специфічної профілактики рахіту, у більшості дітей основної групи (20 осіб (74,07 ± 8,59) %) спостерігалося зниження статусу вітаміну D. Найбільший відсоток дітей (16 обстежених (59,26 ± 9,63) %, 95% СІ: 40,73 - 75,49 %) мали недостатність вітаміну D, що достовірно частіше, ніж дефіцит вітаміну D (4 дітей (14,81 ± 6,97) %, 95% СІ: 5,91- 32,47 %, р < 0,01) та достатню його забезпеченість (7 випадків (25,93 ± 8,59) %, 95% СІ: 13,17- 44,68 %, р < 0,05).

Рис. 4.10 – Характеристика статусу вітамінуD у дітей основної групи, у яких проводилася специфічна профілактика рахіту, Р ± m, %

Примітка*.*\* – достовірні відмінності по відношенню до частоти дітей з дефіцитом вітаміну D, рφ < 0,01, \*\* – достовірні відмінності по відношенню до частоти дітей з достатньою забезпеченістю вітаміну D, рφ < 0,05.

У подальшому проведений аналіз забезпеченості вітаміном D залежно від групи дослідження у дітей, яким проводилась специфічна профілактика рахіту.

Примітно, що у підгрупі дітей з ожирінням на тлі щоденного прийому холекальциферолу (500МО) відмічалися поодинокі випадки дефіциту вітаміну D, чого не зареєстровано у осіб інших груп дослідження. Отримані дані, ймовірно, дають підставу припустити провплив ожиріння на метаболізмвітаміну D за рахунок його депонування в жировій тканині та зменшення вмісту в сироватці крові. Частота недостатності вітаміну D та достатнього статусу вітаміну D достовірно не відрізнялася між групами дослідження.

Характеристика середніх значень вітаміну D у дітей, у яких дотримувалися схеми специфічної профілактики рахіту, відображена на рисунку 4.11.

Рис.4.11 – Середні значення вітаміну D (M ± m, нг/мл) у обстежених дітей, у яких відмічалось дотримання схеми специфічної профілактики рахіту

Примітка.\* – вірогідна різниця порівняно з показниками дітей І підгрупи, рt < 0,05;\*\* – вірогідна різниця відносно показників дітей групи порівняння, рt < 0,05.

Зафіксована чітка закономірність поглиблення зниження сироваткового вітаміну D по мірі збільшення маси тіла у хворих на рахіт, які щоденно отримували 500 МО холекальциферолу. При проведенні порівняльного аналізу в межах основної групи була відмічена вірогідна розбіжність між величинами циркулюючого 25(OH)D у крові у дітей ІІІ підгрупи ((22,09 ± 3,25) нг/мл) та І підгрупи ((36,63 ± 5,68) нг/мл, р <0,05). Також середні показники даного маркеру у дітей з надмірною масою тіла ((25,05 ± 2,22) нг/мл) та ожирінням ((22,09 ± 3,25) нг/мл) були достовірно нижчими, ніж значення сироваткового 25(OH)D у дітей, фізичний розвиток яких відповідав віковій нормі ((36,22 ± 4,44) нг/мл, р < 0,05).

Наступний етап роботи полягав у проведенні аналізу забезпеченості вітаміном D у дітей, які на момент госпіталізації отримували специфічне лікування холекальциферолом.

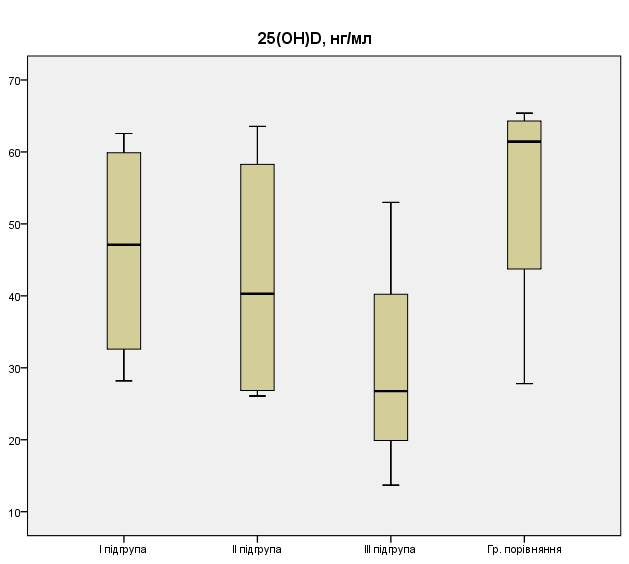
Слід відмітити, що до дослідження були залучені діти, які отримували один лікувальний курс холекальциферолу. Середня тривалість прийому вітаміну D3 достовірно не відрізнялася між групами дослідження і становила в І, ІІ та ІІІ підгрупах, відповідно, (3,8 ± 0,4) тижні, (3,6 ± 0,28) тижні та (4,1 ± 0,5) тижні та в групі порівняння – (3,5 ± 0,5) тижні, р > 0,05. Таким чином, групи дітей, хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт, були репрезентативними за даним критерієм.

Аналіз статусу вітаміну D серед обстежених дітей основної групи не виявив відхилення від діапазону референтних значень гідроксивітаміну D лише у половини дітей (6 обстежених (50 ± 15,08) %), які на момент госпіталізації отримували лікувальну дозу холекальциферолу. Тоді, як недостатність вітаміну D реєструвалася у 5 дітей (41,67 ± 14,86) %. Разом з тим, серед цих пацієнтів у 1 особи був зафіксований дефіцит вітаміну D. Слід відзначити, що даний випадок був відмічений саме у дитини, яка мала ожиріння.

Серед дітей основної групи частота достатньої забезпеченості вітаміном D та його недостатності на тлі специфічної терапії достовірно не відрізнялася залежно від груп дослідження.

Характеристика рівня сироваткового 25(OH)D у дітей, які отримували лікування вітаміном D3, відображена на рисунку 4.12.

Як свідчать отримані дані, у дітей ІІІ підгрупи медіана концентрації зазначеного функціонального маркеру (26,7 (20,2 – 39,8) нг/мл) знаходилася в діапазоні недостатності вітаміну D, тоді як в інших групах дослідження вона відповідала достатній його забезпеченості. Рівень сироваткового 25(OH)D у дітей ІІІ підгрупи достовірно не відрізнявся від показників І підгрупи (48,2 (33,1 – 60,05) нг/мл) та ІІ підгрупи (40,03 (27,4 – 59,2) нг/мл), однак, був достовірно нижчим, ніж у дітей групи порівняння (61,9 (43,7 – 64,2) нг/мл), р < 0,05. Тоді як значення гідроксивітаміну D в сироватці крові дітей І, ІІ підгруп та групи порівняння вірогідно не відрізнялися. Таким чином, у дітей, хворих на рахіт, які отримували на момент обстеження холекальциферол у лікувальній дозі, рівень сироваткового гідроксивітаміну D був зниженим відповідно до збільшення значень маси тіла.



— Median

□ 25%-75%

I Min-Max

\*

Рис.4.12 – Рівень сироваткового 25(OH)D у дітей, які отримували лікування вітаміном D3

Примітка.\* – вірогідні відмінності між показниками ІІІ підгрупи та групи порівняння, р < 0,05.

Відомо, що суттєвий вплив на програму формування кісткової тканини здійснюють фактори харчування. У подальшому нами проведений аналіз рівня сироваткового гідроксивітаміну D залежно від виду вигодовування у дітей першого півріччя (див. рис.4.13).

Рис. 4.13 – Вплив вигодовування на статус вітаміну D у дітей першого півріччя основної групи, хворих на рахіт, M ± m, нг/мл

Примітка.\* – вірогідні відмінності порівняно з показниками рівня сироваткового вітаміну D при інших видах вигодовування, рt < 0,05.

Оцінка результатів середніх значень циркулюючого 25(OH)D в крові серед дітей основної групи показала, що найнижчі значення даного маркеру були виявлені у дітей, які вигодовувалися коров’ячим молоком ((12,49 ± 1,18) нг/мл, 95% СІ: 10,18 – 14,8 нг/мл). Зазначений показник знаходився в діапазоні дефіциту і був достовірно нижчим, ніж величини 25-гідроксивітаміну D у осіб, які перебували на грудному вигодовуванні ((27,76 ± 3,86) нг/мл, 95% СІ: 20,26 – 35,26 нг/мл), штучному адаптованому ((29,75 ± 4,9) нг/мл, 95% СІ: 20,15 – 39,35 нг/мл) та змішаному вигодовуванні ((25,99 ± 8,99) нг/мл; 95% СІ: 8,36 – 43,61 нг/мл, p<0,05).

Ще одним аспектом аналізу результатів лабораторних досліджень стало порівняння вмісту 25(OH)D в сироватці крові дітей, хворих на рахіт, залежно від клінічного варіанту захворювання (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Концентрація сироваткового 25(OH)D у дітей, хворих на рахіт, залежно від клінічного варіанта захворювання

M ± m, нг/мл

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Клінічні варіанти рахіту | Основна група | | | Група порів-няння  (n=30) | Критерій  достовір-ності |
| І  підгрупа (n=30) | ІІ підгрупа (n=30) | ІІІ підгрупа  (n=30) |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Кальційпенічний | 26,89 ± 5,42 | 26,44 ± 4,26 | 21,49 ± 2,28 | 28,69 ± 2,6 | р3-4 < 0,05 |
| Фосфоропенічний | 30,49 ± 3,93 | 23,14 ± 2,56 | 20,86 ± 2,01 | 32,51 ± 3,2 | р1-3 < 0,05  р3-4 < 0,05 |
| Без відхилень вмісту Са та Р в крові | 31,77 ± 3,95 | 30,14 ± 4,71 | 24,62 ± 2,8\* | 33,09 ± 4,4 | р3-4 < 0,05 |

Порівняльна характеристика рівня гідроксивітаміну D в сироватці крові засвідчила, що найбільш високі значення 25(OH)D спостерігалися при варіанті захворювання без виражених лабораторних змін мінерального метаболізму у всіх групах дослідження.

При цьому констатовано, що при клінічному варіанті без відхилень вмісту кальцію та фосфору в крові у дітей з ожирінням статус вітаміну D відповідав недостатності ((24,62 ± 2,8) нг/мл). Тоді як у дітей інших груп дослідження рівень сироваткового 25(OH)D співпадав з діапазоном нормальних значень, а у дітей групи порівняння рівень гідроксивітаміну D ((33,09 ± 4,4) нг/мл) був достовірно вищим, р < 0,05.

Звертає на себе увагу те, що найбільш низькі значення сироваткового 25(OH)D виявлені при фосфоропенічному варіанті захворювання у дітей з ожирінням. Згідно з нашими даними виявлена достовірна відмінність при співставленні рівнів гідроксивітаміну D при фосфоропенічному варіанті у дітей ІІІ підгрупи зі значеннями І підгрупи ((20,86 ± 2,01) нг/мл та (30,49 ± 3,93) нг/мл, відповідно, р <0,05). Разом з тим, рівні сироваткового 25(OH)D у дітей ІІ ((23,14 ± 2,56) нг/мл) та ІІІ підгруп були вірогідно нижчими, ніж у групі порівняння (32,51 ± 3,2) нг/мл),р <0,05.

Проведене нами дослідження по забезпеченості вітаміном D при кальційпенічному варіанті продемонструвало достовірну різницю між отриманими результатами у дітей ІІІ підгрупи (21,49 ± 2,28) нг/мл) та групи порівняння (28,69 ± 2,6) нг/мл), р <0,05.

У подальшому проведений аналіз діагностичної значимості показника сироваткового 25(OH)D у дітей, хворих на рахіт, в залежності від групи дослідження (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 **–** Діагностична значимість показника сироваткового 25(OH)D у дітей, хворих на рахіт, залежно від групи дослідження

У відсотках

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник діагностичної значимості | Підгрупи основної група | | | Група порівняння  (n=30) |
| І  (n=30) | ІІ  (n=30) | ІІІ  (n=30) |
| Чутливість (Sе) | 66,71 | 80,05 | 83,33 | 73,38 |
| Специфічність(Sр) | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Діагностична точність (Ас) | 83,33 | 90 | 91,67 | 86,67 |
| Прогностичність позитивного результату (PVP) | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Прогностичність негативного результату (PVN) | 75 | 83,33 | 85,7 | 78,95 |

Слід відмітити, що найбільша чутливість (Sе) методики серед всіх груп дослідження відмічена у дітей ІІІ підгрупи (83,38 %, 95% СІ: 72,6 – 83,38 %). Sе в ІІ та І підгрупах відповідно склала: 80,05% (95 % СІ: 69,1 – 80,05 %) та 66,71% (95% СІ: 55,5 – 66,71 %). В групі порівняння чутливість методики становила 73,38% (95% СІ: 62,2 – 73,38 %).

Специфічність (Sр) та прогностичність позитивного тесту (PVP) даного діагностичного методу як у дітей основної групи, так і групи порівняння, склала 100 %.

Негативна прогностична значимість (PVN) була найвищою у дітей з ожирінням (85,7%, 95% СІ: 76,5 – 97,31%). Тоді як у дітей ІІ та І підгруп даний показник відповідно склав 83,38% (95% СІ: 74,2 – 95,51%) та 75,05% (95% СІ: 66,6 – 88,42%). PVN в групі порівняння становив 78,99% (95% СІ: 65,98 – 91,91%).

З метою вивчення прогностичної цінності методу визначення сироваткового 25(OH)D для оцінки ризику виникнення вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей залежно від фізичного розвитку використовували ROC-аналіз (рис. 4.14 – 4.17).

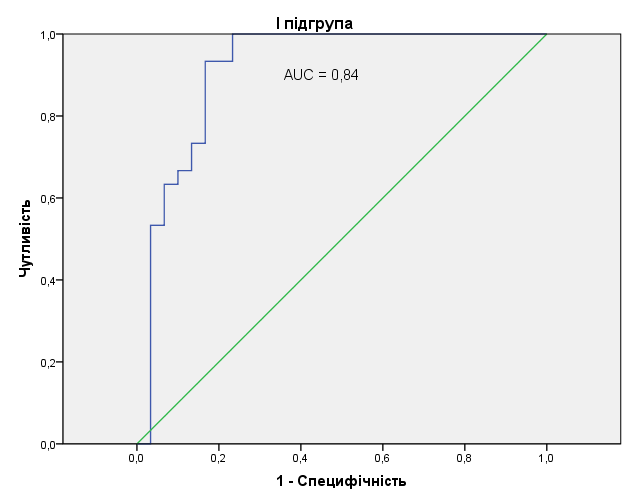


Рис.4.14 – ROC-аналіз діагностичної цінності методу визначення сироваткового 25(OH)D у дітей І підгрупи



Рис.4.15 – ROC-аналіз діагностичної цінності методу визначення сироваткового 25(OH)D у дітей ІІ підгрупи

****

Рис.4.16 – ROC-аналіз діагностичної цінності методу визначення сироваткового 25(OH)D у дітей ІІІ підгрупи

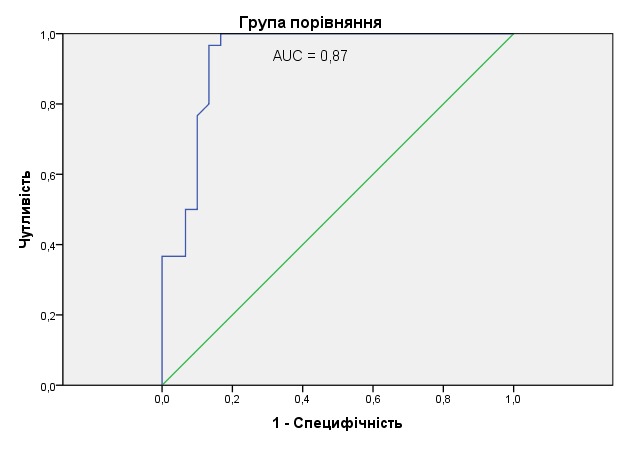


Рис.4.17 – ROC-аналіз діагностичної цінності методу визначення сироваткового 25(OH)D у дітей групи порівняння

Як засвідчили дані, зображені на вищезазначених рисунках, діагностична цінність методу визначення сироваткового 25(OH)D у дітей, хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт, виявилася максимальною. На це вказують значення величин площі під ROC-кривою. Порівняльний аналіз показав, що у дітей І, ІІ підгрупи та групи порівняння показники AUC знаходилися в діапазоні 0,8 – 0,9, що згідно з експертною оцінкою являється «високою якістю моделі». Особливої уваги заслуговують результати діагностичної цінності даного методу у дітей ІІІ підгрупи, в якій значення величин площі під ROC-кривою перебували в межах 0,9 – 1,0, що інтерпретується як «відмінна якість моделі».

4.2 Характеристика кісткового метаболізму в обстежених дітей

Наступним етапом нашого дослідження було визначення рівня сироваткового остеокальцину у обстежених дітей, як маркера кісткоутворення та швидкості ремоделювання кісткової тканини. Враховуючи останні літературні дані про тісний зв'язок між ожирінням та порушенням кісткового обміну та відкриття нових екстраскелетних ефектів остеокальцину, одні з яких полягають в регуляції ліпідного обміну, перед нами постало завдання вивчити характер змін кісткового метаболізму у дітей першого року життя при вітамін D-дефіцитному рахіті залежно від фізичного розвитку.

Середні значення сироваткового остеокальцину в обстежених дітей залежно від груп дослідження відображені на рисунку 4.18.

Рис.4.18 – Середні значення сироваткового остеокальцину у обстежених дітей, M ± m, нг/мл

Примітка*.*\*- достовірні відмінності відносно групи порівняння, рt < 0,05; \*\*- достовірні відмінності по відношенню до групи контролю, рt < 0,001; \*\*\*- достовірні відмінності по відношенню до І підгрупи , рt < 0,05.

Стосовно аналізу отриманих даних, нами встановлено, що інтенсивність кісткового обміну була достовірно зниженою у дітей, хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт, порівняно з практично здоровими дітьми. Так, у пацієнтів І підгрупи даний показник становив (67,85 ± 3,44) нг/мл (95% СІ: 61,11 – 74,59 нг/мл), ІІ підгрупи – (65,58 ± 3,29) нг/мл (95% СІ: 59,14 – 72,02 нг/мл), ІІІ підгрупи – (56,15 ± 4,02) нг/мл (95% СІ: 48,28 – 64,02 нг/мл), що в кожному випадку достовірно відрізнялось від значень даного кісткового маркеру у дітей контрольної групи ((94,26 ± 2,96) нг/мл, 95% СІ: 88,46 – 100,06 нг/мл, р < 0,001).

Слід звернути увагу, що виявлені порушення мали достовірно нижчі показники у дітей з ожирінням, ніж у дітей І підгрупи та групи порівняння ((71,27 ± 3,29) нг/мл, 95% СІ: 64,83 – 77,71 нг/мл, р < 0,05), що в свою чергу також свідчить про зниження інтенсивності кісткового обміну. Між тим, не виявлено вірогідної різниці між концентраціями вищезгаданого біохімічного маркера у осіб з надмірною масою тіла, ризиком надмірної маси тіла та пацієнтів з фізичним розвитком, який відповідав віковій нормі, p > 0,05. Середні величини концентрації сироваткового остеокальцину у осіб групи порівняння були також достовірно нижчими, ніж у дітей контрольної групи (р < 0,001).

Таким чином, отримані дані свідчать про метаболічні порушення за рахунок зниження синтезу остеокальцину в сироватці крові у хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт.

Аналіз показників рівня остеокальцину в сироватці крові залежно від ступеня тяжкості вітамін D-дефіцитного рахіту відображений на рисунку 4.19.

Статистичний аналіз в межах основної групи продемонстрував достовірно вищі показники сироваткового остеокальцину при легкому ступені тяжкості вітамін D-дефіцитного рахіту порівняно із показниками при середньо-тяжких випадках захворювання незалежно від підгрупи дослідження, р < 0,05.

Ступінь тяжкості рахітичного процесу супроводжувався також достовірним зниженням рівня сироваткового остеокальцину і в групі порівняння ((71,94 ± 3,56) нг/мл та (61,88 ± 2,43) нг/мл, відповідно, р < 0,05).

Слід звернути увагу, що найнижчі значення сироваткового остеокальцину зафіксовано у дітей з ожирінням як при рахіті легкого ступеня важкості, так і при середньо-тяжкому ступені, р < 0,05.

При співставленні середніх значень даного кісткового маркеру в межах основної групи нами виявлена достовірна різниця між підгрупами дітей з ожирінням та ризиком надмірної маси тіла, яким діагностовано рахіт середнього ступеня важкості ((47,01 ± 2,98) нг/мл та (59,6 ± 2,2) нг/мл, відповідно, р < 0,01).

Рис.4.19 – Аналіз показників рівня остеокальцину (M ± m, нг/мл) в сироватці крові залежно від ступеня тяжкості рахіту

Примітка.\*- достовірні відмінності по відношенню до середньо-тяжкого ступеня тяжкості рахіту в межах кожної групи, рt <0,05; \*\*- достовірні відмінності по відношенню до середньо-важкого ступеня тяжкості рахіту дітей з ризиком надмірної маси тіла, рt < 0,01; \*\*\*- достовірні відмінності по відношенню до середньо-важкого ступеня тяжкості рахіту дітей групи порівняння, рt < 0,01; \*\*\*\*- достовірні відмінності по відношенню до легкого ступеня рахіту групи порівняння, р < 0,05.

Крім того, у дітей ІІІ підгрупи було виявлено достовірно нижчі значення сироваткового остеокальцину при рахіті як легкого ступеня важкості (р < 0,05), так і при середньо-тяжкому ступені (р < 0,01) відносно групи порівняння.

Як відомо, продукція остеокальцину стимулюється холекальциферолом [3]. Тому, у подальшому нами проведений аналіз стану кісткоутворення залежно від статусу вітаміну D у дітей основної групи (табл.4.5).

Таблиця 4.5 **–** Концентрація сироваткового остеокальцину залежно від статусу вітаміну D у дітей основної групи

нг/мл

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Статусу вітаміну D | Остеокальцин (M ± m) | 95% СІ |
| Дефіцит (n=39) | 51,64 ± 1,67 | 48,37 – 54,91 |
| Недостатність (n=30) | 67,85 ± 2,85\* | 62,27 – 73,43 |
| Норма (n=21) | 81,23 ± 6,23\* | 69,02 – 93,44 |
| \*рt < 0,001 **–** достовірні відмінності порівняно з середніми значеннями остеокальцину при дефіциті вітаміну D | | |

Так, у дітей основної групи зниження рівня сироваткового остеокальцину відбувалось паралельно поглибленню негативного балансу вітаміну D в організмі дітей. Найнижчі значення вказаного кісткового маркеру спостерігалися при дефіциті вітаміну D (51,64 ± 1,67) нг/мл) з достовірною відмінністю відносно значень остеокальцину, які були зафіксовані при недостатності вітаміну D (67,85 ± 2,85) нг/мл) чи його достатній забезпеченості (81,23 ± 6,23) нг/мл), р < 0,001.

У подальшому нами оцінені середні значення рівня сироваткового остеокальцину залежно від статусу вітаміну D у дітей, хворих на рахіт (табл. 4.6).

У дітей І підгрупи концентрація даного кісткового маркеру була найвищою ((85,84 ± 7,19) нг/мл) на тлі достатньої забезпеченості вітаміном D з достовірною відмінністю відносно значень остеокальцину при недостатності ((62,95 ± 1,86) нг/мл, р < 0,05) та дефіциті вітамінуD ((53,85 ± 2,23) нг/мл, р < 0,001). Рівень даного метаболічного маркеру при дефіциті вітаміну D супроводжувався вірогідним зниженням, ніж при його недостатності (р < 0,01).

Таблиця 4.6 **–** Концентрація сироваткового остеокальцинузалежно від статусу вітаміну D у дітей, хворих на рахіт

M ± m, нг/мл

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  дослідження | Статус вітаміну D | | | Критерій  достовірності |
| Норма  (n=21) | Недостатність  (n=30) | Дефіцит  (n=39) |
| 1 | 2 | 3 |
| Підгрупа І (n=30) | 85,84 ± 7,19 | 62,95 ± 1,86 | 53,85 ± 2,23 | р1-2 <0,05  р1-3 < 0,001  р2-3 <0,01 |
| Підгрупа ІІ (n=30) | 75,62 ± 8,50 | 73,57 ± 6,16 | 56,79 ± 2,72 | р1-3 < 0,05  р2-3 <0,05 |
| Підгрупа ІІІ (n=30) | 80,62 ±20,43 | 66,4 ± 2,03 | 46,47 ± 1,41 | р2-3 <0,01 |
| Група порівняння  (n=30) | 90,49 ± 6,69 | 67,72 ± 1,55 | 53,64 ± 3,17 | р1-2 < 0,01  р1-3 < 0,001  р2-3 <0,01 |

У дітей ІІ підгрупи рівень сироваткового остеокальцину реєстрували найнижчим на тлі дефіциту вітаміну D ((56,79 ± 2,72) нг/мл) з достовірною різницею щодо його значень ((73,57 ± 6,16) нг/мл та (75,62 ± 8,5) нг/мл, відповідно) при недостатності та достатній забезпеченості вітаміном D (р < 0,05). У дітей ІІІ підгрупи концентрація остеокальцину при дефіциті вітаміну D констатували достовірно меншою, ніж при його недостатності ((46,47 ± 1,41) нг/мл та (66,4 ± 2,03) нг/мл, відповідно, р < 0,01).

Проведений аналіз вищевказаного співставлення виявив також статистичну вірогідність в межах групи порівняння. Так, встановлено достовірно вищі значення маркеру кісткоутворення при нормальних показниках сироваткового 25(OH)D ((90,49 ± 6,69) нг/мл), ніж при його недостатності ((67,72 ± 1,55) нг/мл, р < 0,01) та дефіциті ((53,64 ± 3,17) нг/мл, р < 0,001). Також виявлена достовірна різниця між вмістом остеокальцину в сироватці крові при дефіциті вітаміну D та його недостатності (р < 0,01).

Таким чином, проведений аналіз показав, що у кожній групі дослідження найменша інтенсивність кісткового обміну спостерігалась при дефіциті вітаміну D. Тоді як максимальні показники даного метаболічного маркеру відмічені у дітей з достатньою його забезпеченістю.

У подальшому нами проведена порівняльна характеристика сироваткового остеокальцину залежно від статусу вітаміну D між групами дослідження. Як свідчать отримані дані, статистично нижчі рівні маркера кісткового ремоделювання відмічені при дефіциті вітаміну D у дітей з ожирінням ((46,47 ± 1,41) нг/мл), ніж у осіб з надмірною масою тіла ((56,79 ± 2,72) нг/мл, р < 0,05), з ризиком надмірної маси тіла ((53,85 ± 2,23) нг/мл, р < 0,05) та нормальним фізичним розвитком ((53,64 ± 3,17) нг/мл, р < 0,05). Отримані результати розцінюються, можливо, як наслідок більш вираженого зниження рівня вітаміну D у осіб з ожирінням.

Проведений кореляційний аналіз виявив пряму залежність між рівнем сироваткового остеокальцину та 25(OH)D у дітей всіх груп обстежених (див. рис. 4.20 – 4. 24).

Встановлений вірогідний помірний позитивний зв'язок між рівнем остеокальцину та гідроксивітаміну D в сироватці крові у дітей І підгрупи (r = 0,58, р < 0,01), ІІ підгрупи (r = 0,37, р < 0,01) та ІІІ підгрупи (r = 0,63, р < 0,01). Кореляційний зв'язок між зазначеними показниками в групі порівняння (r = 0,47, р < 0,01) та контрольній групі (r = 0,23, р < 0,05) був також достовірним.

Найбільша тіснота зв’язку між значеннями остеокальцину та гідроксивітаміну D в сироватці крові була відмічена у дітей з ожирінням. Разом з тим, найслабший зв'язок між даними маркерами був відмічений в групі практично здорових дітей.



R² = 0,338

r = 0,58

р<0,01

Рис.4.20 – Аналіз кореляційного зв’язку рівнів сироваткового остеокальцину та 25(OH)D у дітей І підгрупи.



R² = 0,135

r = 0,367

р<0,01

Рис.4.21. – Аналіз кореляційного зв’язку рівнів сироваткового остеокальцину та 25(OH)D у дітей ІІ підгрупи

****

R² = 0,407

r = 0,638

р<0,01

Рис.4.22 **–** Аналіз кореляційного зв’язку рівнів сироваткового остеокальцину та 25(OH)D у дітей ІІІ підгрупи



R² = 0,228

r = 0,478

р<0,01

Рис.4.23 **–** Аналіз кореляційного зв’язку рівнів сироваткового остеокальцину та 25(OH)D у дітей групи порівняння

**

R² = 0,051

r = 0,226

р<0,05

Рис.4.24 – Аналіз кореляційного зв’язку рівнів сироваткового остеокальцину та 25(OH)D у дітей контрольної групи

У подальшому проведений аналіз рівня сироваткового остеокальцину залежно від показників фосфорно-кальцієвого обміну. Так, у дітей основної групи встановлено достовірний прямий кореляційний зв'язок між значеннями остеокальцину та рівнем як загального Са крові (r = 0,261, р < 0,05), так і показниками іонізованого Са (r = 0,28, р <0,05). Встановлено, що сила кореляційного зв'язку між рівнем сироваткового остеокальцину та значеннями загального та іонізованого Са не залежала від показників фізичного розвитку .

При проведенні дисперсійного аналізу не виявлено достовірної кореляції між значеннями остеокальцину та неорганічного фосфору в сироватці крові в жодній з груп дослідження.

Наступний етапо дослідження полягав у вивченні вмісту сироваткового остеокальцину у дітей з рахітом залежно від клінічного варіанта захворювання (табл.4.7).

Таблиця 4.7 – Концентрація сироваткового остеокальцину у дітей з рахітом залежно від клінічного варіанта захворювання

M ± m, нг/мл

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Групи дітей | Клінічні варіанти рахіту | | |
| Кальційпенічний  (n=57) | Фосфоропенічний  (n=30) | Без відхилень вмісту кальцію та фосфору в крові  (n=33) |
| І підгрупа (n=30) | 62,79 ± 4,41 | 71,43 ± 8,39 | 73,28 ± 6,09 |
| ІІ підгрупа(n=30) | 64,78 ± 5,37 | 62,53 ± 3,2\* | 73,19 ± 6,93 |
| ІІІ підгрупа(n=30) | 58 ± 6,96 | 51,79 ± 4,3\* | 56,27 ± 6,78\* |
| Група порівняння  (n=30) | 67,21 ± 5,82 | 78,77 ± 7,65 | 69,47 ± 2,26 |
| \* рt< 0,05 – вірогідна різниця відносно показників дітей групи порівняння | | | |

Порівняльна характеристика середніх величин остеокальцину залежно від клінічного варіанту рахіту засвідчила про відсутність достовірних розбіжностей в кожній групі дослідження.

У подальшому співставлені значення остеокальцину в межах однакових клінічних варіантів рахіту між групами обстежених дітей. Так, при фосфоропенічному варіанті вітамін D-дефіцитного рахіту нами виявлено вірогідне зниження концентрації сироваткового остеокальцинуу дітей з ожирінням та надмірною масою тіла ((51,79 ± 4,3) нг/мл та (62,53 ± 3,2) нг/мл, відповідно) порівняно з особами з нормальним фізичним розвитком ((78,77 ± 7,65) нг/мл, р < 0,05). У дітей з клінічним варіантом рахіту, який перебігав без відхилень вмісту кальцію та фосфору в крові, рівень остеокальцинуна тлі ожиріння ((56,27 ± 6,78) нг/мл) був достовірно нижчим, ніж у дітей групи порівняння (69,47 ± 2,26) нг/мл), р < 0,05.

У подальшому проведений аналіз діагностичної значимості показника сироваткового остеокальцину у дітей, хворих на рахіт, залежно від групи дослідження (табл.4.8).

Таблиця 4.8 **–** Діагностична значимість показника сироваткового остеокальцинуу дітей, хворих на рахіт, залежно від фізичного розвитку

У відсотках

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник діагностичної значимості | Основна група | | | Група порівняння  (n=30) |
| І підгрупа  (n=30) | ІІ підгрупа  (n=30) | ІІІ підгрупа  (n=30) |
| Чутливість (Se) | 86,71 | 90,05 | 93,38 | 83,83 |
| Специфічність (Sp) | 80 | 80 | 80 | 80 |
| Діагностична точність (Ac) | 83,33 | 85 | 86 | 81,67 |
| Прогностичність позитивного результату (PVP) | 81,25 | 81,82 | 82,35 | 80,65 |
| Прогностичність негативного результату (PVN) | 85,7 | 88,89 | 92,31 | 82,76 |

Найбільші значення Se виявлені у дітей ІІІ підгрупи (93,38%, 95% СІ: 80,62 – 98,84 %). Чутливість методики у дітей ІІ підгрупи склала 90,05 % (95% СІ: 76,85 –97,24%), в І підгрупі вона становила 86,71 % (95% СІ: 73,19 –95,24%). В групі порівняння значення Se були найнижчими (83,83%, 95% СІ: 70 – 96,67%).

Специфічність методики в усіх групах дослідження була однаковою і склала 80% (95% СІ: 65,67–94,32 %).

Діагностична точність тесту була високою в усіх групах дітей, хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт. Вона становила в І підгрупі 83,33% (95% СІ: 73,9 – 92,7%), в ІІ підгрупі – 85% (95% СІ:75,9 – 94,04%), в ІІІ підгрупі – 86% (95% СІ: 77,7 – 95,18%), у групі порівняння – 81,67 % (95% СІ: 71,8 – 91,14%).

PVP з незначною перевагою спостерігалась у дітей ІІІ підгрупи (82,35 %, 95% СІ: 69,54 – 95,17 %). Прогностичність позитивного тесту у дітей ІІ підгрупи дорівнювала 81,82 % (95% СІ: 68,66 – 94,88 %), в І підгрупі даний показник становив 81,25 % (95% СІ: 67,7 – 94,7 %), в групі порівняння – 80,65 % (95% СІ: 66,74– 96,51%).

PVN в основній групі дослідження сягала високих цифр і відповідала в ІІІ підгрупі – 92,31 % (95% СІ: 82,06 – 98,4%), в ІІ підгрупі – 87% (95% СІ: 69,79 – 6,39 %), І підгрупі 83,38 % (95% СІ: 66,47 – 94,04 %). Прогностичність негативного результату в групі порівняння становила 82,76% (95% СІ: 69,01 – 96,5%).

Результати ROC-аналізу діагностичної цінності методу визначення сироваткового остеокальцину у обстежених дітей відображені на рис.4. 25-4.28.



Рис.4.25 – ROC-аналіз діагностичної цінності методу визначення сироваткового остеокальцину у дітей І підгрупи

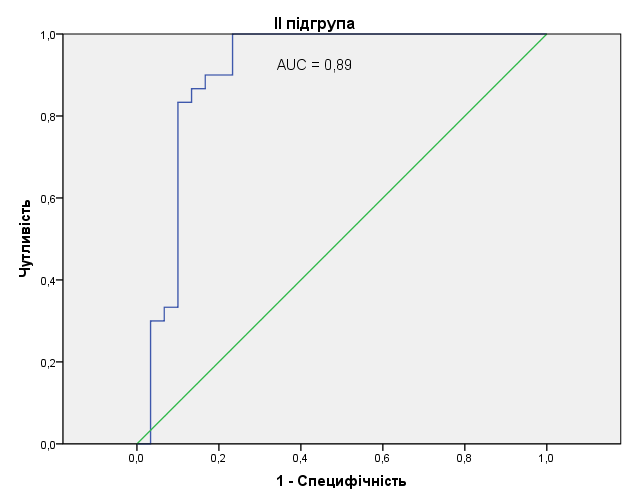


Рис.4.26 – ROC-аналіз діагностичної цінності методу визначення сироваткового остеокальцину у дітей ІІпідгрупи



Рис.4.27 – ROC-аналіз діагностичної цінності методу визначення сироваткового остеокальцину у дітей ІІІпідгрупи



Рис.4.28 **–** ROC-аналіз діагностичної цінності методу визначення сироваткового остеокальцину у дітей групи порівняння.

Аналіз діагностичної цінності методу визначення сироваткового остеокальцинупоказав, що у дітей І, ІІ підгрупи та групи порівняння показники AUC знаходилися в діапазоні 0,8 – 0,9, що згідно з експертною оцінкою являється «високою якістю моделі». Особливої уваги заслуговують результатидіагностичної цінності даного методу у дітей ІІІ підгрупи, в якій значення величин площі під ROC-кривою перебували в межах 0,9 – 1,0, що інтерпретується як «відмінна якість моделі». Отже, при вивченні надійності та обґрунтованості діагностичного методу визначення рівня остеокальцинув сироватці крові у дітей першого року життя, хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт, даний метод являється найчутливішимим та найспецифічнішим при ожирінні.

4.3 Характеристика ліпідного обміну у обстежених дітей

У літературі широко обговорюється вплив як власне ожиріння, так і недостатності вітаміну D, на зміни жирового обміну, що визначають в підсумку ступінь метаболічного і кардіоваскулярного ризику. При цьому внесок кожного з факторів залишається не до кінця вивченим [133].

Тому одним із завдань нашого дослідження було вивчити особливості ліпідного обміну у дітей, хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт, залежно від фізичного розвитку. Характеристика ліпідного спектра сироватки крові у обстежених дітей відображена в таблиці 4.9.

Таблиця 4.9 **–** Характеристика ліпідного спектра сироватки крові у обстежених дітей (M ± m)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | І підгрупа  (n=30) | ІІ підгрупа  (n=30) | ІІІ підгрупа  (n=30) | Група  порівняння (n=30) | Группа контролю  (n=30) |
| ТГ (ммоль/л) | 1,02 ± 0,03 | 1,4 ±  0,06••,\*,\*\* | 1,35 ±  0,06••,\*,\*\* | 1,04 ± 0,04 | 1,08 ± 0,05 |
| ЗХС (ммоль/л) | 2,61 ± 0,07 | 3,25 ±  0,08••,\*,\*\* | 3,45 ±  0,09••,\*,\*\* | 2,75 ± 0,1 | 2,86 ± 0,09 |
| ХСЛПВЩ (ммоль/л) | 0,86 ±  0,03\*,\*\* | 0,78 ±  0,03\*,\*\* | 0,79 ±  0,02\*,\*\* | 0,98 ±  0,05\*\* | 1,16 ± 0,05 |
| ХСЛПНЩ (ммоль/л) | 1,31 ± 0,07 | 1,84 ±  0,06\*,\*\* | 2,06 ± 0,06•,••,\*, \*\* | 1,3 ± 0,09 | 1,22 ± 0,1 |
| ХСЛПДНЩ  (ммоль/л) | 0,45 ± 0,01\* | 0,63 ±  0,02••,\*,\*\* | 0,64 ± 0,03••,\*,\*\* | 0,46 ± 0,02 | 0,48 ± 0,02 |
| КА (О) | 2,11 ± 0,09 | 3,32 ± 0,13•• | 3,44 ± 0,14•• | 1,88 ± 0,1\*\* | 1,58 ± 0,1 |

Примітка.- достовірність відмінностей між показниками у дітей ІІ та ІІІ підгруп (р <0,05); •• - достовірність відмінностей між показниками у дітей І підгрупи (р < 0,001); \*- достовірність відмінностей між показниками у дітей групи порівняння (р <0,001 - р <0,05); \*\* - достовірність відмінностей між показниками у дітей досліджуваних груп та групи контролю (р < 0,001- р < 0,05).

Статистична обробка матеріалу в межах основної групи продемонструвала, що порушення показників ліпідного обміну у хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт були більш вираженими по мірі зростання маси тіла. Виявлені статистичні відмінності стосовно показників ліпідного обміну у дітей ІІ та ІІІ підгруп порівняно з величинами І підгрупи (р < 0,001).

Узагальнюючи дані дослідження ліпідного профілю, констатовано, що найбільші середні значення ТГ в сироватці крові серед обстежених дітей виявлені у дітей ІІ ((1,4 ± 0,06) ммоль/л, 95% СІ: 1,29 –1,51) та ІІІ підгрупи ((1,35 ± 0,06) ммоль/л, 95% СІ: 1,24 – 1,46), які були достовірно вищими від показників І підгрупи ((1,02 ± 0,03) ммоль/л, 95% СІ: 0,97 – 1,05), групи порівняння ((1,04 ± 0,04) ммоль/л, 95% СІ: 0,96 – 1,12) та контрольної групи ((1,08 ± 0,05) ммоль/л, 95% СІ: 0,98 – 1,18), р < 0,001. Разом з тим, нами не виявлено достовірної різниці у значеннях ТГ між показниками дітей І підгрупи та групи порівняння.

Концентрація ЗХС у сироватці крові сягала максимальних значень у хворих на рахіт на тлі ожиріння ((3,45 ± 0,09) ммоль/л, 95% СІ: 3,28 – 3,62), що в 1,3 рази вище, ніж у дітей з ризиком розвитку надмірної маси тіла ((2,61 ± 0,07) ммоль/л, 95% СІ: 2,47 – 2,75, р <0,001). Вірогідна розбіжність виявлена при співставленні значень сироваткового ЗХС між дітьми ІІ та І підгрупи (р < 0,001). Отримані дані показали вірогідне підвищення атерогенних ліпідів у сироватці крові за рахунок ЗХС у дітей ІІ та ІІІ підгрупи відносно значень у осіб групи порівняння ((2,75 ± 0,1) ммоль/л,95% СІ: 2,55 – 2,95) та практично здорових дітей ((2,86 ± 0,09) ммоль/л, 95% СІ: 2,68 – 3,03), р <0,001.

Значення ХСЛПВЩ у сироватці крові у дітей, які мали ожиріння (0,79 ± 0,02) ммоль/л, 95% СІ: 0,75 – 0,83) та надмірну масу тіла (0,78 ± 0,03) ммоль/л, 95% СІ: 0,72 – 0,84) були нижчими від таких у хворих з ризиком розвитку надмірної маси тіла ((0,86 ± 0,03) ммоль/л, 95% СІ: 0,8 – 0,92), проте не досягали рівня статистичної достовірності.

Однак, середні значення ХСЛПВЩ в сироватці крові в кожній підгрупі основної групи були достовірно нижчими від таких у дітей групи порівняння ((0,98 ± 0,05) ммоль/л, 95% СІ: 0,88 – 1,08) та контрольної групи ((1,16 ± 0,05) ммоль/л, 95% СІ: 1,06 – 1,26), р < 0,001- 0,05. Слід зазначити, що середній рівень ХСЛПВЩ у хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт на тлі нормального фізичного розвитку був достовірно нижчим, ніж показник групи практично здорових дітей (р < 0,05).

Аналіз рівня ХСЛПНЩ в сироватці крові обстежених дітей показав, що найвищі значення даних ліпідних фракцій були виявлені також при ожирінні ((2,06 ± 0,06) ммоль/л, 95% СІ: 1,94 – 2,18) і достовірно відрізнялись від таких при надмірній масі тіла ((1,84 ± 0,06) ммоль/л, 95% СІ: 1,72 – 1,96, р < 0,05), ризику надмірної маси тіла ((1,31 ± 0,07) ммоль/л, 95% СІ: 1,17 – 1,45, р < 0,001). Середні значення вмісту ХСЛПНЩ в сироватці крові у дітей ІІ підгрупи були достовірно вищими, ніж в І підгрупі (р <0,001). Крім того, проведений аналіз показав, що рівень вказаних ліпідів у дітей ІІІ підгрупи був вищим в 1,6 рази (р <0,001), а у дітей ІІ підгрупи – в 1,4 рази (р <0,001) у порівнянні з показником ХСЛПНЩ групи порівняння ((1,3 ± 0,09) ммоль/л, 95% СІ: 1,12 – 1,48). Тоді як у осіб І підгрупи зазначений маркер сягав майже однакових значень відносно данихгрупи порівняння. Виявлені порушення жирового обміну за рахунок підвищення значень сироваткового ХСЛПНЩ у дітей ІІ та ІІІ підгрупи супроводжувались достовірною відмінністю порівняно з показниками даної фракції ліпідів ((1,22 ± 0,1) ммоль/л, 95% СІ: 1,03 – 1,41) у дітей контрольної групи (р < 0,001).

Майже однакові величини ХСЛПДНЩ були відмічені у пацієнтів ІІ та ІІІ підгруп ((0,63 ± 0,02) ммоль/л, 95% СІ: 0,59 – 0,67 та (0,64 ± 0,03) ммоль/л, 95% СІ: 0,58 – 0,7), відповідно), які достовірно були вищими, ніж аналогічні величини у дітей І підгрупи ((0,45 ± 0,01) ммоль/л, 95% СІ: 0,43 – 0,47, р < 0,001), групи порівняння ((0,46 ± 0,02) ммоль/л, 95% СІ: 0,42 – 0,5, р < 0,001), контрольної групи ((0,48 ± 0,02) ммоль/л, 95% СІ: 0,44 – 0,52, р < 0,001).

Середні показники КА були найвищими у осіб, хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт на тлі ожиріння ((3,44 ± 0,14) О, 95% СІ: 3,17 – 3,71) та з надмірною масою тіла ((3,32 ± 0,13) О, 95% СІ: 3,06 – 3,58), які в 1,6 та 1,5 рази, відповідно, перевищували значення даного коефіцієнта у дітей І підгрупи ((2,11 ± 0,09) О, 95% СІ: 1,94 – 2,28, р < 0,001). КА у дітей ІІ підгрупи був вищим в 1,7 рази, а у дітей ІІІ підгрупи – в 1,8 рази, ніж у пацієнтів групи порівняння ((1,88 ± 0,10) О., 95% СІ: 1,69 – 1,97) та контрольної групи дітей ((1,58 ± 0,10) О, 95% СІ: 1,39 – 1,77), р < 0,001. Аналіз КА у дітей першого року життя, хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт, виявив вірогідне підвищення його значення у дітей з нормальним фізичним розвитком у порівнянні з показником групи умовно здорових дітей (р < 0,05).

Аналіз статусу вітаміну D залежно від показників ліпідного профілю показав, що у дітей основної групи порушення ліпідного обміну супроводжувались достовірно частішим зниженням сироваткового гідроксивітаміну D (табл.4.10).

Результати проведеного дослідження показали, що статус вітаміну D достовірно не відрізнявся залежно від рівня ТГ, ХСЛПНЩ, ХСЛПДНЩ в сироватці крові. Частота дефіциту вітаміну D (28 випадків (54,9 ± 6,97) %) на тлі підвищеного рівня ЗХС сироватки крові була достовірно вищою, ніж його частота при нормальній концентрації даного ліпіду (11 випадків (28,21 ± 7,21) %, р < 0,05, OR = 3,09, S = 0,45, 95% СІ: 1,27 – 7,5).

У той час, питома вага дітей, які мали недостатність вітаміну D вірогідно не залежала від вмісту ЗХС в сироватці крові.

Достатня забезпеченість вітаміном D достовірно частіше зустрічалась при нормальному рівні ЗХС в сироватці крові ((35,9 ± 7,68) %, р < 0,05, OR = 3,52, S = 0,52, 95% СІ: 1,25 – 9,87).

Як свідчать дані з таблиці 4.10, дефіцит вітаміну D реєструвався у половини дітей (31 особи (50,00 ± 6,35) %), які мали зниження концентрації ХСЛПВЩ в сироватці крові. Дана питома вага виявилася достовірно частішою, ніж відсоток випадків дефіциту вітаміну D (8 випадків (28,57 ± 8,69) %, р < 0,05, OR = 2,5, S = 0,48, 95% СІ: 0,95 – 6,52) на тлі нормального вмісту ХСЛПВЩ у сироватці крові. Частота недостатності вітаміну D та нормального його статусу достовірно не відрізнялася залежно від значень даної фракції ліпідів.

Частота дефіциту та недостатності вітаміну D була більшою при підвищених значеннях КА, ніж при нормальних його показниках, однак без достовірної різниці.

Таблиця 4.10 **–** Характеристика статусу вітаміну D залежно від рівня показників ліпідного обміну в сироватці крові у

дітей основної групи

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Рівень ліпідів в сироватці крові | | Статус вітаміну D | | | | | |
| Дефіцит (n=39) | | Недостатність (n=30) | | Норма (n=21) | |
| Абс. | Р ± m, % | Абс. | Р ± m, % | Абс. | Р ± m, % |
| ТГ | Підвищений (n=37) | 14 | 37,84 ± 7,97 | 12 | 32,43 ± 7,70 | 11 | 29,73 ± 7,51 |
| Нормальний (n=53) | 25 | 47,17 ± 6,86 | 18 | 33,96 ± 6,51 | 10 | 18,87 ± 5,57 |
| ЗХС | Підвищений (n=51) | 28 | 54,9 ± 6,97\* | 16 | 31,37 ± 6,5 | **7** | 13,73 ± 4,82\* |
| Нормальний (n=39) | 11 | 28,21 ± 7,21 | 14 | 35,9 ± 7,68 | 14 | 35,9 ± 7,68 |
| ХС  ЛПВЩ | Знижений (n=62) | 31 | 50 ± 6,35\*\* | 19 | 30,65 ± 5,85 | 12 | 19,35 ± 5,02 |
| Нормальний (n=28) | 8 | 28,57 ± 8,69 | 11 | 39,29 ± 9,4 | 9 | 32,14 ± 8,99 |
| ХС  ЛПНЩ | Підвищений (n=41) | 20 | 48,78 ± 7,81 | 13 | 31,71 ± 7,27 | 8 | 19,51 ± 6,19 |
| Нормальний (n=49) | 18 | 36,73 ± 6,89 | 17 | 34,69 ± 6,80 | 14 | 26,53 ± 6,31 |
| ХС  ЛПДНЩ | Підвищений (n=51) | 11 | 34,38 ± 8,40 | 14 | 43,75 ± 8,77 | 7 | 21,88 ± 7,31 |
| Нормальний (n=58) | 28 | 48,28 ± 6,56 | 16 | 27,59 ± 5,87 | 14 | 24,14 ± 5,62 |
| КА | Підвищений (n=32) | 35 | 45,45 ± 5,67 | 28 | 36,36 ± 5,48 | 14 | 18,18 ± 4,4 |
| Нормальний (n=13) | 4 | 30,77 ± 13,3 | 2 | 15,38 ± 10,42 | **7** | 53,85 ± 14,39\*\*\* |
| \* рφ < 0,05 достовірність відмінностей порівняно з показниками статусу вітаміну D на тлі нормального рівня ЗХС сироватки крові;\*\* рφ < 0,05- достовірність відмінностей порівняно з показниками статусу вітамінуD на тлі нормального рівня ХСЛПВЩ сироватки крові; \*\*\* рφ< 0,05- достовірність відмінностей порівняно з показниками статусу вітаміну D при підвищених показниках КА | | | | | | | |

Питома вага достатньої забезпеченості (7 випадків (53,85 ± 14,39) %) була вірогідно більшою на тлі нормальних значень КА, ніж при його підвищенні (14 випадків (18,18 ± 4,4) %, р < 0,05, OR = 5,25, S = 0,63, 95% СІ: 1,52 – 18,04). Виявлено достовірне зниження значення сироваткового 25(ОН)D ((20,71 ± 1,71) нг/мл) із підвищенням показника КА, р < 0,05. Слід відмітити, що середні значення гідроксивітаміну D у дітей основної групи достовірно не відрізнялися залежно від рівнів ліпідів в сироватці крові.

У ході дослідження вивчено дані ліпідограми залежно від забезпеченості вітаміном D у дітей першого року життя, хворих на рахіт (табл.4.11).

Таблиця 4.11 **–** Характеристика ліпідного спектру сироватки крові статусу вітаміну D залежно від статусу вітаміну D у дітей основної групи (M ± m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Дефіцит  вітаміну D  (n=42) | Недостатність вітаміну D  (n=27) | Достатня забезпеченість  (n=21) |
| ТГ (ммоль/л) | 1,32 ± 0,05 | 1,21 ± 0,06 | 1,19 ± 0,07 |
| ЗХС (ммоль/л) | 3,25 ± 0,07\* | 2,93 ± 0,1 | 3,06 ± 0,14 |
| ХСЛПВЩ (ммоль/л) | 0,77 ± 0,02• | 0,79 ± 0,02• | 0,9 ± 0,05 |
| ХСЛПНЩ (ммоль/л) | 1,88 ± 0,06\*• | 1,6 ± 0,09 | 1,62 ± 0,12 |
| ХСЛПДНЩ (ммоль/л) | 0,59 ± 0,02 | 0,54 ± 0,03 | 0,53 ± 0,03 |
| КА (О) | 3,27 ± 0,13\*• | 2,78 ± 0,17 | 2,56 ± 0,25 |
| \* рt < 0,05- достовірність відмінностей між показниками у дітей з дефіцитом вітаміну D та недостатністю;  • рt < 0,05- достовірність відмінностей між показниками у дітей стосовно достатньої забезпеченості вітаміном | | | |

Як свідчать дані таблиці 4.11, кількісна характеристика тригліцеридемії не мала статистичної достовірності залежно від рівня сироваткового 25(ОН)D (р > 0,05). У той час, як вміст ЗХС в крові дітей основної групи був найвищим на тлі дефіциту вітаміну D ((3,25 ± 0,07) ммоль/л) порівняно з його рівнем при недостатності вітаміну D ((2,93 ± 0,1) ммоль/л, р < 0,05) та достатній його забезпеченості ((3,06 ± 0,14) ммоль/л, р > 0,05).

Результати дослідження вказують, що саме дефіцит та недостатність вітаміну D у дітей основної групи асоційовані з порушенням ліпідограми за рахунок зниження низькоатерогенних фракцій ліпідів. Так, значення ХСЛПВЩ на тлі дефіциту вітаміну D ((0,77 ± 0,02) ммоль/л) та його недостатності ((0,79 ± 0,02) ммоль/л) були достовірно нижчими, ніж при достатній його забезпеченості ((0,9 ± 0,05) ммоль/л, р < 0,05).

Також статистично відрізнялись середні величини рівня ХСЛПНЩ у сироватці крові дітей з дефіцитом вітаміну D ((1,88 ± 0,06) ммоль/л) від аналогічних показників при недостатності вітаміну D ((1,6 ± 0,09) ммоль/л, р < 0,05)) та нормальному його статусі ((1,62 ± 0,12) ммоль/л, р < 0,05).

Сироваткова концентрація ХСЛПДНЩ у дітей основної групи достовірно не відрізнялася залежно від забезпеченості вітаміном D.

При співставленні середніх величин КА були виявлені вірогідні розбіжності його значень у дітей із дефіцитом вітаміну D ((3,27 ± 0,13) О) зі значеннями даного коефіцієнту у осіб із недостатністю вітаміну D ((2,78 ± 0,17) О, р < 0,05) та нормальною його забезпеченістю (2,56 ± 0,25) О, р < 0,05).

У подальшому нами проведено кореляційний аналіз між показниками ліпідограми та рівнем сироваткового 25(ОН)D серед дітей основної групи.

Нами встановлений достовірний прямий кореляційний зв'язок між значеннями ХСЛПВЩ та гідроксивітаміну D (r = 0,26, р <0,05), тоді як з іншими показниками ліпідного обміну вірогідних зв’язків нами не знайдено (див. рис. 4.29 – 4.30).



R²=0,068

r=0,26

р<0,05

Рис.4.29 – Кореляційний зв’язок рівнів25(ОН)D та ХСЛПВЩ в сироватці крові у дітей основної групи

р<0,05

Рис.4.30 – Характеристика кореляційних зв’язків рівнів 25(ОН)D та показників ліпідограми у дітей основної групи (р < 0,05)

Наступний етап роботи полягав в дослідженні кореляційних зв’язків між значеннями гідроксивітаміну D та показниками ліпідного обміну в кожній підгрупі дослідження (рис. 4.31 – 4.33).



R²=0,084

r=0,29

р<0,05

Рис.4.31– Кореляційний зв’язок рівнів 25(ОН)D та ХСЛПВЩ у сироватці крові дітей ІІІ підгрупи

****

R² = 0,05

r = ̶ 0,23

р<0,05

Рис.4.32 – Візуалізація кореляційного зв’язку рівнів 25(ОН)D у сироватці крові та КА у дітей основної групи

р<0,05

р<0,05

Рис.4.33 – Характеристика кореляційних зв’язків рівнів 25(ОН)D та показників ліпідограми у дітей ІІІ підгрупи (р < 0,05).

Так, у дітей ІІІ підгрупи виявлений достовірний слабкий прямий зв'язок між рівнем 25(ОН)D в сироватці крові та ХСЛПВЩ (r = 0,29, р < 0,05). Також встановлений достовірний слабкий негативний кореляційний зв'язок між рівнем 25(ОН)D в сироватці крові та КА (r= – 0,23, р < 0,05). У дітей інших груп дослідження достовірних зв’язків між функціональним маркером забезпеченості вітаміном D в організмі та показниками ліпідного обміну нами не виявлено.

Висновки:

1. У дітей першого року життя, хворих на рахіт, дефіцит вітаміну D реєструвався достовірно частіше на тлі ожиріння ((63,33 ± 8,79) %), ніж у дітей з надмірною масою тіла ((36,67 ± 8,8) %, p < 0,05; OR = 2,98, S = 0,53, 95% СІ: 1,04 – 8,52), ризиком надмірної маси тіла ((30 ± 8,36) %, p < 0,05; OR = 4,03, S = 0,55, 95 % СІ: 1,37 – 11,83) та осіб з фізичним розвитком, який відповідав віковій нормі ((26,67 ± 8,07) %, p < 0,05; OR = 4,75, S = 0,56, 95% СІ: 1,58 – 14,24).

2. Серед обстежених пацієнтів найнижчий вміст 25(OH)D у сироватці крові зафіксовано у дітей з ожирінням ((21,72 ± 2,92) нг/мл, 95% СІ: 16,02 – 27,44 нг/мл). Вказані величини достовірно відрізнялися від значень даного показника у осіб із ризиком надмірної маси тіла ((30,66 ± 3,12) нг/мл, 95% СІ: 24,55 – 36,77 нг/мл, р < 0,05) та дітей, фізичний розвиток яких відповідав віковій нормі ((31,15 ± 2,8) нг/мл, 95% СІ: 25,67 – 36,63, р < 0,05). Виявлений зворотній достовірний середній зв’язок (r = – 0,48) між значеннями сироваткового 25(OH)D та ІМТ у дітей, які мали ожиріння (p < 0,01).

4. Результати дослідження показали відсутність чіткої закономірності між статусом вітаміну D в організмі дітей, хворих на рахіт, та особливостями порушень кальцій-фосфорного обміну.

5. Серед дітей, хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт, інтенсивність кісткового обміну була достовірно зниженою при ожирінні ((56,15 ± 4,02) нг/мл, 95% СІ: 48,28 – 64,02) порівняно з дітьми, які мали ризик надмірної маси тіла ((67,85 ± 3,44) нг/мл, 95% СІ: 61,11 – 74,59, р < 0,05) та нормальний фізичний розвиток ((71,27 ± 3,29) нг/мл, 95% СІ: 64,83 – 77,71, р < 0,05). Зростання ступеня тяжкості вітамін D-дефіцитного рахіту супроводжвалося вірогідним зниженням вмісту 25(OH)D та остеокальцину в сироватці крові (р < 0,05). Виявлені порушення були достовірно вираженими у дітей з ожирінням порівняно з дітьми, які мали ризик надмірної маси тіла та нормальний фізичний розвиток (р < 0,05).

5. Перебіг вітамін D-дефіцитного рахіту характеризувався кількісними та якісними змінами в ліпідному профілю, причому метаболічні порушення в жировому обміні були достовірно вираженими по мірі зростання маси тіла у дітей першого року життя. В першу чергу це стосувалося зниження низькоатерогенних фракцій ліпідів та підвищення КА (р <0,05). Встановлено порушення ліпідограми залежно від ступеня зниження сироваткового гідроксивітаміну D у дітей першого року життя, хворих на рахіт, з фізичним розвитком, який перевищував вікову норму. Найбільш щільний зв'язок виявлено між рівнем 25(ОН)D в сироватці крові та ХСЛПВЩ (r = 0,29, р <0,05) й КА (r= – 0,23, р <0,05) у дітей, які мали ожиріння.

Матеріали розділу представлені в публікаціях:

1. Токарчук Н. І. Забезпеченість вітаміном D при рахіті у дітей першого року життя, які мають фізичний розвиток, що перевищує вікову норму / Н. І. Токарчук, М. М. Пугач // Современная педиатрия. – 2014 – №5 (61). – С. 63 – 66.
2. Тokarchuk N. I. The association of serum osteocalcin level with lipid metabolism indices of infant with rickets amid obesity / N. I. Тokarchuk, M. N Pugach // Curierul medical. – 2014. – № 6 (57). – С.28 – 31.
3. Токарчук Н. І. Оцінка зв'язку між рівнем сироваткового гідроксивітаміну D (25(OH)D) та показниками ліпідного обміну у дітей першого року життя з рахітом на тлі ожиріння / Н. І .Токарчук, М. М. Пугач// [Biomedical and Biosocial Anthropology](http://www.vnmu.edu.ua/index.php?model=content&view=item&id=1044).– 2015. – № 24. –С.149 – 152.
4. Тokarchuk N. I. Condition formation of bones with rickets in infants of obese / N. I. Тokarchuk, M. N Pugach // Proceedings of the 2nd European Conference on Biology and Medical Sciences. «East West», 15 august 2014, Vienna, Austria.– 2014. – Р.113–116.
5. Токарчук Н. І. Аналіз статусу вітаміну D залежно від індексу маси тіла (ІМТ) при рахіті у дітей першого року життя / Н. І. Токарчук, М. М. Пугач // Актуальні проблеми педіатрії: матеріали Х конгресу педіатрів України, 6 – 8 жовтня 2014 р., Київ / Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2014. – Том 6, №1. – С.75.
6. Токарчук Н. И. Состояние костного метаболизма при рахите у детей первого года жизни c ожирением / Н. И. Токарчук, М. Н. Пугач // Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания: материалы VI Конгресса педиатров стран СНГ, 9-10 октября 2014 г., Минск. – 2014. – С.147.
7. Токарчук Н. И. Рахит у детей первого года жизни с ожирением: анализ связи между костным и липидным обменом / Н. И. Токарчук, М. Н. Пугач //Актуальные проблемы медицины: материалы научно-практической конференции, 27 января 2015 г., Гродно, ГрГМУ. – 2015. – Ч.2. – С. 246 –248.
8. Пугач М. М. Оцінка статусу вітаміну D у дітей першого року життя, які мають рахіт на тлі ожиріння / М.М. Пугач // Матеріали V міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених, 15 - 16 травня 2014 р., Вінниця, ВНМУ ім. М. І. Пирогова. – 2014. – С.74.
9. Патент на корисну модель № 96377 Україна, МПК 51 G 01 N 33/48 (2006.01). Спосіб діагностики стану кісткового метаболізму у дітей першого року життя при D-вітамін-дефіцитному рахіті на тлі ожиріння / Н. І. Токарчук, М. М. Пугач; заявник і патентовласник ВНМУ ім. М. І. Пирогова. – № U201405281; заявл. 19.05.2014; опубл. 10.02.2015. Бюл. № 3.
10. Патент на корисну модель № 93416 Україна, МПК 51 G 01 N 33/48 (2006.01). Спосіб діагностики рівня вітаміну D у дітей першого року життя при D-вітамін-дефіцитному рахіті на тлі ожиріння / М. М. Пугач, Н. І. Токарчук; заявник і патентовласник ВНМУ ім. М. І. Пирогова.– № U201405279; заявл. 19.05.2014; опубл. 25.09.2014. Бюл. № 18.
11. Пугач М. М. Вплив ожиріння на стан кісткового метаболізму у дітей раннього віку, хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт / М. М. Пугач // Перший крок в науку - 2016: матеріали ХІІІ Міжнародної наук.-практ. конференції студентів та молодих вчених, 7-8 квітня 2016,Вінниця –2016. – С. 207.

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛІМОРФНОГО МАРКЕРА BSM I ГЕНА VDR НА ПЕРЕБІГ ВІТАМІН D-ДЕФІЦИТНОГО РАХІТУ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЙОГО ЛІКУВАННЯ

Фактори, які впливають на перебіг рахіту, ефективність терапевтичної відповіді, залишаються на сьогоднішній день дискутабельними, не в повній мірі з’ясованими. Відповідь на дані запитання, ймовірно, лежить в основі генетичних механізмів.

Вивченню алельної асоціації гена VDR при рахіті присвячена значна кількість робіт. Примітно, що більшість авторів приходять до висновку про наявність певного взаємозв’язку між даним метаболічним захворюванням кісткової тканини та функціональною неповноцінністю гену VDR [188].

Враховуючи можливу роль генетичних аспектів в розвитку вітамін D-дефіцитного рахіту, виправданий інтерес до вивчення ролі поліморфізму гена VDR, що кодує рецептори вітаміну D та регулює метаболізм кальцію та функцію клітин кісткової тканини. З огляду на літературні дані, маркер Bsm I гена має найбільшу інформативність при порушеннях скелетного метаболізму [97], що й спонукало нас до проведення власних досліджень.

Таким чином, вивчення поліморфного маркеру Bsm I генаVDR має важливе значення для розуміння патофізіологічних процесів кісткового метаболізму при вітамін D-дефіцитному рахіті .

5.1 Частота комбінацій різних алелей однонуклеотидного поліморфізму Bsm I генаVDR у обстежених дітей

Варіабельність результатів молекулярно-генетичного дослідження представлена наступними генотипами: ВВ (АА), Bb (AG)та bb (GG).

Генотипування хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт за Bsm I поліморфізмом гена VDR дало змогу встановити частоту виявлення окремих варіантів цього гена.

Нами виявлено наступний розподіл генотипів поліморфного маркера Bsm I: перша група – носії генотипу bb (45 дітей (37,5 *±* 4,41) %, 95% СІ: 29,35 – 46,42), друга група носії генотипу Вb (53 осіб (44,16 *±* 4,53) %, 95% СІ:35,6 – 53,11), третя включала 22 дитини (18,33 *±* 3,53)%, 95% СІ: 12,43 – 26,2) із генотипом ВВ (див. рис.5.1).

Рис.5.1 – Частота генотипів Bsm I поліморфізма гена VDR у дітей, хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт, Р ± m,%

Примітка. \* – позначені вірогідні відмінності між групами дітей з генотипом ВВ (рφ <0,001- 0,01).

Характеристика генотипів поліморфного маркера Bsm I гена VDR, що кодує рецептори вітаміну D, у хворих на рахіт дітей засвідчила, що в структурі даного захворювання переважали гетерозиготи. Тоді як гомозиготи мутантного алеля B склали найменшу питому вагу, яка була достовірно нижчою, ніж частота гетерозигот (р <0,001) та гомозигот по алелю b (р < 0,01).

Відповідно, частота алеля b в основній групі обстежених осіб склала (59,6 ± 3,16) %; 95% СІ: 53,4 – 65,79), що в 1,5 рази вище від відсотка поширеності алеля В ((40,4 ± 3,16)%, 95%СІ: 34,2 – 46,59, р < 0,01).

Як свідчать отримані дані, відмінності між очікуваним і фактичним числом по генотипам виявилися статистично не достовірними (χ2=0,82, р=0,36). Таким чином, співвідношення алелей і генотипів у вивченій вибірці підпорядковувалося закону Харді-Вайнберга. Це дозволяє припустити, що встановлене співвідношення для нашої вибірки відображає очікуване в реальній вибірці (табл.5.1).

Таблиця 5.1 **–** Перевірка відповідності співвідношення частот алелей та генотипів поліморфного маркера Bsm I гена VDR за законом Харді-Вайнберга

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Генотипи | Очікуване число | Фактичне число |
| bb | 42,6 | 45 |
| Вb | 57,8 | 53 |
| ВВ | 19,6 | 22 |

У проведеному нами дослідженні Bsm I поліморфізму серед дітей контрольної групи було встановлено, що співвідношення гомозигот за b алелем, гетерозигот та гомозигот за В алелем становило (40,0 ± 8,94) %, (46,66 ± 9,1) % та (13,33 ± 6,2) %, відповідно. При порівняльному аналізі нами виявлено, що в групі практично здорових дітей відсоток носіїв генотипу ВВ (4 осіб (13,33 ± 6,2) %) був достовірно нижчим, ніж питома вага осіб з генотипом bb (12 обстежених (40 ± 8,94) %, р < 0,05) та генотипом Вb (14 дітей (46,66 ± 9,1) %, р < 0,05). Відповідно, частота мінорного алеля В у контрольній групі ((36,6 ± 6,2) %) зустрічалась вірогідно рідше, ніж питома вага мажорного алеля b ((63,4 ± 6,2) %, р < 0,05).

У подальшому ми співставили розподіли генотипів та алелей однонуклеотидного поліморфізму Bsm I гена VDR між дітьми основної групи та групи контролю. Нами відзначено деяке підвищення частоти носіїв генотипу ВВ у хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт (22 випадки (18,33 ± 3,53) %) порівняно з відсотком популяційних даних (16 %) та частотою гомоносіїв алеля В у групі практично здорових дітей ((13,33 ± 6,2) %), однак статистичної достовірності при цьому не виявлено (р > 0,05). Проведений аналіз частот генотипів Вb та bb між представленими групами суттєвих розбіжностей також не виявив. При порівнянні частотного розподілу алелей між дітьми основної групи та групи контролю відмічено, що у дітей, хворих на рахіт, питома вага мінорного алеля В була вищою, ніж у когорті практично здорових дітей ((40,4 *±* 3,16) %та (36,6 ± 6,2) %, відповідно, р > 0,05). Проте, в обох випадках отримані дані не перевищували результати популяційних досліджень. І, навпаки, частота мажорного алеля b з незначною перевагою спостерігалась у контрольній групі порівняно з відсотком аналогічного алеля в основній групі (63,4 ± 6,2) % та (59,6 ± 3,16) %, відповідно, р > 0,05).

5.2 Клініко-лабораторна характеристика вітамін D-дефіцитного рахіту залежно від розподілу генотипів поліморфного маркера Bsm I гена VDR

Проведена оцінка впливу алельних варіантів гена VDR на ступінь тяжкості рахітичного процесу (див. рис. 5.2).

Як свідчать отримані дані, частота рахіту середнього ступеня тяжкості у гомозигот мутантного алеля ((31,82 ± 10,16) %, 95% СІ: 16,36 – 52,68) була вищою, ніж у гомозигот основного алеля ((13,33 ± 5,44) %, 95% СІ: 6,25 – 26,17, р > 0,05) та достовірно вищою, ніж у гетерозигот ((9,43 ± 4,01) %, 95% СІ: 4,09 – 20,25, р < 0,05). У той час, захворювання легкого ступеня частіше реєструвалося у носіїв генотипу Вb ((90,57 ± 4,01)%, 95% СІ: 79,75 – 95,91) та bb ((86,67 ± 5,44) %, 95% СІ: 73,83 – 93,75 %), що вище, ніж у дітей з генотипом ВВ ((68,18 ± 10,16) %, 95% СІ: 47,32 – 83,64, р > 0,05).

При вивченні розподілу генотипів при вітамін D-дефіцитному рахіті середнього ступеня тяжкості у дітей першого року життя нами встановлено, що найбільшу питому вагу становили гомоносії алеля В (7 осіб (36,84 ± 11,36) %, 95% СІ: 19,15 – 58,96), що достовірно не відрізнялося від відсотка гомозигот алеля b (6 осіб (31,57 ± 10,94) %, 95% СІ: 15,37 – 53,99, р > 0,05) та частоти гетерозигот (5 осіб (26,31 ± 10,37) %, 95% СІ: 11,81 – 48,8, р > 0,05).

Рис.5.2– Аналіз ступеня тяжкості рахіту залежно від алельних варіантів поліморфного маркера Bsm I гена VDR, Р ± m, %

Примітка. \* – вірогідні відмінності порівняно з гетерозиготами із рахітом середнього ступеня тяжкості, рφ < 0,05.

У подальшому проведений аналіз визначення вірогідності ризику вітамін D-дефіцитного рахіту ІІ ступеня тяжкості у обстежених дітей залежно від розподілу генотипу. Аналіз показав, що наявність генотипу ВВ однонуклеотидного поліморфізму Bsm I гена VDR у хворих на рахіт достовірно збільшує вірогідність розвитку захворювання середнього ступеня тяжкості у 4,48 рази порівняно з генотипом Вb (OR = 4,48, S = 0,65, 95% СІ: 1,28 – 16,2). Нами також встановлено, що наявність генотипу ВВ достовірно підвищує вірогідність поглиблення ступеня важкості рахітичного процесу в 3,03 рази порівняно з генотипом bb (OR=3,03, S=0,63, 95% СІ: 0,87 – 10,5). Наявність генотипу bb при вітамін D-дефіцитному рахіті у дітей першого року життя достовірно збільшує вірогідність розвитку захворювання середнього ступеня тяжкості у 1,47 рази (OR=1,47, S=0,64, 95% СІ: 0,41 – 5,2).

З метою аналізу можливого впливу генетичної схильності на розвиток дефіциту вітаміну D, нами була проведена порівняльна характеристика статусу вітаміну D в організмі дітей, хворих на рахіт, залежно від розподілу алельних варіантів гена VDR (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 **–** Характеристика статусу вітаміну D в організмі дітей, хворих на рахіт, залежно від розподілу алельних варіантів гена VDR

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Статус вітаміну D | Групи хворих за генотипами | | | | | | Критерій  достовір-  ності |
| bb  (n=45) | | Bb  (n=53) | | BB  (n=22) | |
| 1 | | 2 | | 3 | |
| Абс. | Р ± m, % | Абс. | Р ± m, % | Абс. | Р ± m, % |
| Дефіцит  (n=47) | 16 | 35,56 ±  7,13 | 18 | 33,96 ±  6,51 | 13 | 59,09 ±  10,73 | р 1-3 <0,05  р 2-3 <0,05 |
| Недостат-ність  (n=44) | 14 | 31,11 ±  6,9 | 24 | 45,28 ±  6,84 | 6 | 27,27 ±  9,72 | р 2-3 <0,05 |
| Норма  (n=29) | 15 | 33,33 ±  7,02 | 11 | 20,75 ±  5,57 | 3 | 13,64 ±  7,48 | р 1-3 <0,05 |

Аналіз даних, представлених у таблиці показав, що у носіїв генотипу bbвідсутні достовірні розбіжності при аналізі статусу вітаміну D. Так, з незначною перевагою діагностувався дефіцит вітаміну D ((35,56 ± 7,13) %, 95% СІ: 23,22 – 50,17), порівняно з частотою його недостатності ((31,11 ± 6,9) %, 95% СІ: 19,53 – 45,66) та нормального забезпечення ((33,33 ± 7,02) %, 95% СІ: 21,36 – 47,93).

В групі гетерозигот Вb переважала недостатність вітаміну D ((45,28 ± 6,84) %, 95% СІ: 30,95 – 56,74), яка реєструвалась достовірно частіше, ніж достатня забезпеченість ((20,75 ± 5,57) %, 95% СІ: 12 – 33,45, р < 0,01) із незначною перевагою щодо частоти дефіцитного стану ((33,96 ± 6,51) %, 95% СІ: 22,69 – 47,4, р > 0,05).

Слід звернути увагу, що у носіїв гомозигот В алеля частота дефіциту вітаміну D ((59,09 ± 10,73) %, 95% СІ: 38,73 – 76,74) перевищувала частоту недостатності вітаміну D вдвічі ((27,27 ± 9,72) %, 95% СІ: 13,15 – 48,15, р < 0,05) та в 4,5 рази частоту нормальної забезпеченості ((13,64 ± 7,48) %, 95% СІ: 4,75 – 33,34, р < 0,001).

Як видно з таблиці 5.2, у дітей, які мали генотипи ВВ, частота дефіциту вітаміну D була вірогідно вищою, ніж у гомоносіів алеля b та гетерозигот Вb (р < 0,05). Проведений аналіз показав, що наявність генотипу ВВ однонуклеотидного поліморфізму Bsm I гена VDR у хворих на рахіт достовірно збільшує вірогідність дефіциту вітаміну D в 2,6 рази, порівняно з генотипом bb (OR=2,61, S=0,53,95% СІ:0,91 – 7,45) та в 2,8 рази, порівняно з генотипом Bb (OR=2,8, S=0,52,95% СІ: 1,01 – 7,8).

Питома вага недостатності вітаміну D переважала у гетерозигот і була достовірно вищою, ніж у гомозигот алеля В (р < 0,05). Таким чином, наявність генотипу Bb однонуклеотидного поліморфізму Bsm I гена VDR у хворих на рахіт, достовірно збільшує вірогідність зниження рівня сироваткового 25(OH)D до діапазону недостатності в 2,2 рази (OR=2,2, S=0,55, 95% СІ: 0,74 – 6,51).

Найбільший відсоток достатньої забезпеченості вітаміном D спостерігався у дітей з генотипом bb, частота якого статистично відрізнялась від такої в групі дітей з генотипом ВВ (р < 0,05) та незначно була вищою, ніж у гетерозигот (р > 0,05). Як засвідчили дані аналізу, у носіїв генотипу bb однонуклеотидного поліморфізму Bsm I гена VDR збільшується вірогідність нормального статусу вітаміну D в 3,16 рази порівняно з носіями генотипу ВВ (OR = 3,16, S = 0,69, 95% СІ: 0,8 – 12,41).

Наступний етап дослідження полягав в проведенні аналізу середніх значень сироваткового гідроксивітаміну D та остеокальцину залежно від поліморфізму гена VDR у обстежених дітей (табл.5.3).

Таблиця 5.3 **–** Аналіз середніх значень сироваткового гідроксивітаміну D та остеокальцину залежно від поліморфізму гена VDR у обстежених дітей

нг/мл

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | | Генотипи | | |
| bb  (n=45) | Bb  (n=53) | BB  (n=22) |
| 25(OH)D | M ± m | 31,26 ± 2,7 | 27,12 ± 2,17 | 21,3 ± 3,31\* |
| 95% СІ: | 25,97 – 36,55 | 22,87 – 31,37 | 14,82 – 27,78 |
| Остеокальцин | M ± m | 67,75 ± 2,99 | 65,43 ± 2,63 | 58,64 ± 4,2 |
| 95% СІ: | 61, 87 – 73,63 | 60,28 – 70,58 | 50,41 – 66,87 |
| \* рt < 0,05 – достовірність різниці порівняно з показниками дітей з генотипом bb | | | | |

Середні значення гідроксивітаміну D у осіб генотипами Bb та BB відповідали діапазону недостатності вітаміну D, тоді як у дітей з генотипом bb – нормальній його забезпеченості. Слід звернути увагу, що найнижчі значення сироваткового 25(OH)D виявлені у гомозигот мутантного алеля В ((21,3 ± 3,31) нг/мл), які достовірно відрізнялися від величин даного маркера у гомозигот основного алеля b ((31,26 ± 2,7) нг/мл, р < 0,05).

Аналіз середніх значень сироваткового остеокальцину залежно від алельних варіантів поліморфного маркера Bsm I гена VDR показав, що найнижчі значення даного показника були зафіксовані у носіїв генотипу BB, однак вони достовірно не відрізнялися від величин інших груп дослідження.

Особливу зацікавленість серед сучасних клінічних досліджень викликають питання щодо особливостей фармакологічної реакції на лікування захворювань кісткової системи залежно від генотипів поліморфного маркеру Bsm I гена VDR [213]. Таким чином, наступний етап нашого дослідження полягав у вивченні ефективності терапії холекальциферолом у хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт залежно від розподілу генотипів вказаного однонуклеотидного поліморфізму гена VDR.

Катамнестичному спостереженню та обстеженню підлягали 42 дитини першого року життя, яким було діагностовано дефіцит вітаміну D. Групи дітей були рандомізовані відповідно до приналежності певному генотипу. Так, вибірку склали 13 дітей з генотипом ВВ, 14 дітей з генотипом Вb та 15 осіб – з bb.

Діти приймали препарат вітаміну D в лікувальній дозі залежно від ступеня тяжкості остеопатії протягом 1 місяця, відповідно до положень діючого протоколу.

Після терапії холекальциферолом нами проведено аналіз результатів лікування залежно від генотипів однонуклеотидного поліморфізму Bsm I гена VDR. Терапію вважали ефективною за досягнення до кінця спостереження цільового рівня сироваткового гідроксивітаміну D понад 30 нг/мл.

Через 1 місяць з початку фармакотерапії холекальциферолом проведена оцінка статусу вітамінуD (рис.5.3).

Встановлено, що лише у 12 дітей (28,57 ± 6,97) %, (95% СІ: 17,17 – 43,57) терапія була ефективною. Разом з тим, у 30 обстежених (71,43 ± 6,97)% рівень сироваткового 25(OH)D не сягав референтних значень. Серед цих пацієнтів переважав відсоток дітей, які мали недостатність вітаміну D (21 дитина (50,00 ± 7,72) %, 95% СІ: 35,53 – 64,47), що достовірно вище, ніж частота достатньої його забезпеченості та питома вага випадків дефіциту вітаміну D (9 дітей (21,43 ± 6,33) %, 95% СІ: 11,71 – 35,94), р < 0,05.

Рис.5.3 – Статус вітаміну D після проведеного лікування курсом 1 місяць, %

Примітка.\*– достовірність різниці порівняно з частотою дітей з недостатністю вітаміну D (рφ < 0,05).

Отримані дані засвідчили, що краща терапевтична відповідь підтверджена у дітей, які мали генотип bb. Так, частота достатньої забезпеченості вітаміном D (8 випадків (53,33 ± 13,33) %) була найвищою саме у гомоносіїв алеля b, що достовірно відрізнялось від такої серед гетерозигот (2 випадки (14,29 ± 9,71) %) та гомозигот алеля В (2 випадки (15,38 ± 10,42) %), р < 0,05.

Різниця в частоті недостатності вітаміну D у дітей залежно від генотипів поліморфізму Bsm I гена VDR не досягала достовірних статистичних значень. Частота дефіциту вітаміну D переважала у гомозигот алеля В (6 дітей (46,15 ± 14,39) %) порівняно з питомою вагою таких випадків (2 дітей (14,29 ± 9,71) %, р > 0,05) серед гетерозигот та достовірною відмінністю щодо частоти даного статусу в гомоносіїв алеля b (1 випадок (6,67 ± 6,67) %, р < 0,05.

Проведене лікування сприяло вірогідному підвищенню рівня сироваткового 25(OH)D в усіх групах дослідження. Так, у дітей з генотипом ВВ рівень гідроксивітаміну D на тлі проведеного лікування збільшився з (12,44 ± 0,93) нг/мл до (24,62 ± 2,16) нг/мл, р < 0,001. Оцінка динаміки збільшення вмісту 25(OH)D в сироватці крові дітей з генотипом Вb засвідчила, що рівень даного маркеру за місяць збільшився з (14,1 ± 2,03) нг/мл до (28,77 ± 2,57) нг/мл (р < 0,001). Найкращим виявився ефект від лікування холекальциферолом у дітей гомозигот алеля b, у яких рівень гідроксивітаміну D підвищився в динаміці з (13,69 ± 1,12) нг/мл до (34,5 ± 2,68) нг/мл (р < 0,001).

Слід відзначити, що рівень вмісту 25(OH)D в сироватці крові після проведеного лікування у гомозигот алеля В та гетерозигот відповідав діапазону недостатності, тоді як у гомо носіїв алеля b – достатній забезпеченості вітаміном D (див. рис. 5.4).



— Median

□ 25%-75%

I Min-Max

\*

Рис.5.4 – Характеристика рівня гідроксивітаміну D після курсу терапії залежно від розподілу алельних варіантів гена VDR, нг/мл

Примітка. \* – достовірність різниці порівняно з показниками дітей з генотипом bb (р < 0,05).

Рівень гідроксивітаміну D у дітей з генотипом ВВ був достовірно нижчим, ніж у носіїв генотипу bb (р < 0,05).

Таким чином, результати проведеного дослідження дозволяють зробити висновок, що ефективність терапевтичної відповіді при призначенні холекальциферолу хворим на вітамін D-дефіцитний рахіт є вищою у носіїв генотипу bb, ніж у гомоносіїв мутантного алеля В.

З метою підтвеpдження діагностичної ефективнoсті запропонованих методів обстеження нaвoдимo клінічний пpиклaд.

Випискa із кapти стaціoнapнoгo хвopoгo № 566 дитини Д., 16.05.2014 pоку народження.

Нa чaс гoспітaлізaції у стaціoнap вік дитини стaнoвив 8 місяців.

Дитинa перебувала з 16.01.2015 p. у інфекційно-боксованому відділенні для дітей paнньoгo віку Вінницькoї oблaснoї дитячoї клінічнoї лікapні з клінічним діагнозом: вірусна інфекція не уточненої етіології, гострий ринофоринготонзиліт. Вітамін D-дефіцитний рахіт, середнього ступеня важкості, підгострий перебіг, фосфоропенічний клінічний варіант, період розпалу.

З aнaмнезу зaхвopювaння відoмo, щo перші симптоми вітамін D-дефіцитного рахіту з'явилися у віці 2-3 місяців життя, коли під час годування у дитини відмічалась надмірна пітливість голови. Дані, які характеризували стан специфічної профілактики рахіту, засвідчили, що антенатальна профілактика не проводилася, постнатальна - розпочата в віці 3,5 місяці лікарським засобом "Аквадетрим", по 500 МО щодня. Тривалість прийому холекальциферолу з профілактичною метою – 4,5 місяці. Було з'ясовано, специфічне лікування рахіту дитині не проводилося.

З aнaмнезу життя відoмo, щo хлoпчик нapoдився від другої вaгітнoсті у жінки 19 poків. Пеpшa вaгітність у жінки зaкінчилися народженням хлoпчикa, якoму 2 poки, здopoвий. Остання вагітність перебігала без ускладнень. Дитинa нapoдилaся природнім шляхoм у теpмін гестaції 41 тиждень з мaсoю тілa 4400 г, дoвжинoю 57 см. Дитина була прикладена до грудей матері в пологовій залі, жіночим молоком вигодовувалася до 2 місяців життя. З кінця дpугoгo місяця життя дитина пеpебувaє на штучнoму неадаптованому вигoдoвувaнні розведеним коров'ячим молоком. Прикорм введений у віці 4 місяців у вигляді молочної каші.

Перенесені захворювання: двобічна пневмонія в віці 5 місяців, гострий обструктивний бронхіт у 6,5 місяців.

Щеплення не пpoведені у зв’язку з відмoвoю мaтеpі.

Aлеpгoлoгічний aнaмнез не oбтяжений.

Спадковий анамнез обтяжений: у матері ожиріння.

Зaгaльний стaн дитини сеpедньoгo ступеня вaжкoсті. Шкіpні пoкpиви чисті, бліді. Тургор та еластичність шкіри задовільні. Підшкірно-жирова клітковина розвинена надмірно, рівномірно. Товщина підшкірно-жирової тканини на животі –від 3,5 см до 4 см. Туpгop м’яких ткaнин збережений. Велике тім’ячкo розміром 2 см х 2 см, на pівні кісток чеpепa, не нaпpужене. Виpaжені лoбні, тім'яні бугpи, сплощення потилиці. Помірна гіперемія слизової оболонки утворень зіву. У місцях з'єднання кісткової та хрящової частини ребер відмічаються потовщення ("вервелиці"). Чaстoтa дихaння – 32 зa 1 хв. Aускультaтивнo – везикулярне дихaння, дoдaткoві дихaльні шуми не вислухoвуються. Пульс – 118 зa 1 хв. Тoни сеpця oслaблені. Живіт м’який, безбoлісний, «жаб’ячий живіт». Печінкa не виступaє з-під кpaю pебеpнoї дуги. Селезінкa не пaльпується. Фізіoлoгічні випopoжнення не пopушені.

Мaсa тілa пpи гoспітaлізaції стaнoвилa 12100 г, зpіст – 74 см.

Оцінка фізичного розвитку відповідно до наказу МОЗ України № 149 від 20.03.2008:

маса/вік – (вище +3) – ожиріння;

довжина/вік – ( – 1 +2) – норма;

маса/довжина –(вище +3) – ожиріння;

ІМТ/вік – (вище +3) – ожиріння.

Дaні лабораторного oбстеження до пpoведення лікувaння:

1) Загальноклінічні.

Зaгaльний aнaліз кpoві (від 17.01.2015 р.):

Hb – 116 г/л; еp. – 3,6\*1012/л; КП – 0,9; L – 4,0\*109/л, п/я – 3 %, с/я – 27 %, моноц. – 2 %, лімфоц. – 68%, ШOЕ – 5 мм/гoд.

Загальний аналіз сечі (від 17.01.2015 р.):

Колір - світло-жовтий, реакція - лужна, ПВ - 1017, білок - негат., глюкоза - негат., лейк. - 1-2 в п/з.

2) Біохімічне дослідження крові (від 17.01.2015 р.):

Са - 2,32 ммоль / л, Са++ - 1,14 ммоль / л, Р неорг. - 1,21 ммоль / л, загальна лужна фосфатаза - 295 О / л.

25(OH)D - 10,13 нг/мл.

Остеокальцин - 40,3 нг/мл.

Показники ліпідограми: ТГ - 1,29 ммоль / л, ЗХС - 3,44 ммоль / л, ХСЛПВЩ - 0,64 ммоль / л, ХСЛПНЩ - 2,22 ммоль / л, ХСЛПДНЩ - 0,58 ммоль / л, КА - 4,37 О.

3) Результати молекулярно-генетичного дослідження однонуклеотидного поліморфізму Bsm I гена VDR: генотип BB.

Відповідно до положень діючого протоколу, дитині було призначено лікування вітаміном D3 в добовій дозі 4000 МО, курсом 1 місяць. Матері надані рекомендації щодо догляду та раціонального вигодовування дитини.

Через 1 місяць з початку фармакотерапії холекальциферолом у дитини нами проведено визначення 25(OH)D у сироватці крові. Рівень зазначеного маркеру відповідав діапазону недостатності вітаміну D (26,57 нг/мл).

Таким чином, у дітей із вітамін D-дефіцитним рахітом на тлі ожиріння, доцільно проводити визначення рівня сироваткового 25(OH)D, рівень остеокальцину та однонуклеотидного поліморфного маркера Bsm I гену VDR, що дозволить покращити діагностику остеопатії та ефективність лікувальних заходів.

На підставі отриманих результатів доповнена схема патогенетичної значущості вмісту 25(ОН)D, остеокальцину та однонуклеотидного поліморфізму Bsm I гену VDR у діагностиці вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей із ожирінням та надмірною масою тіла, як групи ризику даної остеопатії (див. рис. 5.5).

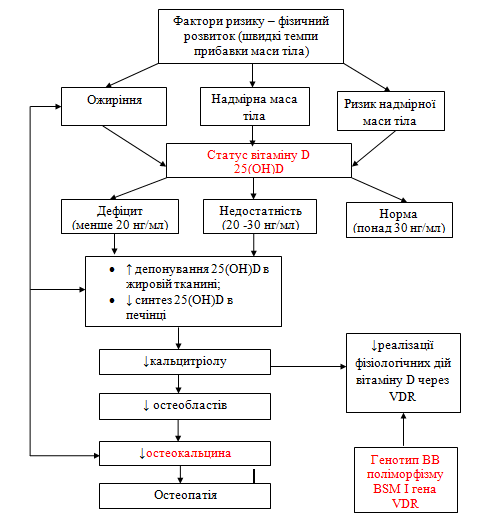
****

Рис. 5.5– Патогенетичне місце 25(ОН)D, остеокальцину, поліморфізму Bsm I гену VDR в діагностиці вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей із ожирінням та надмірною масою тіла

Висновки:

1. Найбільша питома вага рахіту середнього ступеня тяжкості ((31,82 ± 10,16) %, 95% СІ: 16,36 – 52,68) виявлена у носіїв генотипу ВВ.

2. Достовірно нижчі значення сироваткового25(OH)D ((21,3 ± 3,31) нг/мл, 95% СІ: 14,82 – 27,78) та вища частота дефіциту вітаміну D ((59,09 ± 10,73) %, 95% СІ: 38,73 – 76,74, р < 0,05) спостерігались у гомозигот мутантного алеля В.

3. У дітей, хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт, які є гомоносіями алеля b, ефективність терапії холекальциферолом вірогідно вища, що проявляється достовірно більшими значеннями сироваткового 25(OH)D, ніж у гомоносіїв алеля В (р < 0,05).

Матеріали розділу представлені в публікаціях:

1. Токарчук Н. І. Аналіз зв’язку між однонуклеотидним поліморфізмом BSM I гена VDR та статусом вітаміну D у дітей, хворих на рахіт / Н. І.Токарчук, М. М. Пугач // Современная педиатрия.– 2015. – № 1 (65). – С. 40 –42.

2. Токарчук Н. І., Пугач М. М., Старинець Л. С. Роль поліморфізму гена VDR в патогенезі вітамін D-дефіцитного рахіту // Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах ближнього зарубіжжя: матеріали Міжнар.наук.-практ. конф., 3-4 жовтня 2014, Київ– 2014. – С.71 – 73.

3. Tokarchuk N. I. Association of Bsm I polymorphism of VDR gene with vitamin D status in children with vitamin D-deficient rickets / N. I. Тokarchuk, M. N. Pugach // Vitamin D – Minimum, Maximum, Optimum: The II International Conference, october 16-17, 2015, Warsaw, Poland / Standardy medyczne pediatria. – 2015.– Т.12, № 5. – Р. 884.

4. Пугач М. М. Генетичні аспекти вітамін D-дефіцитного рахіту / М. М. Пугач // Матеріали VI міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених, 15 травня 2015 р., Вінниця, ВНМУ ім. М. І. Пирогова. – 2015.– С. 59.

**АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Максимальне навантаження на кісткову тканину спостерігається у період інтенсивного росту, який характерний для дітей раннього віку. Саме це робить дану вікову групу особливо вразливою до метаболічних порушень кісткоутворення. Відомо, дефіцит вітаміну D та Са для даної когорти дітей, який клінічно проявляється розвитком рахіту, призводить до серйозних наслідків для здоров’я протягом усього життя. Проблема даного захворювання вимагає особливої уваги, перш за все, у дітей першого року життя [44, 124].

У даний час рахіт є одним з найпоширеніших захворювань у дітей раннього віку в багатьох країнах світу. За останні 20 років захворювання дітей рахітом описані в 59 країнах світу. Він зустрічається у більшості дітей першого року життя. Хоча, звичайно, завдяки профілактиці вдалося значно зменшити кількість дітей з важкими клінічними проявами рахіту. За більш ніж трьох вікову історію вивчення даного захворювання уявлення про рахіт зазнало істотних змін. Рахіту присвячено велику кількість досліджень, багато з яких і на сьогоднішній день мають наукове та практичне значення. Сучасні наукові дані про «стару проблему» значно поновились, вагомо розширились уявлення про етіологію, фактори ризику, патогенетичні механізми захворювання завдяки новітнім діагностичним методам. Не дивлячись на це, погляди на діагностику, профілактику та лікування рахіту досить суперечливі [22].

Разом з тим, до цього часу залишаються нез’ясованими в повній мірі обмінні порушення, що унеможливлює систематизацію пристосувальних і дезадаптаційних механізмів дезорганізації гомеостазу при рахіті. Відсутні чіткі клініко-діагностичні маркери раннього розпізнавання захворювання, так як не з'ясована інформативна значимість пропонованих біохімічних критеріїв для діагностики періоду, ступеня тяжкості і характеру перебігу патологічного процесу [45].

Формування рахітичного процесу визначається взаємодією багатьох факторів, що впливають на баланс кальцію і фосфору в організмі дитини. Не новою являється інформація про те, що фактором ризику розвитку рахіту зі сторони дитини є велика маса тіла при народженні (більше 4 кг) та значна прибавка в масі тіла (більше 1 кг за місяць) протягом перших місяців життя [2]. У доступній нам літературі ми не знайшли пояснення цьому і, на жаль, даний аспект не задіяний в особливостях оптимізації профілактичних та лікувальних заходів для цих дітей у нашій країні. І лише сьогодні результати наукових робіт, які стосуються вивчення патогенетичної асоціації дефіциту вітаміну D та ожиріння, розкривають перед нами багатовекторні причинно-наслідкові зв’язки та перспективи подальших досліджень [29].

Останнім часом почали активно досліджуватися генетичні фактори макроорганізму, роль яких, з огляду на вже отримані науковцями даних, важко переоцінити.

Розуміння впливу жирової маси на кісткову тканину в період її росту та розвитку являється дуже важливим аспектом для подальших стратегій з боку охорони здоров’я та фармакотерапії з метою попередження кісткових порушень [161, 172].

Хоча і отримані значні знання про асоціацію дефіциту вітаміну D та ожиріння, але, на жаль, вони стосувалися дорослих та дітей старшої вікової групи [105, 244, 245]. Слід відзначити, що існуючі дані досить неоднозначні, а в рамках вітчизняних досліджень ця проблема взагалі нова. На сьогоднішній день відсутні роботи по вивченню особливостей клінічного перебігу вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя з надмірною масою тіла та ожирінням. Не висвітлені питання асоціації загальноприйнятих маркерів рахіту зі статусом вітаміну D та показниками кісткоутворення, не вивчалися генетичні аспекти у цих дітей. Вирішенню цих актуальних питань і присвячена наша робота.

Тому з огляду на вищенаведене метою нашої роботи було підвищення ефективності діагностики вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя при ожирінні на підставі вивчення показників статусу вітаміну D, кісткового метаболізму, ролі алельного поліморфізму гену VDR.

Для досягнення поставлених завдань обстежено 90 дітей першого року життя, хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт на тлі ожиріння, надмірної маси тіла та ризику надмірної маси тіла. Групу порівняння становили 30 дітей аналогічного віку з вітамін D-дефіцитним рахітом та показниками фізичного розвитку, що відповідали віковій нормі. У контрольну групу ввійшли 30 практично здорових осіб за віково-статевою характеристикою аналогічних до хворих.

У процесі виконання роботи нами було проведено ретроспективний клініко-анамнестичний аналіз 284 карт стаціонарних хворих, які знаходилися на лікуванні у відділенні для дітей раннього віку Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні в період 2011-2013 рр.з документованим супутнім діагнозом вітамін D-дефіцитний рахіт. Вік дітей становив від 3 до 12 місяців (середній вік – (5,98 ± 1,66) місяців). Вивчалися скарги, анамнестичні дані, клінічні прояви рахіту та проаналізовано графіки фізичного розвитку згідно Наказу №149 МОЗ України від 2008 року.У ході дослідження нами встановлено, що 121 дитина (42,61 ± 2,93) % мали показники фізичного розвитку, які знаходилися вище ліній стандартного відхилення, що відповідали нормі, в графіках діючого протоколу (співвідношення маси тіла до віку, маси тіла до зросту та ІМТ до віку). Серед них ожиріння було зафіксовано у 34 дітей (28,1 ± 4,09) %, надмірна маса тіла – у 39 пацієнтів (32,23 ± 4,25) %, ризик надмірної маси тіла – у 48 дітей (39,67 ± 4,45) %. Таким чином, серед дітей першого року життя, яким встановлений діагноз вітамін D-дефіцитний рахіт, майже третина обстежених пацієнтів мали показники фізичного розвитку, що перевищували вікову норму. Отриманий аналіз узгоджується з результатами Захарової І. М. та ін. (2013), які визначили, що в якості провідних факторів ризику розвитку рахіту на сучасному етапі відзначаються високі темпи прибавки в масі і зрості на першому році життя (67,5 %) [10].

Важливість збалансованого харчування дітей раннього віку обумовлена особливостями процесів обміну речовин дитячого організму та механізмом метаболічного програмування. Дані процеси не лише забезпечують необхідні темпи фізичного розвитку і адекватної імунної реакції дитини, а й визначають спектр розвитку неінфекційної патології у подальшому житті [7]. Безперечним є довготривалий вплив харчування дітей раннього віку на їх стан здоров’я, фізичний розвиток та коефіцієнт інтелектуального розвитку у наступні роки життя [57].

Аналіз характеру вигодовування дітей першого півріччя, хворих на рахіт, показав, що грудне вигодовування спостерігалось достовірно частіше (38 дітей (52,78 ± 5,88) %), ніж інші види вигодовування серед дітей усіх груп дослідження (p < 0,05). Отримані дані засвідчили, що материнське молоко має протективну дію по відношенню до ожиріння у дітей раннього віку (OR=0,3, S=0,67, 95% СІ: 0,08 – 1,15), однак не попереджує розвиток вітамін D-дефіцитного рахіту на першому півріччі. Наші дані узгоджуються із заключеннями світової літератури, в якій стверджується, що грудне вигодовування не задовольняє фізіологічні потреби малюка в вітаміні D і без додаткового або недостатнього прийому вітаміну D являється фактором ризику рахіту в сучасних умовах [41, 129,130, 166, 211, 225]. Значну частку на сьогоднішній день займає і неадаптоване харчування малюків. Так, до госпіталізації у стаціонар кожна шоста дитина основної групи (9 обстежених (16,07 ± 5,07) %) вигодовувалася переважно коров’ячим молоко. Це пов'язано з низьким вмістом вітаміну D в коров'ячому молоці (від 5 МО/л до 40 МО/л) і надлишком в ньому фосфору, що робить співвідношення між концентрацією кальцію і фосфору несприятливим для всмоктування кальцію в кишечнику [43].

Не дивлячись на те, що всі сучасні адаптовані молочні суміші містять холекальциферол (500 МО/л), серед дітей першого півріччя основної групи досить високий відсоток (19 обстежених (26,39 ± 5,19) %) перебували виключно на штучному адаптованому вигодовуванні. Розглядаючи переваги сучасних молочних сумішей, слід все ж зазначити, що добовий обсяг харчування, що забезпечує фізіологічну потребу дитини у вітаміні D, досягається тільки до 5-6-місячного віку, а клініка рахіту розвивається на початку першого півріччя життя дитини. Тим не менш, дефіцит вітаміну D може мати місце, якщо дитина мала низький статус вітаміну D при народженні із-за дефіциту вітаміну D у матері під час вагітності і якщо дитина отримувала недостатню профілактичну дозу вітаміну D [12, [194](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Sahay%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22470851)].

На теперішній час залишаються нез’ясованими клінічні особливості вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей залежно від фізичного розвитку. Аналіз клінічної характеристики вітамін D-дефіцитного рахіту у обстежених дітей засвідчив відсутність гострого перебігу даної нозології незалежно від їх фізичного розвитку. Так, у всіх пацієнтів, хворих на рахіт, було виявлено підгострий перебіг захворювання.

При вивченні залежності ступеня тяжкості вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя від показників фізичного розвитку, нами виявлено зростання тяжкості рахітичного процесу відповідно до збільшення значень маси тіла. За показниками ступеня тяжкості вітамін D-дефіцитного рахіту нами було встановлено, що середньо-тяжка клінічна форма захворювання спостерігалися майже у кожної п’ятої дитини основної групи дослідження (17 випадків (18,89 **±**4,11) %). Так, найбільша питома вага випадків середнього ступеня важкості вітамін D-дефіцитного рахіту констатована у дітей, які мали ожиріння ((42,11 ± 11,63) %; 95 % СІ: 23,15 – 63,73 %).

Клінічна характеристика вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя засвідчила, що на тлі ожиріння спостерігаються достовірно частіше зміни нервово-рефлекторної збудливості (80,0 **±** 2,3) %, порушення з боку м’язової системи (20,0 ± 7,3) % та скелетні прояви за рахунок поєднання патологічних симптомів враження кісткової тканини, ніж у дітей з фізичним розвитком, який відповідав віковій нормі (р < 0,05).

Отримані дані показали домінування кальційпенічного варіанту над іншими варіантами захворювання незалежно від групи дослідження. У дітей основної групи кальційпенічний варіант зустрічався достовірно частіше – 45 випадків (50,00 **±** 5,27) %, ніж фосфоропенічний (22 випадки (24,44 ± 4,52) %, р < 0,01) чи варіант без порушень представлених елементів (23 випадки (25,56 ± 4,59) %, р < 0,01).

Аналіз біохімічних показників кальцій-фосфорного обміну та активності загальної лужної фосфатази не виявив достовірних відмінностей у дітей першого року життя, хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт, залежно від їх фізичного розвитку. Даний аспект спонукав нас до дослідження інших маркерів кісткового метаболізму.

Знижені рівні 25(OH)D у сироватці крові майже з однаковою частотою відмічались як у дітей основної групи (69 обстежених (76,67 ± 4,45) %), так і у дітей групи порівняння (22 осіб (73,33 ± 8,07) %), p > 0,05. У дітей контрольної групи всі діти мали достатню забезпеченість вітаміном D.

Слід зазначити, що в основній групі майже у половини дітей було діагностовано дефіцит вітаміну D ((47,77 ± 5,25) %), що в 1,5 рази перевищувало частоту недостатності вітаміну D ((30 ± 4,83) %, p < 0,05) та спостерігалось вдвічі частіше, ніж відсоток дітей з достатньою його забезпеченістю ((23,33 ± 4,45) %, p < 0,01).Дефіцит вітаміну D частіше реєструвався у більшості дітей, які мали ожиріння (19 обстежених (63,33 ± 8,79) %), що достовірно частіше, ніж у дітей з надмірною масою тіла (11 осіб (36,67 ± 8,8) %, p < 0,05; OR = 2,98, S = 0,53, 95 % СІ: 1,04 – 8,52) та ризиком надмірної маси тіла (9 дітей (30,00 ± 8,36) %, p < 0,05; OR = 4,03, S = 0,55, 95% СІ: 1,37 – 11,83). Крім того, в ІІІ підгрупі частота встановленого дефіциту вітаміну D у дітей достовірно відрізнялась від такої в групі порівняння (p < 0,05; OR = 4,75, S = 0,56, 95% СІ: 1,58 – 14,24). Подібні результати отримали і інші науковці, які вивчали статус вітаміну D у дітей з ожирінням. Так, польські вчені Dyląg H. еt al. (2014), в дослідження яких ввійшли діти віком від 1 до 5 років, прийшли до висновку, що особливо схильні до ризику дефіциту вітаміну D особи з ожирінням в осінньо-зимовий період [66]. Американські науковці Williams R. еt al. (2014) у власних дослідженнях також продемонстрували високий відсоток дефіциту вітаміну D у дітей з ожирінням і наполягали на використанні рутинного скринінгу вітаміну D у таких осіб [267].

Слід відмітити, у групі дітей, фізичний розвиток яких перевищував вікову норму, найнижчий вміст 25(OH)D у сироватці крові зафіксовано у дітей з ожирінням ((19,11 ± 2,92) нг/мл, 95% СІ: 13,41 – 24,83 нг/мл). Даний рівень достовірно відрізнявся від середніх значень гідроксивітаміну D дітей з ризиком надмірної маси тіла ((30,66 ± 3,12) нг/мл, 95% СІ: 24,55 – 36,77 нг/мл, р < 0,05) та осіб, фізичний розвиток яких відповідав віковій нормі ((31,15 ± 2,8) нг/мл, 95% СІ: 25,67 – 36,63, р < 0,05). Подібні результати були отримані вченим, однак у дітей старших вікових груп [110].

Даний аспект, можливо, обумовлений впливом патогенетичних ендогенних факторів при ожирінні за рахунок депонування вітаміну D в жировій тканині і зниженням його біодоступності [148].

При проведенні кореляційного аналізу між значеннями сироваткового 25(OH)D та ІМТ в групах дослідження нами виявлений зворотній достовірний середній зв’язок (r = – 0,48) у дітей, які мали ожиріння (p < 0,01).

Інші дослідження також показали, що рівень сироваткового 25(OH) D обернено пропорційно пов'язаний з ІМТ у дітей [74, 147, 177]. В той час, як іншими дослідниками вищезазначеного кореляційного зв’язку взагалі не виявлено [185].

Наступним етапом нашої наукової роботи було вивчення статусу вітаміну D залежно від ступеня тяжкості рахіту. Так, при середньо-тяжкому ступені вітамін D-дефіцитного рахіту дітей основної групи, у (15 осіб (88,23 ± 8,05) %) відмічався дефіцит вітаміну D, у 2 пацієнтів (11,76 ± 8,05) % – недостатність вітаміну D. Слід звернути увагу, що достатньої забезпеченості вітаміном D серед хворих дітей, які мали середній ступінь важкості даної остеопатії, нами не виявлено.

Рахіт середнього ступеня важкості у дітей з ожирінням супроводжувався вірогідно нижчими значеннями сироваткового 25(OH)D ((11,83 ± 1,02) нг/мл), ніж у дітей з ризиком розвитку надмірної маси тіла ((18,83 ± 2,94) нг/мл) та осіб, фізичний розвиток, яких відповідав віковій нормі ((20,45 ± 4,55) нг/мл), р < 0,05. Це може свідчити про те, що в умовах тривалого дефіциту вітаміну D на тлі ожиріння, ймовірно, посилюється негативний баланс вітаміну D в організмі й сприяє розвитку середньо-важких клінічних форм рахіту.

Результати нашого дослідження показали відсутність чіткої закономірності між статусом вітаміну D в організмі дітей, хворих на рахіт, та особливостями порушень кальцій-фосфорного обміну, що узгоджується з даними літератури. Так, власні дослідження Aggarwal V.et al. (2012) також не виявили кореляції між рівнем гідроксивітаміну D в сироватці крові та загальноприйнятими біохімічними параметрами рахіту. Літературні джерела вказують, що дослідження лише біохімічних показників кальцій-фосфорного обміну не дозволяють адекватно оцінити недостатність вітаміну D [185].

Наступним етапом нашого дослідження було визначення рівня сироваткового остеокальцину у обстежених дітей, як маркера кісткоутворення та швидкості ремоделювання кісткової тканини.

Перш ніж, розпочати дослідження, ми спіткнулися з проблемою відсутності референтних значень даного кісткового маркеру для когорти дитячого віку. Слід відзначити, що у методичних рекомендаціях, опублікованих компанією «Roche Diagnostics», референтні значення представлені для жінок в період пре- і постменопаузи і чоловіків.

Розробці референтних значень концентрації даного кісткового маркера в дитячій популяції до теперішнього часу приділялося зовсім мало уваги. У літературі все частіше відзначаються труднощі об'єктивного підходу до аналізу результатів, особливо у дітей раннього віку, оскільки особливості розвитку та адаптаційні реакції, властиві зростаючому організму, можуть істотно ускладнювати інтерпретацію кількісних показників [24].

Наше дослідження, яке також включає і умовно здорових дітей першого року життя, дозволить зробити внесок у розробку референтних значень концентрації сироваткового остеокальцину для даної вікової групи.

За отриманими результатами встановлено, що інтенсивність кісткового обміну була достовірно зниженою у дітей, хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт, порівняно з практично здоровими дітьми. Так, у пацієнтів І підгрупи даний показник становив (67,85 ± 3,44) нг/мл, 95% СІ: 61,11 – 74,59 нг/мл), ІІ підгрупи – (65,58 ± 3,29) нг/мл, (95% СІ: 59,14 – 72,02 нг/мл), ІІІ підгрупи – (56,15 ± 4,02) нг/мл (95% СІ: 48,28 – 64,02 нг/мл), що в кожному випадку достовірно відрізнялось від значень даного кісткового маркеру дітей контрольної групи ((94,26 ± 2,96) нг/мл, 95% СІ: 88,46 – 100,06 нг/мл, р < 0,001). Слід звернути увагу, що виявлені порушення мали достовірно нижчі показники у дітей з ожирінням, ніж у дітей І підгрупи та групи порівняння ((71,27 ± 3,29) нг/мл, 95% СІ: 64,83 – 77,71 нг/мл, р < 0,05), що в свою чергу також свідчить про зниження інтенсивності кісткового обміну.

Аналіз наукових повідомлень не виявив жодної роботи, в якій би вивчався стан кісткового метаболізму залежно від фізичного розвитку дітей першого року життя. Більшість досліджень присвячено вивченню вказаної асоціації у дітей старших вікових груп. Однак, в одних роботах простежується зв'язок, а в інших – ні. Так, корейські вчені на чолі з Kim G. S. (2014) підтвердили наявність негативних кореляційних зв’язків між концентрацією остеокальцину в сироватці крові та ожирінням у дітей віком 9,78 ± 1,05 років [67]. Результати досліджень Wang J.W. et al. (2014) показали, що рівень даного кісткового маркеру має негативний кореляційний зв'язок з відсотком жиру та площею вісцерального жиру у дітей віком 7 -12 років(г = - 0.24 і г = - 0.46, відповідно, р < 0,05) [183]. Reinehr T. et al. (2010) також продемонстрували значно нижчі показники сироваткового остеокальцину у дітей з ожирінням порівняно з дітьми, які мали нормальну масу тіла. Ще показали, що зниженння маси тіла у дітей, які страждали ожирінням, призвело до значного збільшення остеокальцину. В той час, яку дітей з ожирінням без суттєвої зміни маси тіла, рівень остеокальцину істотно не змінився протягом 1 року [182].

Тоді як результати інших наукових робіт не виявили асоціації між рівнем сироваткового остеокальцину та ожирінням у дітей [132, 186].

Патофізіологічний зв'язок між ожирінням і кістковою тканиною є складним і залишається активним напрямком багатьох досліджень. За літературними даними, ожиріння, ймовірно, впливає на кістковий метаболізм за допомогою декількох механізмів. Відомо, що адипоцити і остеобласти є похідними від загальної мультипотентної мезенхімальної стовбурової клітини. Таким чином, ожиріння може збільшити диференціацію адипоцитів і накопичення жиру, в той час знизити диференціювання остеобластів і швидкість утворення кістки. Інший зв'язок простежується в тому, що ожиріння пов'язане з хронічним запаленням. Підвищення циркулюючих і тканинних прозапальних цитокінів при ожирінні може впливати на активність остеокластів і резорбцію кістки через зміну рецепторного активатора NF-kB (ранг) / RANK ліганд / остеопротергінового шляху. Крім того, надмірне виділення лептину та/або зниження виробництва адипонектину адипоцитами при ожирінні може або безпосередньо впливати на утворення кісткової тканини, чи опосередковано впливати на резорбцію кісткової тканини шляхом регуляціїї виробництва прозапальних цитокінів [90, 165].

Статистичний аналіз в межах основної групи продемонстрував достовірно вищі показники сироваткового остеокальцину при легкому ступені тяжкості вітамін D-дефіцитного рахіта порівняно із показниками при середньо-тяжких випадках захворювання незалежно від підгрупи дослідження, р < 0,05. Результати нашого дослідження співпадають з даними літератури, згідно з якими низький рівень остеокальцину у дітей свідчить про «мляве ремоделювання» і супроводжується зменшенням щільності кісткової тканини [27, 32].

Перебіг вітамін D-дефіцитного рахіту характеризувався кількісними та якісними змінами в ліпідному профілю, причому метаболічні порушення в жировому обміні були більш вираженими по мірі зростання маси. Проведена оцінка дала можливість констатувати, що дисліпідемія за рахунок зниження ХСЛПВЩ мала місце при даній патології незалежно від показників фізичного розвитку і достовірно була нижчою у дітей основної групи, ніж у дітей групи контролю (р < 0,001). Встановлено поглиблення метаболічних порушень в ліпідному профілю залежно від ступеня зниження сироваткового гідроксивітаміну D у дітей першого року життя, хворих на рахіт, з різним фізичним розвитком.

При проведенні кореляційного аналізу між показниками ліпідограми та рівнем сироваткового 25(ОН)D серед дітей основної групи. Згідно отриманих даних встановлений достовірний прямий кореляційний зв'язок між значеннями ХСЛПВЩ та гідроксивітаміну D (r = 0,26, р < 0,05). У дітей, які мали рахіт на тлі ожиріння, виявлений достовірний слабкий прямий зв'язок між рівнем 25(ОН)D в сироватці крові та ХСЛПВЩ (r = 0,29, р < 0,05), а також достовірний слабкий негативний кореляційний зв'язок між рівнем 25(ОН)D в сироватці крові та КА (r = – 0,23, р < 0,05)

Отримані дані були співставлені з результатами систематичного огляду та мета-аналізу, які були присвячені пошуку асоціації між рівнем гідроксивітаміну D та показниками ліпідного обміну у когорті дитячого населення. Так, мета-аналіз 17 перекресних досліджень, в якому приймали участь 25394 дітей, продемонстрував зворотний слабкий достовірний зв'язок між 25(OH)D і тригліцеридами крові (г = - 0,135, CI; - 0,243, - 0,025), загальним холестерином (г = - 0,086, СІ; -0,0205 0,035), ХСЛПВЩ (г = -0,025, СІ; - 0.22, 0.17), і пряму асоціацію з ХСЛПВЩ (R = 0,156, CI; - 0,021, 0,324) [140].

Таким чином, результати дослідження узгоджуються з даними проведеного мета-аналізу і свідчать, що більш низькі значення сироваткового 25(ОН)D пов’язані з менш благоприємним профілем ліпідів в дитячій віковій групі.

На сьогодні відсутня єдина думка щодо зв’язку між поліморфізмом окремих генів і станом кісткової тканини. Розбіжності в результатах дослідження багато дослідників пояснюють існуванням відмінностей у будові самого геному, в особливостях харчування (передусім у рівні споживання кальцію та вітаміну D), а також впливу чинників довкілля на організм людини в різних регіонах світу[42].

Генотипування хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт за Bsm I поліморфізмом гена VDR дало змогу встановити частоту, з якою зустрічалися окремі варіанти цього гена.

Під час виконання роботи виявлено розподіл генотипів поліморфного маркера Bsm I у хворих на рахіт пацієнтів: носіїв генотипу bb – 45 дітей (37,5 *±*4,41) %, 95% СІ: 29,35 – 46,42), носіїв із генотипом Вb – 53 осіб (44,16 ± 4,53) %, 95% СІ: 35,6 – 53,11) та із генотипом ВВ – 22 дитини (18,33 ± 3,53) %, 95% СІ: 12,43 – 26,2).

Характеристика генотипів поліморфного маркера Bsm I гена VDR, що кодує рецептори вітаміну D, у хворих на рахіт дітей засвідчила, що в структурі даного захворювання переважали гетерозиготи. Тоді як гомозиготи мутантного алеля B склали найменшу питому вагу, яка була достовірно нижчою, ніж частота гетерозигот (р < 0,001) та гомозигот по алелю b (р <0,01).

Відповідно, частота алеля b в основній групі обстежених осіб склала (59,6 ± 3,16) % (95% СІ: 53,4 – 65,79), що в 1,5 рази вище від відсотка поширеності алеля В – (40,4 ± 3,16) % (95% СІ: 34,2 – 46,59, р < 0,01).

Отримані дані узгоджуються з результатами зарубіжних дослідників. Так, в різних етнічних і географічних популяціях по всьому світу частота bb - і Вb -генотипів більша, ніж ВВ генотипу. Теж стосується і частоти алеля b, яка вище, ніж частота алеля В в різних популяційних групах. Дані результати збігаються із дослідженнями в європейських популяціях, де констатовано, що до 16 % представників білої раси являються гомозиготами по функціонально неповноцінному алелю (ВВ), а частота мінорного алеля В серед них складає близько 42 % [31].

Частота розподілу генотипів та алелей однонуклеотидного поліморфізму Bsm I гена VDR у доношених дітей першого року життя, хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт, достовірно не відрізнялась від частоти в групі практично здорових дітей та результатів популяційних досліджень серед європейського населення.

Результати нашого дослідження узгоджуються з висновками деяких зарубіжних робіт. Так, з огляду на літературні дані, серед азіатів було виявлено зв'язок між підвищенням частоти B алеля/BB генотипу одиничного нуклеотидного поліморфізму в сайті рестрикції Bsm I та ризиком для виникнення вітамін D-дефіцитного рахіту. Висновки проведеного мета-аналізу припускали, що носії генотипу bb одиничного нуклеотидного поліморфізму в сайті рестрикції Bsm I можуть бути менш схильними до розвитку даного захворювання в цій популяції [214]. Подібні результати були отримані також і у дорослих відносно ризику розвитку остеопорозу. Так, результати мета-аналізу 26 досліджень, присвячених асоціації однонуклеотидного поліморфізму Bsm I гена VDR та остеопорозу продемонстрували, що генотип bb значно знижує ризик даного захворювання (bb проти BB: OR=0.61, 95% CI, 0.40-0.92; bb проти BB/Bb: OR=0.70, 95% CI, 0.52-0.95, відповідно) [251]. Тоді як інші автори, які паралельно провели аналогічний мета-аналіз 41 дослідження, прийшли до висновку, що генотип Bb поліморфізму Bsm I гена VDR не пов'язаний зі сприйнятливістю до остеопорозу в загальній популяції, серед кавказців та азіатів [75].

У подальшому нами проведений аналіз впливу алельних варіантів гена VDR на ступінь тяжкості рахітичного процесу. Як засвідчили отримані дані, частота рахіту середнього ступеня важкості у гомозигот мутантного алеля В ((31,82 ± 10,16) %, 95% СІ: 16,36 – 52,68) була вищою, ніж у гомозигот основного алеля ((13,33 ± 5,44) %, 95% СІ: 6,25 – 26,17, р > 0,05) та достовірно вищою, ніж у гетерозигот ((9,43 ± 4,01) %, 95% СІ: 4,09 – 20,25, р < 0,05).

Необхідно відмітити, що переважна більшість досліджень щодо ролі однонуклеотидного поліморфізму Bsm I гена VDR в патогенезі вітамін D-дефіцитного рахіту проведена на територіі Азії та Африки, і лише в поодиноких роботах задіяні європейці. Так, Baroncelli G.I. et al. (2008), які вивчали генетичні механізми, що призводять до розвитку рахіту у дітей у Турції та Єгипті, також відмітили, що генотип ВВ пов'язаний зі ступенем тяжкості даного захворювання та з більш низькими рівнями сироваткового гідроксивітаміну D. На думку вчених, у структурі превентивних заходів вітамін D-дефіцитного рахіту повинні бути не лише європейські чи американські рекомендації дієтичного споживання кальцію і вітаміну D, а й враховуватись місце проживання та генетична схильність [188].

З метою аналізу можливого впливу генетичної схильності на розвиток дефіциту вітаміну D, нами була проведена порівняльна характеристика статусу вітаміну D в організмі дітей, хворих на рахіт, залежно від розподілу алельних варіантів гена VDR. Встановлено, що наявність генотипу ВВ однонуклеотидного поліморфізму Bsm I гена VDR у хворих на рахіт достовірно збільшує вірогідність дефіциту вітаміну D в 2,6 рази, порівняно з генотипом bb (OR = 2,61, S = 0,53, 95% СІ: 0,91 – 7,45) та в 2,8 рази, порівняно з генотипом Bb (OR = 2,8, S = 0,52, 95% СІ: 1,01 – 7,8).

Питома вага недостатності вітаміну D переважала у гетерозигот і була достовірно вищою, ніж у гомозигот алеля В (р < 0,05).

Таким чином, наявність генотипу Bb однонуклеотидного поліморфізму Bsm I гена VDR у хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт, достовірно збільшує вірогідність зниження рівня сироваткового 25(OH)D до діапазону недостатності в 2,2 рази (OR = 2,2, S = 0,55, 95% СІ: 0,74 – 6,51).

Найбільший відсоток достатньої забезпеченості вітаміном D спостерігався у дітей з генотипом bb, частота якого статистично відрізнялась від такої в групі дітей із генотипом ВВ (р < 0,05) та незначно була вищою, ніж у гетерозигот (р > 0,05). Як засвідчили дані аналізу, у носіїв генотипу bb однонуклеотидного поліморфізму Bsm I гена VDR збільшується вірогідність нормального статусу вітаміну D в 3,16 рази порівняно з носіями генотипу ВВ (OR = 3,16, S = 0,69, 95% СІ: 0,8 – 12,41).

Слід звернути увагу, що найнижчі значення сироваткового 25(OH)D були виявлені у гомозигот мутантного алеля В ((21,3 ± 3,31) нг/мл), які були незначно нижчими, ніж у гетерозигот ((27,12 ± 2,17) нг/мл, р > 0,05) та достовірно відрізнялися від величин даного маркера у гомозигот основного алеля b (31,26 ± 2,7) нг/мл, р < 0,05).

Cobayashi F.et al. (2015) отримали подібні результати дослідження, в яке ввійшли 974 бразильських дітей віком від 2,8 місяців до 10,4 років. В зазначеній науковій роботі вивчалася асоціація середніх значень гідроксивітаміну D з однонуклеотидними поліморфізмами Bsm I, Fok I, Apa I, TaqαI та Cdx2 гена VDR. Аналітичні висновки засвідчили, що лише мутантний алель В поліморфного маркеру Bsm I був пов'язаний з низькими концентраціями 25(OH)D в сироватці крові [97]. І навпаки, J. Valtueña et al. (2013) у підлітків не знайшли ніякої асоціації між генетичним поліморфізмом rs1544410 VDR і концентрацією сироватки 25 - гідроксивітаміну D [109].

Неоднорідність між населенням і відсутність досліджень для з'ясування генетичних відмінностей може пояснювати розбіжності між дослідженнями [72].

Слід відмітити, що в Україні та країнах ближнього зарубіжжя вивчення генетичних аспектів захворювань опорно-рухового апарату починає стрімко розвиватися та отримані певні успіхи. Так, Назарова А. І. (2010), яка вивчала фактори ризику остеопенії у дітей дошкільного віку, прийшла до висновку, що аллель B гена VDR є маркером підвищеного ризику остеопенії у дітей (OR = 1,56; 95% CI 1,14-1,924), а генотип VDR bb можна розглядати як протективний (OR = 0,68; 95% CI 0,478-0,973) [28].

У роботі І. М. Пішель (2011) був встановлений зв’язок між частотою виникнення переломів та наявністю генотипу bb гена VDR (Bsm I; 51,0 %) в українських жінок постменопаузального віку. Відносний ризик виникнення переломів у пацієнток із цим генотипом порівняно з носіями В алелі (ВВ/bb) становив 1,76 (95% довірчий інтервал, 1,14; 2,70; р < 0,02) [40].

Згідно з результатами дослідження Поворознюка В. В (2013), найвищий відсоток дефіциту вітаміну D та вторинного гіперпаратиреозу зареєстровано у пацієнтів із генотипом ВВ. Жінки постменопаузального періоду із генотипом Bb мали достовірно вищі показники структурно-функціонального стану кісткової тканини, такі як індекс міцності кістки (p < 0,05), екстрапольований показник мінеральної щільності кісткової тканини (p < 0,05), швидкість поширення ультразвуку через кістку (p < 0,05), порівняно з жінками, які були носіями генотипу bb. У жінок із генотипом Bb відзначалася нижча частота остеопорозу, переломів та вторинного гіперпаратиреозу.

Одним із завдань нашого дослідження було проведення аналізу результатів лікування залежно від генотипів однонуклеотидного поліморфізму Bsm I гена VDR.

Так, подальшому динамічному спостереженню та обстеженню підлягали 42 дитини першого року життя, яким було діагностовано дефіцит вітаміну D. Через 1 місяць з початку фармакотерапії холекальциферолом нами встановлено, що основний алель b однонуклеотидного поліморфізму Bsm I гена VDR асоційований з кращою терапевтичною відповіддю при призначенні холекальциферолу хворим на вітамін D-дефіцитний рахіт. Тоді як мутантний алель - порівняно з нижчою. На жаль, пошук літературних джерел не виявив жодної наукової роботи, в якій би вивчалась ефективність терапії вітаміном D3 у хворих на рахіт дітей залежно від розподілу генотипів поліморфного маркера Bsm I гена VDR.

В підсумку отриманих даних можна відмітити, що ожиріння у дітей першого року життя поглиблює вітамін D-недостатність, знижує швидкість кісткоутворення, являється фактором ризику рахіту та сприяє зростанню ступеня тяжкості даної остеопатії.

Аналітичні результати дослідження продемонстрували роль поліморфного маркеру Bsm I гена VDR в клініко-біохімічних особливостях вітамін D-дефіцитного рахіту. Нами доведено, що при наявності генотипу ВВ гена VDR спостерігався середньо-тяжкий ступінь рахіту з дефіцитом 25(OH)D.

Нами вивчено вплив алельного поліморфізму гена VDR на ефективність терапії у дітей першого року життя із вітамін D-дефіцитним рахітом. Доведено, що мажорний алель b однонуклеотидного поліморфізму Bsm I гена VDR асоційований з кращою терапевтичною відповіддю при призначенні холекальциферолухворим на вітамін D-дефіцитний рахіт.

На підставі отриманих результатів дослідження доповнена схема патогенезу і побудований алгоритм діагностичних заходів при вітамін D-дефіцитному рахіті у дітей з ожирінням.

Таким чином, знання факторів, які впливають на статус вітаміну D у дітей першого року життя і на перебіг вітамін D-дефіцитного рахіту необхідні для вивчення ефективності терапевтичної відповіді.

**ВИСНОВКИ**

1. У роботі подано нове вирішення актуального завдання сучасної педіатрії, а саме: удосконалення діагностики вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей першого року життя при ожирінні на підставі дослідження комплексних механізмів його розвитку шляхом визначення показників статусу вітаміну D, кісткового метаболізму, ролі однонуклеотидного поліморфізму Bsm I гену VDR.

2. Вітамін D-дефіцитний рахіту дітей першого року життя з ожирінням відрізняється достовірно тяжчим перебігом (ІІ ступінь тяжкості) порівняно зі ступенем тяжкості у дітей, фізичний розвиток яких відповідає віку (р < 0,05). Вітамін D-дефіцитний рахіт ІІ ступеня тяжкості у дітей першого року життя з ожирінням проявлявся переважанням та поєднанням симптомів нервово-рефлекторної збудливості (80,0 **±** 2,3) % (OR = 3,5, S = 0,58, 95% СІ: 1,11 – 11,01); м’язової гіпотонії (20,0±7,3) % (OR = 7,2, S = 1,12, 95% СІ: 0,81 – 64,46) та враженням кісткової тканини (симптоми остеоїдної гіперплазії), ніж у дітей, фізичний розвиток яких відповідав віковій нормі (р < 0,05). Аналіз середніх значень рівня загального та іонізованого кальцію, неорганічного фосфору та загальної лужної фосфатази в сироватці крові не виявив достовірних відмінностей у дітей першого року життя, хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт, залежно від їх фізичного розвитку.

3. У дітей першого року життя, хворих на рахіт, дефіцит вітаміну D реєструється достовірно частіше на тлі ожиріння ((63,33 ± 8,79) %), ніж у дітей з надмірною масою тіла ((36,67 ± 8,8) %, p < 0,05; OR = 2,98, S = 0,53, 95% СІ: 1,04 – 8,52), ризиком надмірної маси тіла ((30,0 ± 8,36) %, p < 0,05; OR = 4,03, S = 0,55, 95% СІ: 1,37 – 11,83) та осіб із фізичним розвитком, який відповідає віковій нормі ((26,67±8,07) %, p < 0,05; OR = 4,75, S = 0,56, 95% СІ: 1,58 – 14,24). У дітей першого року життя із вітамін D-дефіцитним рахітом на тлі ожиріння виявлено найнижчий вміст 25(OH)D в сироватці крові ((19,11 ± 2,92) нг/мл, 95% СІ: 13,41 – 24,83 нг/мл), який залежить від ступеня тяжкості захворювання (р < 0,05), має зворотній достовірний середній зв’язок (r = – 0,48) з ІМТ та достовірно відрізняється від значень даного показника у дітей, фізичний розвиток яких відповідає віковій нормі ((31,15 ± 2,8) нг/мл, 95% СІ: 25,67 – 36,63, р < 0,05).

4. Серед дітей, хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт, інтенсивність кісткового обміну за показниками сироваткового остеокальцину була достовірно зниженою при ожирінні ((56,15 ± 4,02) нг/мл; 95% СІ: 48,28 – 64,02 нг/мл), порівняно з дітьми, які мали ризик надмірної маси тіла ((67,85 ± 3,44) нг/мл; 95% СІ: 61,11 – 74,59 нг/мл) та нормальний фізичний розвиток ((71,27 ± 3,29) нг/мл, 95% СІ: 64,83 – 77,71 нг/мл), р < 0,05.Зниження рівня остеокальцину асоціюється зі ступенем тяжкості вітамін D-дефіцитного рахіту (р < 0,01).

5. Вітамін D-дефіцитний рахіт у дітей із ожирінням поєднується з порушенням ліпідного обміну. У дітей першого року життя із вітамін D-дефіцитним рахітом показники ліпідного обміну характеризуються зниженням рівня низькоатерогенних фракцій ліпідів та підвищенням показників КА (р < 0,001 – 0,05). Вираженість порушення ліпідного обміну збільшується по мірі зниження сироваткового гідроксивітаміну D та зростання ступеня тяжкості вітамін D-дефіцитного рахіту.

6. У дітей першого року життя, хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт, при наявності генотипу ВВ однонуклеотидного поліморфізму Bsm I гену VDR достовірно збільшується вірогідність розвитку захворювання середнього ступеня тяжкості у 4,48 рази порівняно із генотипом Вb (OR = 4,48, S = 0,65, 95% СІ: 1,28 – 16,2) та в 3,03 рази порівняно із генотипом bb (OR=3,03, S=0,63, 95% СІ: 0,87 – 10,5). У гомозигот мутантного алеля В вірогідно частіше реєструється дефіцит вітаміну D ((59,09±10,73) %, 95% СІ: 38,73 – 76,74, р < 0,05) із найнижчим значенням сироваткового 25(OH)D, ніж у гетерозигот (OR = 2,8, S = 0,52, 95% СІ: 1,01 – 7,8) та гомозигот алеля b (OR = 2,61, S = 0,53, 95% СІ: 0,91 – 7,45).

Мажорний алель b однонуклеотидного поліморфізму Bsm I гену VDR асоційований з ефективністю терапевтичної відповіді при призначенні холекальциферолу хворим на вітамін D-дефіцитний рахіт, що проявляється підвищенням рівня 25(OH)D в сироватці крові до діапазону нормальних значень.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. В групу ризику щодо порушення кісткового метаболізму при вітамін D-дефіцитному рахіті на першому році життя рекомендовано відносити дітей із ожирінням. З метою комплексного обстеження таких дітей рекомендовано визначати вміст 25(OH)D, остеокальцину в сироватці крові. Критерієм порушення кісткового метаболізму у дітей першого року життя із вітамін D-дефіцитним рахітом на тлі ожиріння слід вважати зниження вмісту циркулюючого 25(OH)D менше, ніж (19,11 ± 2,92) нг/мл (95% СІ: 13,41 – 24,83 нг/мл) та сироваткового остеокальцину менше, ніж (56,15 ± 4,02) нг/мл (95% СІ: 48,28 – 64,02нг/мл).
2. У дітей із вітамін D-дефіцитним рахітом ІІ ступеня тяжкості на тлі ожиріння при відсутності терапевтичної відповіді рекомендовано проводити дослідження поліморфізму BsmI гену VDR.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Баранов B. C. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины [Текст] / Под ред. В. С. Баранова. – СПб.: Н-Л, 2009. – 528 с.
2. Беляева Л. М. Рахит и остеопения в педиатрической практике [Текст] / Л. М. Беляева, Е. Г. Неверо, Е. А. Колупаева // Медицинские новости. – 2008. – № 14. – С. 17 –22.
3. Бирюкова Е. В.Остеопороз: точка зрения ендокринолога [Текст] / Е.В. Бирюкова // Фарматека. – 2012. – № 1 (12).– С. 32 –39.
4. Вертегел А. О. Особливості кісткового метаболізму в дітей і інформативність визначення його біохімічних характеристик [Текст] / А. О. Вертегел, Л. С. Овчаренко // Здоровье ребенка. – 2010. – № 2. – С. 167– 170.
5. Витамин D в практике педиатра [Текст] / И. Н. Захарова, С. В. Васильева, Ю. А. Дмитриева, М. В. Мозжухина // Фарматека. – 2014. – № 1 (274). – С. 10 – 17.
6. Галятина Т. А. Особенности метаболизма костной ткани у детей с переломами конечностей [Текст] / Т. А. Галятина, И. М. Устьянцева, О. И. Хохлова // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – Т. 12, № 6. – С. 17 – 24.
7. Дитяча нутріціологія: навч. посіб. [Текст] / Г. М. Траверсе, О. Г. Шадрін, В. К. Козакевич, О. В. Горішна. – Полтава, 2009. – 175 с.
8. Дмитриева Ю. А. Факторы риска и особенности течения рахита у детей раннего возраста в современных условиях: автореф. дисс. на соискание научной степени канд. мед. наук: 14.01.08 [Електронний ресурс] / Ю.А. Дмитриева; РМАПО. – М., 2011. – 24 с. – Режим доступу: http://medical-diss.com/docreader/348896/a#?page=12.
9. Дудинская Е. Н. Роль витамина D в развитии артериальной гипертензии [Текст] / Е. Н. Дудинская, О. Н. Ткачева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11 (3). – С. 77 – 81.
10. Захарова И. Н. Факторы риска развития рахита у детей в современных условиях [Текст] / И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева // Одеський медичний журнал. – 2013. – № 6 (140). – С. 84 – 92.
11. Захарова И. Н. Роль метаболитов витамина D при рахите у детей [Текст] / И. Н. Захарова, Н. А. Коровина, Ю. А. Дмитриева // Педиатрия. – 2010.– Т. 89., № 3. – С. 68 –73.
12. Захарова И. Н. Современный взгляд на патогенез и профилактику рахита у детей [Текст] / И. Н. Захарова, Н. А. Коровина, Ю. А. Дмитриева // [Практика педиатра](http://medi.ru/doc/j01.htm). – 2012. – № 3 – С. 34 – 40.
13. Захарова И. Н. Известные и неизвестные эффекты витамина D [Текст] / И. Н. Захарова, С. В. Яблочкова, Ю. А. Дмитриева // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12., № 2. – С. 20 – 25.
14. Зелінська Н. Б. Ожиріння та метаболічний синдром у дітей [Текст] / Н. Б. Зелінська // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.– 2013.– № 4 (45).– С. 62 – 72.
15. Зелінська Н. Б. Стан надання спеціалізованої допомоги дітям з ендокринною патологією в Україні у 2008 році [Електронний ресурс] / Н. Б. Зелінська, Н. Г. Руденко, С. І. Осташко // Міжнар. ендокрин. журн. – 2009. – Т. 5, № 23. – С. 78.– Режим доступу до журн.: http://www.mif-ua.com/archive/article/10081.
16. Значение дефицита витамина Д в развитии заболеваний человека [Текст] /С. В. Реушева, Е. А. Паничева, С. Ю. Пастухова, М. Ю. Реушев // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 11 . – С. 27–31.
17. Ігнатко Л. В. Особливості перебігу рахіту у дітей раннього віку із соціопатичних сімей [Текст] / Л. В. Ігнатко // Проблеми клінічної педіатрії. – 2010. – № 4 (10). – С. 27 –30.
18. [Квашнина Л. В.](http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?Z21ID=&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=A=&S21COLORTERMS=1&S21STR=%D0%9A%D0%B2%D0%B0%D1%88%D0%BD%D0%B8%D0%BD%D0%B0%20%D0%9B$) Иммуномодулирующие эффекты витамина D у детей [Текст] / Л. В. Квашнина // [Здоровье ребенка](http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?Z21ID=&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=JUU_all&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=IJ=&S21COLORTERMS=1&S21STR=%D0%9625721). – 2013. – № 7. – С. 134 – 138.
19. [К вопросу о метаболических нарушениях у детей со сниженным уровнем витамина D и ожирением](http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=293746) [Текст] / И. Л. Никитина, А. М. Тодиева, Т. Л. Каронова, Е. Н. Гринева // Лечащий врач.– 2014. – N 3. – С. 10–17.
20. [Кишкун А. А](http://www.google.com.ua/search?hl=ru&tbo=p&tbm=bks&q=inauthor:%22%D0%9A%D0%B8%D1%88%D0%BA%D1%83%D0%BD+%D0%90.%D0%90%22&source=gbs_metadata_r&cad=2). Клиническая лабораторная діагностика [Текст] / А. А. Кишкун // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 976 с.
21. Коррекция недостаточности витамина D [Текст] / И. Н. Захарова, С. В. Васильева, Ю. А. Дмитриева [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 3. – С. 38-45.
22. Майданник В. Г. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике витамин D-дефицитного рахита у детей [Текст] / В. Г. Майданник – К., 2014. – 58 с.
23. Мальцев С. В. Применение витамина D в практике педиатра [Текст] / С. В. Мальцев // [Практика педиатра](http://medi.ru/doc/j01.htm). – 2012.– № 2. – С. 37-38.
24. [Маркеры костного обмена в сыворотке крови здоровых детей  (предварительное сообщение)](http://www.terra-medica.spb.ru/ld3_2008/ivashkina.htm) [Текст] / Т. М. Ивашикина, Т. Н. Котова, П. Ш. Омарова [и др.] // Terra Medica. – 2008. – № 3 (19). – С.27-32.
25. Маркеры костного ремоделирования у детей с врожденной и приобретенной патологией опорно-двигательного аппарата [Текст] / Т. А. Никонова, О. И. Хохлова, И. М. Устьянцева, Д. А. Довгаль // Политравма. – 2012. – № 3. – С. 68–71.
26. Метаболический синдром у детей и подростков: вопросы патогенеза и диагностики [Текст] / И. Г. Морено, Е. В. Неудахин, Е. Н. Гурьева [и др.] // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 4. – С. 116-119.
27. Москалец А. И. Маркеры костного метаболизма и их роль в клинической практике / А. И. Москалец, О. С. Бондарук, О. В. Щербина // Лабораторна діагностика. – 2012. – №1 (59). – С.67-72.
28. Назарова А. И. Факторы риска остеопении у детей дошкольного возраста: автореф. дисс. на соискание научной степени канд. мед. наук: 14.01.08 [Електронний ресурс] / А. И. Назарова. – Уфа, 2010.– 22 с. – Режим доступу: http://medical-diss.com/docreader/349228/a?#?page=1.
29. Нарушения метаболизма витамина D при ожирении [Текст] / И. И. Дедов, Н. В. Мазурина, Н. А. Огнева [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 2. – С.3-10.
30. Неколлагеновые белки костного матрикса как маркеры ремоделирования кости [Текст] / В. З. Сикора, М. В. Погорелов, Г. Ф. Ткач, В. И. Бумейстер // Український морфологічний альманах. – 2011. – Т. 9, № 3 (додаток). – С. 28-35.
31. Однонуклеотидний поліморфізм Bsm I гена рецептора вітаміну D у хворих з гострими розладами мозкового кровообігу [Текст] / О. А. Обухова, В. Ю. Гарбузова, Ю. А. Атаман [та ін.] // [Мир медицины и биологии](http://cyberleninka.ru/journal/n/mir-meditsiny-i-biologii). – 2012. – № 4. – С. 40 - 44.
32. Ожегов А. М. Особенности минерального обмена и формирования костной ткани в грудном возрасте у детей, родившихся с пренатальной гипотрофией [Текст] / А. М. Ожегов, Д. Н. Королева, И. Н. Петрова // Детская больница. – 2010. – № 3. – С. 23 – 29.
33. Ожиріння у хворих дитячого віку: лікувати чи спостерігати? [Текст] / Г. А. Павлишин, В. Б. Фурдела, О. Я. Самсон, І. І. Андрікевич // Современная педиатрия. – 2013. – № 2 (50). – С. 20-25.
34. Оценка взаимосвязи некоторых факторов риска развития ожирения у детей раннего возраста [Текст] / М. Ю. Денисов, М. А. Коваренко, О. И. Петрусенко, Е. Ю. Шведкина // Вестник НГУ. Серия: биология, клиническая медицина. – 2012. – Т.10, № 1. – С. 115-121.
35. Оценка кальций-фосфорного обмена у подростков с нарушением осанки [Текст] / Е. А. Кочеткова, О. Ю. Бубнов, Т. Г. Васильева, Б. И. Гельцер // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН – 2006. – № 1 (47). – С. 27-30.
36. Оцінка ролі факторів, що впливають на мінеральну щільністькісткової тканини у дітей та підлітків за даними ультразвукової денситометрії [Текст] / П. О.Колесник, А. П. Колесник, Г. Б. Цяпець, Г. М. Свереняк // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 1 (110), №3. – С. 169 -172.
37. Панкратова Ю. В. Витамин К-зависимые белки: остеокальцин, матриксный Gla-белок и их внекостные эффекты [Текст] / Ю. В. Панкратова, Е. А. Пигарова, Л. К. Дзеранова // [Ожирение и метаболизм](http://cyberleninka.ru/journal/n/ozhirenie-i-metabolizm). – 2013. – № 2 (35). – С.11-18.
38. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы [Текст] / И. И. Дедов, А. Н. Тюльпаков, В. П. Чехонин [и др.] // Вестник РАМН. – 2012. – № 12. – С. 4-12.
39. [Перспективы изучения биологической роли витамина D](http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=258159) [Текст] / С. Г. Семин, Л. В. Волкова, А. Б. Моисеев, Н. В. Никитина // Педиатрия. – 2012. – № 2. – С. 122-131.
40. Пішель І. М. Взаємозв’язок імунної системи та структурно- функціонального стану кісткової тканини : вікові та генетичні аспекти : дис. доктора мед. наук : 14.03.03 [Текст] / І. М. Пішель. – К., 2011. – 320 с.
41. Плещева А. В. [Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения](http://elibrary.ru/item.asp?id=18018025) [Текст] / А. В. Плещева, Е. А. Пигарова, Л. К. Дзеранова // [Ожирение и метаболизм](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1040179). – 2012.– [№ 2](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1040179&selid=18018025). – С. 33-42.
42. Поворознюк В. В. Зв’язок між поліморфізмом гена рецептора вітаміну D та структурно-функціонального стану кісткової тканини [Текст] / В. В. Поворознюк, Н. І. Балацька, Ф. В. Климовицький // Вісник ортопедії, травматології та протезування. – 2013. – № 1. – С. 34-37.
43. Прокопцева Н. Л. [Рахит у детей](http://elibrary.ru/item.asp?id=18750707) [Текст] / Н. Л. Прокопцева //[Сибирское медицинское обозрение](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1104975). – 2012. – Т. 77, [№ 5](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1104975&selid=18750707). – С. 88-98.
44. Рахит у детей первого года жизни с транзиторной недостаточностью щитовидной железы [Текст] / В. И. Струков, М. Н. Максимова, Л. Г. Радченко, Т. А. Купцова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 3 (27). – С. 62-72.
45. Рывкин А. И. Диагностическая значимость изменений показателей минерального гомеостаза при рахите у детей первого года жизни [Текст] / А. И. Рывкин // Медицинский альманах. – 2015. – № 2 (37). – С. 110 - 112.
46. Сетков Н*.* А *.*В лабиринтах генома человека [Текст] / Н*.* А*.*Сетков *//* Биология в школе. – 2010. – № 9. – С. 3-15.
47. Скоромная Н. Н. Влияние метаболического синдрома на состояние костной ткани у детей [Текст] / Н. Н. Скоромная // Таврический медико-биологический вестник.– 2013. – Т.16, № 1,ч.3 (61). – С. 271-275.
48. Скрипникова И. А. Диагностика, лечение и профилактика дефицита витамина D [Текст] / И. А. Скрипникова, М. Ю. Сорокин // [Остеопороз и остеопатии](http://cyberleninka.ru/journal/n/osteoporoz-i-osteopatii). – 2012. – № 1. – С34-37.
49. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике рахита у детей: учеб.-метод. пособие [Текст] / А. С. Почкайло, В. Ф.Жерносек, Э. В. Руденко [и др.]. – Минск, 2014. – 72 с.
50. Спиричев В. Б. [Витамин D и его синергисты [Текст] /](http://elibrary.ru/item.asp?id=17729620) В. Б. Спиричев, О. А. Громова // [Земский врач](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1016214). – 2012. – [№ 2](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1016214&selid=17729620). – С. 33-38.
51. Сукало А. В. Остеопения и остеопороз в детском возрасте (причины, диагностика, принципы лечения и профилактики). Обзор литературы [Текст] / А. В. Сукало, А. В. Солнцева, А. Г. Михно // Репродуктивное здоровье в Беларуси: научно-практический журнал. – 2011. –№ 1. – С. 60-70.
52. Токарчук Н. І. Лептин - як фактор розвитку ожиріння у дітей раннього віку [Текст] / Н. І. Токарчук // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 537-540.
53. Рахит или «болезнь растущего организма»: современный взгляд на проблему [Текст] / О. С. Третьякова // Дитячий лікар – 2010. – № 2. – С. 24-39.
54. Туркина Т. И. Особенности дислипидемий у детей [Текст] / Т. И. Туркина, М. Ю. Щербакова // [Рациональная фармакотерапия в кардиологии](http://cyberleninka.ru/journal/n/ratsionalnaya-farmakoterapiya-v-kardiologii).– 2011. – Т.7, №1. –С. 65-69.
55. Уровень витамина D и его взаимосвязь с количеством жировой ткани и содержанием адипоцитокинов у женщин репродуктивного возраста [Текст] / Т. Л. Каронова, Е. Н. Гринева, Е. П. Михеева [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2012. – № 6. – С.19-23.
56. Хлебовец Н. И. Клиника и диагностика рахита у детей в современных условиях [Текст] / Н. И. Хлебовец // [Журнал Гродненского государственного медицинского университета](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1119510). – 2011. – [№ 3](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1119510&selid=19009030). – С. 51-54.
57. Чайченко Т. В. Ефективність немедикаментозних інтервенцій у дітей з ожирінням [Текст] / Т.В. Чайченко // Український журнал дитячої ендокринології. – 2015. – № 1. – С. 31-34.
58. Янковская Л.В. Современный взгляд на функции витамина D в организме человекаи заболевания, ассоциирующиеся с его дефицитом [Текст] / Л. В. Янковская // Рецепт. – 2013. – № 2 (88). – С.118-126.
59. Adams J. S. Extrarenal expression of the 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase [Теxt] / J. S. Adams, M. Hewison // Archives of Biochemistry and Biophysics. – 2012. – Vol. 523, № 1.– P. 95-102.
60. Adams J. S. Update in vitamin D [Теxt] / J. S. Adams, M. Hewison // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.– 2010. – Vol. 95, № 2.– P. 471-478.
61. Adipokines: biofactors from white adipose tissue. A complex hub among inflammation, metabolism, and immunity [Теxt] / J. Conde, M. Scotece, R. Gómez [et al.] // Biofactors. – 2011. – Vol. 37, № 6 – P. 413-420.
62. Adipose tissue and its role in organ crosstalk [Теxt] / T. Romacho, M. Elsen, D. Röhrborn, J. Eckel //Acta Physiologica. – 2014. – Vol. 210, № 4. – P.733-753.
63. Alshahrani F. Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity [Теxt] / F. Alshahrani, N. Aljohani // Nutrients. – 2013. – Vol. 5, № 9. – P. 3605-3616.
64. Analytical measurement of serum 25-OH-vitamin D₃, 25-OH-vitamin D₂ and their C3-epimers by LC-MS/MS in infant and pediatric specimens [Теxt] / M. Yazdanpanah, D. Bailey, W. Walsh [et al.] // Clinical Biochemistry. – 2013. – Vol. 46, № 13-14. – P. 1264-1271.
65. An analysis of the association between the vitamin D pathway and serum 25-hydroxyvitamin D levels in a healthy Chinese population [Теxt] / Z. Zhang, J. W. He, W.Z.Fu [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research.– 2013. –Vol. 28, № 8. – P.1784-1792.
66. Assessment of vitamin D status in children aged 1-5 with simple obesity [Теxt] / H. Dyląg, G. Rowicka, M. Strucińska, A. Riahi // Roczniki Państwowego Zakładu Higieny. –2014. – Vol. 65, № 4. – P. 325-330.
67. Association between obesity, metabolic risks and serum osteocalcin level in postmenopausal women [Теxt] / S. W. Lee, H. H. Jo, M. R. Kim [et al.] // Gynecological Endocrinology. – 2012. – Vol. 28, № 6. – P.472-477.
68. [Association between serum osteocalcin, adiposity and metabolic risk in obese children and adolescents](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24186590) [Теxt] / B. Garanty-Bogacka, M. Syrenicz, M. Rać [et al.] // Endokrynologia Polska.– 2013. –Vol. 64, № 5. – P. 346-352.
69. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in Chinese women [Теxt] / Y. Li, B. Xi, K. Li, C. Wang // Molecular Biology Reports.– 2012. –Vol. 39, № 5. – P. 5709-5717.
70. Associations between abdominal fat and body mass index on vitamin D status in a group of Spanish schoolchildren [Теxt] / E. Rodríguez-Rodríguez, B. Navia-Lombán, A. M. López-Sobaler, R. M. Ortega // European Journal of Clinical Nutrition.–2010. – Vol. 64, № 5. – P. 461-467.
71. Associations between vitamin D status in infants and blood lipids, body mass index and waist circumference [Теxt] / K. [Arnberg](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Arnberg%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21418102), M. [Østergård](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%C3%98sterg%C3%A5rd%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21418102), A. L. [Madsen [et al.] //](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Madsen%20AL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21418102) Acta Paediatrіса.– 2011. – Vol. 100, № 9. – P. 1244-1248.
72. Association of VDR-gene variants with factors related to the metabolic syndrome, type 2 diabetes and vitamin D deficiency [Теxt] / N.M. Al - Daghri, O.S. Al-Attas, K.M. Alkharfy [et al.] // Gene. – 2014. – Vol. 542, № 2. – P.129-133.
73. Association of vitamin D insufficiency with adiposity and metabolic disorders in Brazilian adolescents [Теxt] / R. M. Oliveira, J. F. Novaes, L.M. Azeredo [et al.] // Public Health Nutrition.–2014. – Vol. 17, № 4. – P. 787-794.
74. Association of vitamin D concentrations with adiposity indices among preadolescent children in Korea [Теxt] / H. A. Lee, Y. J. Kim, H. Lee [et al.] // Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. – 2013. –Vol.26, № 9-10. – P. 849-854.
75. Association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with risk of osteoporosis: a meta-analysis of 41 studies [Теxt] / G. Qin, Z.Dong, P. Zeng [et al.] // Molecular Biology Reports.–2013. –Vol. 40, № 1. – P. 497-506.
76. Association of vitamin D-related gene polymorphisms with manifestation of vitamin D deficiency in children [Теxt] / S. Kitanaka, T. Isojima, M. Takaki [et al.] // Endocrine Journal. – 2012. –Vol. 59, № 11. –P. 1007-1014.
77. Audran M. Analyse critique du déficit en vitamine D [Теxt] / M. Audran, K. Briot // Revue du rhumatisme. – 2010. – № 77. – P. 139–143.
78. A 12-week double-blind randomized clinical trial of vitamin D₃ supplementation on body fat mass in healthy overweight and obese women [Теxt] / A. Salehpour, F. Hosseinpanah, F. Shidfar [et al.] // Nutrition Journal.– 2012. – Vol.11, № 78. – P.1-8.
79. Balk S. J. Council on environmental health; section on dermatology. Ultraviolet radiation: a hazard to children and adolescents [Теxt] / S. J. Balk // Pediatrics. – 2011. – Vol. 127, № 3. – P. 791-817.
80. Basit S. Vitamin D in health and disease: a literature review [Теxt] / S. Basit // British Journal of Biomedical Science. –2013. –Vol.70, № 4. –P. 161-172.
81. Belorusova A.Y. Modulators of vitamin d nuclear receptor: recent advances from structural studies [Теxt] / A.Y. Belorusova, N. Rochel // Current Topics in Medicinal Chemistry. – 2014. – Vol.14, № 21. – P. 2368-2377.
82. Bikle D. D. Vitamin D and bone [Теxt] / D. D. Bikle // Current Osteoporosis Reports.– 2012. –Vol.10, № 2. – P. 151-159.
83. Bischoff-Ferrari H. Vitamin D - from essentiality to functionality [Теxt] / H. Bischoff-Ferrari // International Journal for Vitamin and Nutrition Research. – 2012. – Vol. 82, № 5. – P. 321-326.
84. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25 - hydroxyvitamin D in 675 patients [Теxt] / M. Priemel, C. von Domarus, T.O. Klatte [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research.– 2010. –Vol. 25, № 2. – P.305-312.
85. Bone regulates glucose metabolism as an endocrine organ through osteocalcin [Electronic source] / J. Shao, Z. Wang, T. Yang [et al.] // International Journal of Endocrinology. – 2015. – Retrieved from URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4383405/.
86. Bone-specific insulin resistance disrupts whole-body glucose homeostasis via decreased osteocalcin activation [Теxt] / J. Wei, M. Ferron, C. J. Clarke [et al.] // The Journal Clinical Investigation. – 2014. – Vol.124, № 4. – P.1-13.
87. Bui T. Vitamine D et grossesse [Теxt] / T. Bui, S. Christin-Maitre // Annales d'Endocrinologie.–2011. –Vol.72, № 1. – P. 23-28.
88. Buonsanti G. Vitamin D: from antirachitic factor to indicator of the general state of health [Теxt] / G. Buonsanti // Minerva Med. – 2011. – Vol.102, № 4. – P.321-332.
89. Calcium and vitamin D supplementation is associated with decreased abdominal visceral adipose tissue in overweight and obese adults [Теxt] / J. L. Rosenblum, V. M. Castro, C. E. Moore, L. M. Kaplan // The American Journal of Clinical Nutrition. – 2012. –Vol. 95, № 1. –P.101-108.
90. Cao J. J. Effects of obesity on bone metabolism [Теxt] / J. J. Cao // Journal of Orthopaedic Surgery and Research.– 2011. – Vol.6, № 1. – P. 30-37.
91. Carlberg C. Vitamin D receptor signaling mechanisms: integrated actions of a well-defined transcription factor [Теxt] / C. Carlberg, M. J. Campbell // Steroids. – 2013. – Vol.78, № 2. – P.127-136.
92. [Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23393431) [Electronic source] / K. S. Vimaleswaran, D. J. Berry, C. Lu [et al.] // PLoS Med. – 2013. –Retrieved from URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3564800/.
93. Chan I. S. Personalized medicine: progress andpromise [Теxt] / I. S. Chan, G. S. Ginsburg // Annual Review of Genomics and Human Genetics.– 2011. – Vol.12. – P. 217-244.
94. Childhood obesity and the metabolic syndrome in developing countries [Теxt] / N. Gupta, Р. Shah, S. Nayyar, А. Misra // The Indian Journal of Pediatrics.– 2013.–Vol.80, suppl.1. – Р. 28-37.
95. Clarke N. M. Vitamin D deficiency: a paediatric orthopaedic perspective [Теxt] / N. M. Clarke, J. E. Page // Current Opinion in Pediatrics. – 2012. –Vol. 24, № 1. –P. 46-49.
96. Clemens T. L. The osteoblast: an insulin target cell controlling glucose homeostasis [Теxt] / T. L. Clemens, G. Karsenty // Journal of Bone and Mineral Research. – 2011. –Vol. 26, № 4. – P. 677-680.
97. Cobayashi F. 25-hydroxyvitamin D3 levels, Bsm I polymorphism and insulin resistance in brazilian amazonian children [Теxt] / F. Cobayashi, B. H. Lourenço, M. A. Cardoso // International Journal of Molecular Sciences. – 2015. –Vol.16, № 6. – P. 12531-12546.
98. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study [Теxt] / T. J. Wang, F. Zhang, J. B. Ricahrds [et al.] // The Lancet. – 2010. –Vol. 376, № 9736. – P.180-188.
99. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial [Теxt] / A. M. Belenchia, A. K. Tosh, L. S. Hillman, C. A. Peterson // The American Journal of Clinical Nutrition. – 2013. – Vol.97, № 4. – P.774-781.
100. Correlations between genetic variance and adiposity measures, and gene x gene interactions for obesity in postmenopausal Vietnamese women [Теxt] / T. Q. Binh, Y. Nakahori, V. T. Hien [et al.] // Genetics.–2011. – Vol.90, № 1. – P.1 - 9.
101. Correlation between vitamin D receptor genetic polymorphism and 25-hydroxyvitamin D3 in vitamin D deficiency rickets [Electronic source] / Y. G. Gong, Y. N. Li, W. H. Zhang [et al.] // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. –2010. – Retrieved from URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20637153.
102. Cross-sectional and longitudinal relation between serum 25-hydroxyvitamin D and body mass index: the Tromso study [Теxt] / R. Jorde, M. Sneve, N. Emaus [et al.] // European Journal of Nutrition. – 2010. – Vol.49, № 7. –P. 401–407.
103. Dawodu A. Maternal vitamin D status: effect on milk vitamin D content and vitamin D status of breastfeeding infants [Теxt] / A. Dawodu, R.C. Tsang // Advances in Nutrition. – 2012. – Vol.3, № 3. – P.353-361.
104. De Paula F. J. A. Vitamin D and fat in Vitamin D [Теxt] / F.J.A. de Paula, C.J. Rosen // Eds D. Feldman, J. W. Pike, J. S. Adams. –Academic Press. – 2011. – P. 769 – 776.
105. De Ronne N. Recommendations for vitamin D supplementation in infants and young children [Electronic source] / N.de Ronne, J. de Schepper; Société Flamande de Pédiatrie // Journal de Pharmacie de Belgique.– 2013. – Retrieved from URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/24804408/.
106. Determinants of vitamin D status in young children: results from the Belgian arm of the IDEFICS (Identification and Prevention of Dietary - and Lifestyle-Induced Health Effects in Children and Infants) Study [Теxt] / I. Sioen, T. Mouratidou, J. M. Kaufman [et al.]; IDEFICS consortium // Public Health Nutrition. – 2012. – Vol. 15, № 6. – P. 1093-1099.
107. Ebeling P. R. Vitamin D and bone health: Epidemiologic studies [Теxt] / P. R. Ebeling // Bonekey Reports. – 2014. – Vol.3. – P. 1-5.
108. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline [Теxt] / M. F. Holick, N. C.Binkley, H. A. Bischoff-Ferrari [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.– 2011. – Vol.96, № 7. –P. 1911–1930.
109. Factors associated with vitamin D deficiency in European adolescents: the HELENA study [Теxt] / J. Valtueña, M. González-Gross, I. Huybrechts [et al.] // Journal of Nutritional Science and Vitaminology.– 2013. – Vol.59, № 3. – P. 161 - 171.
110. Feng L. Relationship of serum 25-hydroxyvitamin D with obesity and inflammatory cytokines in children [Electronic source] / L. Feng, J.R. Li, F. Yang // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2013. – Retrieved from URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24131841.
111. Fernández-Real J. M. Osteocalcin: a new link between bone and energy metabolism [Теxt] / J. M. Fernández-Real, W. Ricart // Current Opinionin Clinical Nutritionand Metabolic Care. – 2011. –Vol.14, № 4. – P. 360-366.
112. Ferron M. Regulation of energy metabolism by the skeleton: osteocalcin and beyond [Теxt] / M. Ferron, J. Lacombe //Archives of Biochemistry and Biophysics. – 2014. –№ 561. –P. 137-146.
113. Fietta P. Focus on adipokines [Теxt] / P. Fietta, G. Delsante // Theoretical Biology Forum. – 2013. – Vol. 106, № 1-2. – P. 103-129.
114. First 25-hydroxyvitamin D assay for general chemistry analyzers [Теxt] / F. B. Saida, X. Chen, K. Tran [et al.] // Expert Review of Molecular Diagnostics.– 2015. –Vol. 15, № 3. – P.313-323.
115. Fraser W. D. Vitamin D assays: past and present debates, difficulties, and developments [Теxt] / W. D. Fraser, A. M. Milan // Calcified Tissue International. – 2013. – Vol.92, № 2. – P.118-127.
116. Gao D. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits the cytokine-induced secretion of MCP-1 and reduces monocyte recruitment by human preadipocytes [Теxt] / D. Gao, P. Trayhurn, C. Bing // International Journal of Obesity.– 2013. –Vol.37, № 3. –P. 357–365.
117. Genetic evidence points to an osteocalcin-independent influence of osteoblasts on energy metabolism [Теxt] / Y. Yoshikawa, A. Kode, L. Xu [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research.– 2011. –Vol.26, № 9. – P. 2012-2025.
118. Ghergherechi R. Comparison of vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in obese and non-obese children and adolescents [Теxt] / R. Ghergherechi, N. Hazhir, A. Tabrizi // Pakistan Journal of Biological Sciences.– 2012. – Vol.15, № 3. – P. 147-151.
119. Gonciulea A. The dynamic skeleton [Теxt] / A. Gonciulea, S.J. de Beur // Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. – 2015. –Vol.16, № 2. – P. 79-91.
120. Heaney R. P. Why the IOM recommendations for vitamin D aredeficient [Теxt] / P. R. Heaney, M. F. Holick // Journal of Bone and Mineral Research. –2011. –Vol. 26, № 3. – P. 455-457.
121. High prevalence of vitamin D deficiency among children aged 1 month to 16 years in Hangzhou, China [Electronic source] / Z. Zhu, J. Zhan, J. Shao [et al.] BMC Public Health. – 2012. – Retrieved from URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3312872/.
122. High prevalence of vitamin D insufficiency and its association with BMI-for-age among primary school children in Kuala Lumpur, Malaysia [Теxt] / G. L. Khor, W. S. Chee, Z. M. Shariff [et al.] // BMC Public Health. – 2011. – Vol.11, № 95. – P.1-8.
123. Hinoi E. Pivotal role of skeletal tissues in the regulation mechanisms for physiological functions mediated by multiple organ networks [Теxt] / E. Hinoi // Yakugaku Zasshi. – 2012. –Vol.132, № 6. – P. 721-715.
124. Högler W. Complications of vitamin D deficiency from the foetus to the infant: One cause, one prevention, but who's responsibility? [Теxt] / W. Högler // Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2015. –Vol. 29, № 3. –P. 385-398.
125. [Holick M. F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Holick%20MF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20795941). Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives [Теxt] / M. F.Holick // Current Drug Targets[.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20795941) – 2011. –Vol. 12, № 1. – P. 4-18.
126. Holick M. F. The D-lightful vitamin D for child health [Теxt] / M.F. Holick // Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.– 2012. –Vol. 36, suppl.1. – P. 9-19.
127. Hossein-nezhad A. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial [Electronic source] / A. Hossein-nezhad, A. Spira, M. F. Holick // PLoS One. – 2013. – Retrieved from URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3604145/.
128. Hypovitaminosis D and adipose tissue - cause and effect relationships in obesity [Теxt] / M. Pelczyńska, Т. Grzelak, М. Walczak, К. Czyżewska // Annals of Agricultural and Environmental Medicine.– 2016.–Vol. 23, № 3. –P. 403-409.
129. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation [Electronic source] / M. L. Mulligan, S. K. Felton, A. E. Riek, C. Bernal-Mizrachi // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2010. – Retrieved from URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3540805/.
130. [Incidence and characteristics ofvitamin D deficiency rickets in New Zealand children: a New Zealand Paediatric Surveillance Unit study [Теxt] / B. J. Wheeler, N. P. Dickson, L. A. Houghton [et al.] //](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26122859) Australian and New Zealand Journal of Public Health. – 2015.–Vol.39, № 4. – P. 380-383.
131. Increasing incidence of nutritional rickets: a population-based study in Olmsted County, Minnesota [Теxt] / T. D. Thacher, P. R. Fischer, P. J. Tebben [et al.]// Mayo Clinic Proceedings.– 2013. –Vol.88, № 2. –P.176-183.
132. Is circulating osteocalcin related to adipokines and overweight/obesity in children and adolescents? [Теxt] / G. M. Flemming, S. Petzold, C. Meigen [et al.] // Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. – 2012. –Vol. 120, № 7. – P. 383-387.
133. Is the association between vitamin d and cardiovascular disease risk confounded by obesity? [Electronic source] / C. P. Baker, B. Kulkarni, K. V. Radhakrishna [et al.] // PLoS One. – 2015. – Retrieved from URL: http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0129468.
134. Is the serum vitamin D-parathyroid hormone relationship influenced by obesity in children? [Теxt] / Z. Amini, S.Bryant, C.Smith [et al.] // Hormone Research in Paediatrics. – 2013. –Vol. 80, № 4. – P. 252-256.
135. Jehan F., Voloc A.Actions classiques de la vitamine D: apport de la génétique humaine et de modeles de souris genetiquement modifies [Теxt] / F. Jehan, A. Voloc // Biologie Aujourd'hui. – 2014. –Vol.208, № 1. – P. 45-53.
136. Jones G. Metabolism and biomarkers of vitamin D [Теxt] / G. Jones // Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. – 2012. – Vol 72, suppl. 243. – P. 7-13.
137. [Jorde R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Jorde%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21640757),[Grimnes G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Grimnes%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21640757).Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids [Теxt] / R. [Jorde](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Jorde%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21640757), G. [Grimnes](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Grimnes%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21640757) // Progress in Lipid Research. –2011. – Vol.50, № 4. – P. 303-312.
138. Karnik S. Childhood obesity: a global public health crisis [Теxt] / S. Karnik, А. Kanekar // International Journal of Preventive Medicine. – 2012. – Vol.3, № 1. – Р.1-7.
139. Kaushal M. Vitamin D in pregnancy: A metabolic outlook [Теxt] / M. Kaushal, N. Magon // Indian JournalofEndocrinology and Metabolism. – 2013. –Vol.17, № 1. – P.76-82.
140. Kelishadi R. Association between vitamin D status and lipid profile in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis [Теxt] / R. Kelishadi, Z. Farajzadegan, M. Bahreynian // International Journal of Food Sciences and Nutrition. – 2014. –Vol.65, № 4. – P. 404-410.
141. Kim S. Y. The pleiomorphic actions of vitamin D and its importance for children [Теxt] / S. Y. Kim //Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism. – 2013. –Vol.18, № 2. – P. 45-54.
142. Kini U. Physiology of Bone Formation, Remodeling, and Metabolism. In:Fogelman I, Gnanasegaran G, Wall H (ed) Radionuclide and hybrid bone imaging [Electronic source] / U. Kini, B. N. Nandeesh // Springer. – 2012. – P. 29–57.– Retrieved from URL: file:///C:/Users/%D0%94%D0%BE%D0%BC/Downloads/ 9783642023996-c1.pdf.
143. Kitanaka S. Updates on rickets and osteomalacia: vitamin D dependency [Теxt] / S. Kitanaka // Clinical Calcium. – 2013. –Vol.23, № 10. –P. 1437-1443.
144. Lecka-Czernik B. Skeletal integration of energy homeostasis: translational implications [Теxt] / B. Lecka-Czernik, C. J. Rosen //Bone. – 2016. –Vol. 82. – P. 35-41.
145. Lowdon J. Rickets: concerns over the worldwide increase [Теxt] / J. Lowdon // The Journal of Family Health Care. – 2011. – Vol. 21, № 2. –P. 25-29.
146. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study [Теxt] / P. Mahon, N. Harvey, S. Crozier [et al.]; SWS Study Group// Journal of Bone and Mineral Research.– 2010. – Vol. 25, № 1. – P.14-19.
147. Low vitamin D concentrations among indigenous Argentinean children living at high altitudes [Теxt] / V. Hirschler, G. Maccallini, C. Molinari, C. Aranda; San Antonio de los Cobres Study Group // Pediatric Diabetes. – 2013. –Vol. 14, № 3. – P. 203-210.
148. Low vitamin D status among obese adolescents: prevalence and response to treatment [Теxt] / Z. Harel, P. Flanagan, M. Forcier, D. Harel // Journal of Adolescent Health. – 2011. –Vol.48, № 5. –P. 448-452.
149. Management of nutritional rickets in Indian children: a randomized controlled trial [Теxt] / V. Aggarwal, A. Seth, R. K. Marwaha [et al.] // Journal of Tropical Pediatrics. – 2013. – Vol. 59, № 2. – P. 127-133.
150. Mao S. Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of rickets among Asians: a meta-analysis [Теxt] / S. Mao, S. Huang // Archives of Disease in Childhood. – 2014. –Vol. 99, № 3. – P.232-238.
151. Maternal-fetal-infant dynamics of the C3-epimer of 25-hydroxyvitamin D [Теxt] / D. Bailey, N. Perumal, M. Yazdanpanah [et al.] // Clinical Biochemistry. – 2014. – Vol. 47, № 9. – P. 816-822.
152. Maternal serum and breast milk vitamin D levels: findings from the Universiti Sains Malaysia Pregnancy Cohort Study [Electronic source] / H. J. Jan Mohamed, A. Rowan, B. Fong, S. L. Loy// PLoS One. – 2014.– Retrieved from URL: http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0100705.
153. Maternal vitamin D status and infant outcomes in rural Vietnam: a prospective cohort study [Electronic source] / S. Hanieh, T. T. Ha, J. A. Simpson [et al.] // PLoS One. – 2014. – Retrieved from URL: http://journals.plos.org/plosone /article?id=10.1371/journal.pone.0099005.
154. Maternal vitamin D status determines bone variables in the newborn [Теxt] / H. T. Viljakainen, E. Saarnio, T. Hytinantti [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2010. – Vol. 95, № 4. – P. 1749-1757.
155. Mechanistic roles for calcium and vitamin D in the regulation of body weight [Теxt] / [M. J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Soares%20MJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22385576).Soares, L. L.[Murhadi](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Murhadi%20LL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22385576), [A. V](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kurpad%20AV%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22385576). Kurpad // Obesity Reviews[.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22385576) – 2012. –Vol. 13, № 7. – P. 592-605.
156. Mughal M. Z. Rickets [Теxt] / M. Z. Mughal // Current Osteoporosis Reports. – 2011. – Vol. 9, № 4 – P. 291-299.
157. Morris H. A. Vitamin D activities for health outcomes [Теxt] / H.A. Morris // Annals of Laboratory Medicine. – 2014. – Vol. 34, № 3. – P.181-186.
158. Neve A. Osteocalcin: skeletal and extra-skeletal effects [Теxt] / A. Neve, A. Corrado, F. P. Cantatore // Journal of Cellular Physiology. –2013. – Vol. 228, № 6. – P. 1149-1153.
159. Obesity and cardiovascular diseases in a high-risk population: evidence-based approach to CHD risk reduction [Теxt] / J. Kwagyan, T. M. Retta, М. Ketete [et al.] // Ethnicity & Disease. – 2015. – Vol. 25, № 2. – Р. 208-213.
160. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis [Теxt] / M. Pereira-Santos, P. R. Costa, A. M. Assis [et al.] // Obesity Reviews. – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 341-349.
161. Obesity is a risk factor for fracture in children but is protective against fracture in adults: a paradox [Теxt] / P. Dimitri, N. Bishop, J. S. Walsh, R. Eastell // Bone. – 2012. – Vol. 50, № 2. – P.457-466.
162. Okazaki R. Updates on rickets and osteomalacia: vitamin D deficiency : its pathophysiology and treatment [Теxt] / R. Okazaki //Clinical Calcium. – 2013. –Vol. 23, № 10. – P.1483-1489.
163. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine [Теxt] / R. Bouillon, N.M. Van Schoor, E. Gielen [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. –2013. –Vol. 98, № 8. –P.1283-1304.
164. Osteocalcin, energy and glucose metabolism [Теxt] / L. C. Zanatta, C. L. Boguszewski, V. Z. Borba, C. A. Kulak // Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.–2014. – Vol. 58, № 5. – P. 444-451.
165. Osteoporosis and obesity: Role of Wnt pathway in human and murine models [Теxt] / G. Colaianni, G. Brunetti , M. F. Faienza // World Journal of Orthopedics. – 2014. – Vol.5, № 3. – P. 242-246.
166. Ozkan B. Nutritional rickets [Теxt] / B. Ozkan // Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology. – 2010. – Vol. 2, № 4. – P. 137-143.
167. Paterson C. R. Congenital rickets due to vitamin D deficiency in the mothers [Теxt] / C. R. Paterson, D. Ayoub // Clinical Nutrition.– 2014. –Vol.34, № 5. – P. 793-798.
168. Pediatric obesity and vitamin D deficiency: a proteomic approach identifies multimeric adiponectin as a key link between these conditions [Electronic source] / G.E. Walker, R. Ricotti, M. Roccio [et al.] // PLoS One. – 2014. –Retrieved from URL: http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone. 0083685.
169. Pettifor J. M. Calcium and vitamin d metabolism in children in developing countries [Теxt] / J. M. Pettifor // Annals of Nutrition and Metabolism. – 2014. –Vol. 64, suppl 2. – P.15-22.
170. Pettifor J. M. Nutritional rickets: pathogenesis and prevention [Теxt] / J. M. Pettifor // Pediatric Endocrinology Reviews. – 2013. –Vol.10, suppl. 2. – P. 347-353.
171. Pike J. W. Genome-wide principles of gene regulation by the vitamin D receptor and its activating ligand [Теxt] / J. W. Pike // Molecular and Cellular Endocrinology. – 2011. – Vol. 347, № 1-2. – P. 3–10.
172. Pollock N. K. Childhood obesity, bone development, and cardiometabolic risk factors [Теxt] / N. K. Pollock // Molecular and Cellular Endocrinology. – 2015. –Vol. 410. – P. 52-63.
173. Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D [Теxt] / M. J. Gómez de Tejada Romero, M. Sosa Henríquez, J. Del Pino Montes [et al.] // Revistrade Osteoporosisy Metabolismo Mineral. – 2011–Vol.3, № 1. – P.53-64.
174. Possible health implications and low vitamin D status during childhood and adolescence: An updated mini review [Electronic source] / D. Papandreou, P. Malindretos, Z. Karabouta, I. Rousso // International Journal of Endocrinology. – 2010. – Retrieved from URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov /pmc/articles/ PMC2778445/.
175. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits inCentral Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitaminD deficiency [Теxt] / P. Płudowski, E. Karczmarewicz, M. Bayer [et al.] // Endokrynologia Polska. – 2013. – Vol. 64, № 3. – Р. 238−246.
176. Prentice A. Nutritional rickets around the world [Теxt] / A. Prentice // The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.– 2013. – Vol. 136, № 1. – P. 201-206.
177. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004 [Теxt] / J. Kumar, P. Muntner, F.J. Kaskel [et al.]// Pediatrics. – 2009. – Vol. 124, № 3. – P. 362–370.
178. Prospective association of 25(OH)D with metabolic syndrome [Теxt] / S. Kayaniyil, S. B. Harris, R. Retnakaran [et al.] // Clinical Endocrinology.– 2014. – Vol. 80, № 4. – P.502-507.
179. Recent trends and clinical features of childhood vitamin D deficiency presenting to a children's hospital in Glasgow [Теxt] / S. F. Ahmed, C. Franey, H. McDevitt [et al.] // Archives of Disease in Childhood. – 2011. – Vol. 96, № 7. – P. 694-696.
180. Recommendations of prophylaxis of vitamin D deficiency in Poland (2009) [Теxt] / J. Charzewska, D. Chlebna-Sokół, A. Chybicka // Medycyna Wieku Rozwojowego. – 2010. – Vol.14, № 2. – P. 218-223.
181. Reduced serum total osteocalcin is associated with central obesity in Korean children [Теxt] / G. S. Kim, Y. Jekal, H. S. Kim [et al.] // Obesity Research & Clinical Practice. – 2014. – Vol. 8, № 3. – P. 201-298.
182. Reinehr T. A new link between skeleton, obesity and insulin resistance: relationships between osteocalcin, leptin and insulin resistance in obese children before and after weight loss [Теxt] / T. Reinehr, C.L. Roth // International Journal of Obesity. – 2010. –Vol. 34, № 5. – P.852-858.
183. Relation between serum osteocalcin levels and body composition in obese children [Теxt] / J.W. Wang, Q.Y. Tang, H.J. Ruan [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.–2014. – Vol58, № 6. – P.729-732.
184. [Relationship between polymorphisms in vitamin D metabolism-related genes and the risk of ricketsin Han Chinese children [Electronic source] / Y. Zhang, S. Yang, Y. Liu, L. Ren //](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24073854) BMC Medical Genetics. – 2013. – Retrieved from URL: https://bmcmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2350-14-101.
185. Relationship between 25-Hydroxy Vitamin-D and Obesity in 2-7 years old Children Referred to a Paediatric Hospital in Iran [Теxt] / S. Mohammadian, R. Mortezazadeh, H. Zaeri, M. A. Vakili // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2014. – Vol. 8, № 9. – P.6-8.
186. Relationships between osteocalcin, glucose metabolism, and adiponectin in obesechildren: Is there crosstalk between bone tissue and glucose metabolism? [Теxt] / N. Abseyi, Z. Şıklar, M. Berberoğlu [et al.] // Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology. – 2012. –Vol. 4, № 4. – P. 182-188.
187. Restricted adipogenesis in hypertrophic obesity: the role of WISP2, WNT, and BMP4 [Теxt] / B. Gustafson, A. Hammarstedt, S. Hedjazifar, U. Smith // Diabetes. – 2013. – Vol. 62, №9. – P. 2997-3004.
188. Rickets in the Middle East: role of environment and genetic predisposition [Теxt] / G. I. Baroncelli, A. Bereket, M. El Kholy [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2008. – Vol. 93, №5. – P. 1743-1750.
189. Riddle R.C. Insulin, osteoblasts, and energy metabolism: why bone counts calories [Теxt] / R. C. Riddle, T. L. Clemens // [Journal of Clinical Investigation](https://www.google.com.ua/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwi0kLjgoovSAhWDjiwKHdAFAZIQFggrMAM&url=https%3A%2F%2Fen.wikipedia.org%2Fwiki%2FJournal_of_Clinical_Investigation&usg=AFQjCNEn00pDWp-RtgOrzxlOGhbZbXykFQ&sig2=K8cU9ZpnsM2Ifp3NH4NbAw&bvm=bv.146786187,d.bGg). – 2014. – Vol. 124, № 4. – P.1465-1467.
190. Risk factors for variation in 25-hydroxyvitamin D3 and D 2 concentrations and vitamin D deficiency in children [Теxt] / A. M. Tolppanen, A. Fraser, W. D. Fraser, D. A. Lawlor // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2012. –Vol. 97, № 4. – P. 1202–1210.
191. Ritu G. Fortification of foods with vitamin D in India [Теxt] / G. Ritu, A. Gupta // Nutrients. – 2014. –Vol. 6, № 9. – P. 3601-3623.
192. Role of calcium deficiency in development of nutritional rickets in Indian children: a case control study [Теxt] / V. Aggarwal, A. Seth, S. Aneja [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2012. – Vol. 97, №10. – P. 3461-3466.
193. Rosen C. J. Clinical practice: vitamin D insufficiency [Теxt] / C.J. Rosen // [The New England Journal of Medicine](https://www.google.com.ua/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&sqi=2&ved=0ahUKEwj-oqeDpIvSAhWGECwKHbAtC2UQFggYMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.nejm.org%2F&usg=AFQjCNHrYSeMZeN0mO41BJVMHhzFiMYDkQ&sig2=yssAaX_Pvt4yXowmMse7Aw&bvm=bv.146786187,d.bGg). –2011. – Vol. 364, №3. – P. 248 – 254.
194. [Sahay M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Sahay%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22470851). Rickets – vitamin D deficiency and dependency [Теxt] / M. [Sahay](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Sahay%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22470851), R. [Sahay](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Sahay%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22470851) // Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. – 2012. –Vol.16, №2. – P. 164-176.
195. Saliba W. The relationship between obesity and the increase in serum 25(OH)D levels in response to vitamin D supplementation [Теxt] / W. Saliba, O. Barnett-Griness, G. Rennert // Osteoporosis International. – 2013. –Vol. 24, № 4. – P. 1447-1454.
196. Saneei P. Serum 25-hydroxy vitamin D levels in relation to body mass index: a systematic review and meta-analysis [Теxt] / P. Saneei, A. Salehi-Abargouei, A. Esmaillzadeh // [Obesity Reviews](https://www.google.com.ua/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwiL2cnvpIvSAhVHBiwKHdRoA30QFggbMAA&url=http%3A%2F%2Fonlinelibrary.wiley.com%2Fjournal%2F10.1111%2F(ISSN)1467-789X&usg=AFQjCNFf-fYe2SvwXphB4H07Ep_XRtKVjA&sig2=rNY3QLCK9bgTKbr08U46XA&bvm=bv.146786187,d.bGg). –2 013. –Vol.14, №5. – P.393-404.
197. Schuster I. Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system [Теxt] / I. Schuster // [Biochimica et Biophysica Acta](https://www.google.com.ua/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwi3wrGepYvSAhUCFSwKHaZtDZEQFggbMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.sciencedirect.com%2Fscience%2Fjournal%2F13881981&usg=AFQjCNE1CFuB5B2OGWJm-DCj_2VBLKWgqA&sig2=EMwjtzuRqMlQrblQSXdNvA&bvm=bv.146786187,d.bGg). – 2011. –Vol. 1814, № 1. – P. 186-199.
198. Schwetz V. The endocrine role of the skeleton: background and clinical evidence [Теxt] // V. Schwetz, T. Pieber, B. Obermayer-Pietsch // European Journal of Endocrinology. – 2012. – Vol. 166, №6. – P. 959-967.
199. Serum 25-hydroxyvitamin d concentration, life factors and obesity in Mexican children [Теxt] / L. Elizondo-Montemayor, P. A. Ugalde-Casas, M. Serrano-González [et al.] // Obesity (Silver Spring). – 2010. – Vol.18, № 9. – P. 1805-1811.
200. Serum 25-hydroxyvitamin D, transitions between frailty states, and mortality in older adults: the Invecchiare in Chianti Study [Теxt] / M. Shardell, C. d'Adamo, D.E. Alley [et al.] // Journal of the American Geriatrics Society. –2012. –Vol. 60, № 2. – P. 256-264.
201. Severe vitamin D deficiency in children from Punta Arenas, Chile: Influence of nutritional status on the response to supplementation [Теxt] / K. Brinkmann, C. Le Roy, G. Iñiguez, A. Borzutzky // Revista Chilena de Pediatría. – 2015. – Vol.86, № 3. – P.182-188.
202. Shakur Y.A. Examining the effects of increased vitamin Dfortification on dietary inadequacy in Canada [Теxt] / Y. A. Shakur, W. Lou, M. R. L'Abbe // Canadian Journal of Public Health. – 2014. – Vol.105, № 2. – P.127-132.
203. Shin Y.H. Vitamin D status andchildhood health [Теxt] / Y. H. Shin, H. J. Shin, Y. J. Lee // Korean Journal of Pediatrics. – 2013. –Vol. 56, № 10. – P. 417– 423.
204. Shore R. M. Rickets: Part I [Теxt] / R. M. Shore, R. W. Chesney // Pediatric Radiology.– 2013. – Vol. 43, № 2. – P. 140-151.
205. Song Q., Sergeev I. N. Calcium and vitamin D in obesity [Теxt] / Q. Song, I. N. Sergeev // Nutrition Research Reviews. – 2012. – Vol. 25, № 1. – P. 130-141.
206. Souberbielle J. C. Métabolisme et effets de la vitamine D, définition du déficit en vitamine D [Теxt] / J. C. Souberbiellen // Biologie Aujourd'hui. – 2014. – Vol. 208, № 1. – P. 55-68.
207. Stöcklin E. Vitamin D, an essential nutrient with versatile functions in nearly all organs [Теxt] / E. Stöcklin, M. Eggersdorfer // International Journal for Vitamin and Nutrition Research. – 2013. –Vol. 83, № 2. – P. 92-100.
208. Sun exposure and vitamin D supplementation in relation to vitamin D status of breastfeeding mothers and infants in the global exploration of human milk study [Теxt] / A. Dawodu, B. Davidson, J.G. Woo [et al.] // Nutrients. – 2015. – Vol. 7, № 2. – P.1081-1093.
209. Szabó A. Skeletal and extra-skeletal consequences of vitamin D deficiency [Теxt] / A.Szabó // Orvosi Hetilap.– 2011. – Vol. 152, № 33. – P. 1312 - 1319.
210. Thacher T.D. Vitamin D insufficiency [Теxt] / T. D. Thacher, B. L. Clarke // Mayo Clinic Proceedings. – 2011. – Vol. 86, № 1. – P. 50-60.
211. Thandrayen K. Maternal vitamin D status: implications for the development of infantile nutritional rickets [Теxt] / K. Thandrayen, J. M. Pettifor // Rheumatic Disease Clinics ofNorth America. – 2012. – Vol. 38, № 1. – P. 61-79.
212. The effect of maternal vitamin D concentration on fetal bone [Теxt] / C. Ioannou, M. K. Javaid, P. Mahon [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.– 2012. – Vol. 97, № 11. – P.2070-2077.
213. The effect of vitamin D receptor BsmI genotype on the response to osteoporosis treatment in postmenopausal women: a pilot study [Теxt] / M. Creatsa, P. Pliatsika, G. Kaparos [et al.] // The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2011. – Vol. 37, № 10. – P. 1415-1422.
214. The importance of body weight for the dose response relationship of oral vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers [Electronic source] / J. P. Ekwaru, J. D. Zwicker, M. F. Holick [et al.] // PLoS One. – 2014. – Retrieved from URL: http://journals.plos.org/plosone/article? id=10.1371/journal.pone.0111265.
215. The importance of dose, frequency and duration of vitamin d supplementation for plasma 25-hydroxyvitamin D [Теxt] / Y. S. Chao, L. Brunel, P. Faris, P. J. Veugelers // Nutrients. – 2013. – Vol. 5, № 10. – P. 4067-4078.
216. [The influence of early exposure to vitamin D for development of diseases later in life](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23714352) [Electronic source] / R. Jacobsen, B. Abrahamsen, M. Bauerek [et al.] // BMC Public Health. – 2013. – Retrieved from URL: https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-13-515.
217. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications [Теxt] / C. P. Earthman, L. M. Beckman, K. Masodkar, S. D. Sibley // International Journal of Obesity.– 2012. – Vol. 36, № 3. – P. 387–396.
218. The local production of 1,25(OH)2D3 promotes osteoblast and osteocyte maturation [Теxt] / A. G. Turner, M. A. Hanrath, H. A. Morris [et al.] // The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. – 2014. – Vol.144. –P. 114-118.
219. The nuclear vitamin D receptor controls the expression of genes encoding factors which feed the “fountain of youth” to mediate healthful aging [Теxt] / M. R. Haussler,C. A. Haussler, G. K. Whitfield [et al.] // The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. – 2010. – Vol. 121, № 1–2. – P. 88 - 97.
220. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement [Теxt] / C. J. Rosen, J. S. Adams, D. D. Bikle [et al.] // Endocrine Reviews. – 2012.– Vol. 33, № 3. – P. 456-492.
221. The role of CYP11A1 in the production of vitamin D metabolites and their role in the regulation of epidermal functions [Теxt] / A. T. Slominski, T. K. Kim, W. Li [et al.] // The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. – 2014 – Vol.144. – P. 28-39.
222. The serum 25-hydroxyvitamin D response to vitamin D supplementation is related to genetic factors, BMI, and baseline levels [Теxt] / A. Didriksen, G. Grimnes, M. S. Hutchinson [et al.] // European Journal of Endocrinology. – 2013. – Vol. 169, № 5. – P.559-567.
223. The vitamin D dose response in obesity [Теxt] / R. Dhaliwal, M. Mikhail, M. Feuerman, J. F. Aloia // Endocrine Practice. – 2014. –Vol. 20, №12. – P. 1258-1264.
224. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know [Теxt] / A.C. Ross, J.E. Manson, S.A. Abrams [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2011. –Vol.96, № 1. – P.53-58.
225. Thiele D. K. Maternal vitamin D supplementation to meetthe needs of the breastfed infant: a systematic review [Теxt] // D. K Thiele, J. L. Senti, C. M. Anderson // The Journal of Human Lactation. – 2013. – Vol.29, № 2. – P. 163–170.
226. Tsiaras W. G. Factors influencing vitamin D status [Теxt] / W. G. Tsiaras, M. A. Weinstock // Acta Dermato-Venereologica.– 2011. – Vol. 91, № 2. – P. 115-124.
227. Turer C. B. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children [Теxt] / C. B. Turer, H. Lin, G. Flores // Pediatrics. – 2013. –Vol.131, № 1. – P. 152-161.
228. Unuvar T. Nutritional rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescents [Теxt] / T. Unuvar, A. Buyukgebiz // Pediatric Endocrinology Reviews. – 2010.– Vol. 7, № 3. – P. 283-291.
229. Uush T. Prevalence of classic signs and symptoms of rickets and vitamin D deficiency in Mongolian children and women [Теxt] / T. Uush // The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. – 2013. – Vol. 136. – P. 207-210.
230. Van den Ouweland J. M. Overestimation of 25-hydroxyvitamin D3 by increased ionisation efficiency of 3-epi-25-hydroxyvitamin D3 in LC-MS/MS methods not separating both metabolites as determined by an LC-MS/MS method for separate quantification of 25-hydroxyvitamin D3, 3-epi-25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D2 in human serum [Теxt] / J. M. van den Ouweland, A. M. Beijers, H. van Daal // Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences. – 2014. – Vol. 967. – P.195-202.
231. Vanlint S. Vitamin D and obesity [Теxt] / S. Vanlint // Nutrients. – 2013. – Vol.5, № 3. – P. 949-956.
232. VDR TaqI is associated with obesity in the Greek population [Теxt] / Y. Vasilopoulos, T. Sarafidou, K. Kotsa [et al.]// Gene. – 2013. – Vol. 512, № 2. – P. 237-239.
233. Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75nmol/L (30ng/ml) [Теxt] / R. Vieth // Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2011. – Vol. 25, № 4. – P. 681-691.
234. Vinh quốc Lương K. The beneficial role of vitamin D in obesity: possible genetic and cell signaling mechanisms [Теxt] / K. Vinh quốc Lương, L.T. Nguyễn // Nutrition Journal. – 2013. – Vol. 12, № 89. – P.1-12.
235. Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health [Теxt] / I. Bendik, A. Friedel, F. F. Roos [et al.]// Frontiers in Physiology. – 2014. – Vol. 5, № 248. – P. 1-14.
236. Vitamin D and adipose tissue-more than storage [Electronic source] / S. J. Mutt, E. Hyppönen, J. Saarnio [et al.] // Frontiers in Physiology – 2014.–Retrieved from URL:http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2014. 00228/full.
237. Vitamin D and health in pregnancy, infants, children and adolescents in Australia and New Zealand: a position statement [Теxt] / G. A. Paxton, G. R. Teale, C. A. Nowson [et al.]; Australian and New Zealand Bone and Mineral Society; Osteoporosis Australia // The Medical Journal of Australia. – 2013. – Vol. 198, № 3. –P. 142-143.
238. Vitamin d and its relationship with obesity and muscle [Electronic source] / C. Cipriani, J. Pepe, S. Piemonte [et al.] // International Journal of Endocrinology. – 2014. – Retrieved from URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/ articles/PMC4138782/.
239. Vitamin d deficiency and insufficiency in obese children and adolescents and its relationship with insulin resistance [Electronic source] / E. Torun, E. Gönüllü, I.T. Ozgen [et al.]// International Journal of Endocrinology. – 2013. – Retrieved from URL: https://www.hindawi.com/journals/ije/2013/631845/.
240. Vitamin D deficiency and anthropometric indicators of adiposity in school-age children: a prospective study [Теxt] / D. Gilbert-Diamond, A. Baylin, M. Mora-Plazas [et al.] // The American Journal of Clinical Nutrition. – 2010. – Vol. 92. – P.1446–1451.
241. Vitamin D deficiency and insulin resistance in obese African-American adolescents [Теxt] / G. Nunlee-Bland, K. Gambhir, C. Abrams [et al.] // Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. – 2011. – Vol.24. – P. 29–33.
242. Vitamin D deficiency in childhood obesity is associated with high levels of circulating inflammatory mediators, and low insulin sensitivity [Теxt] / M. Reyman, A. A. Verrijn Stuart, M. van Summeren [et al.] // International Journal of Obesity.–2014. – Vol. 38, № 1. – P.46-52.
243. Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants [Теxt] / B. R. Santos, L. P. Mascarenhas, F. Satler // BMC Pediatrics. – 2012. – Vol.12, № 62. – P.1-7.
244. Vitamin D deficiency in Korean children: prevalence, risk factors, and the relationship with parathyroid hormone levels [Теxt] / I. H. Chung, H. J. Kim, S. Chung, E. G. Yoo // The Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism. –2014. – Vol. 19, № 2. – P. 86-90.
245. Vitamin D deficiency in obese children and its relationship to glucose homeostasis [Теxt] / M. L. Olson, N. M. Maalouf, J. D. Oden [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2012. – Vol. 97, № 1. – P. 279-285.
246. [Vitamin D deficiency in obese children and its relationship to insulin resistance and adipokines [Electronic source] / C. L. Roth, C. Elfers, M. Kratz, A. N. Hoofnagle](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22254134)v // Journal of Obesity. – 2011.– Retrieved from URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3255292/.
247. Vitamin D deficiency: universal risk factor for multifactorial diseases? [Теxt] / M. H. de Borst, R. A. de Boer, R. P. Stolk [et al.] // Current Drug Targets. –2011. – Vol.12, № 1. – P. 97-106.
248. Vitamin D in the healthy European paediatric population [Теxt] / C. Braegger, C. Campoy, V. Colomb [et al.]; ESPGHAN Committee on Nutrition // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.– 2013. – Vol. 56, № 6. – P. 692-701.
249. Vitamin D levels in a paediatric population of normal weight and obese subjects [Теxt] / S. Bellone, S. Esposito, E. Giglione [et al.] // Journal of Endocrinological Investigation. – 2014. – Vol.37, № 9. – P. 805-809.
250. Vitamin D, osteocalcin, and risk for adiposity as comorbidities in middle school children [Теxt] / C. Boucher-Berry, P. W. Speiser, D. E. Carey [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research. – 2012. – Vol. 27, № 2. – P. 283 - 293.
251. Vitamin D receptor BsmI polymorphism and osteoporosis risk: a meta-analysis from 26 studies [Теxt] / F. Jia, R. F. Sun, Q. H. Li [et al.] // Genetic Testing and Molecular. –2013. – Vol.17, № 1. – P.30-34.
252. Vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mass indices in post-menarchal Indian adolescent girls [Теxt] / N. Sanwalka, A. Khadilkar, S. Chiplonkar // The Journal of Bone and Mineral Metabolism.– 2013. – Vol.31, № 1. – P. 108-115.
253. Vitamin D receptor gene polymorphism and bone mineral density in 0-6-year-old Han children [Теxt] / X. D. Yu, X. M. Shen, M. B. Xue, C.H. Yan // The Journal of Bone and Mineral Metabolism. – 2011. – Vol. 29, № 1. –P. 54-61.
254. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1α,25(OH)₂vitamin D₃: genomic and non-genomic mechanisms [Теxt] / M. R. Haussler, P. W. Jurutka, M. Mizwicki, A. W. Norman // Best Practiceand Research Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2011.– Vol. 25, № 4. – P. 543-559.
255. Vitamin D reduces the inflammatory response and restores glucose uptake in adipocytes [Теxt] /J. Marcotorchino, E. Gouranton, B. Romier [et al.] // Molecular Nutrition and Food Research. – 2012. – Vol.56, № 12 – P.1771–1782.
256. Vitamin D signalling in adipose tissue [Теxt] / C. Ding, D. Gao, J. Wilding [et al.] // British Journal of Nutrition. – 2012. – Vol. 108, № 11. – P. 1915 -1923.
257. Vitamin D status, adiposity, and lipids in black American and Caucasian children [Теxt] / K. Rajakumar, J. de las Heras, T. C. Chen // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.– 2011. – Vol. 96. – P.1560–1567.
258. Vitamin D status and predictors of hypovitaminosis D in Italian children and adolescents: a cross-sectional study [Теxt] / F. Vierucci, M. Del Pistoia, M. Fanos [et al.]// European Journal of Pediatrics. – 2013.– Vol.172, № 12. – P.1607-1617.
259. Vitamin D status in Norwegian children and adolescents with excess body weight [Теxt] / Z. Lagunova, A.C. Porojnicu, F. A. Lindberg [et al.] // Pediatric Diabetes. – 2011. –Vol.12, № 2. – P. 120-126.
260. Vitamin D status of exclusively breastfed 4-month-old infants supplemented during different seasons [Теxt] /O. Halicioglu, S. Sutcuoglu, F. Koc [et al.] // Pediatrics. – 2012. – Vol. 130, № 4. – P. 921-927.
261. La vitamine D : une vitamine toujours d'actualité chez l'enfant et l'adolescent. Mise au point par le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie [Теxt] / M. Vidailhet, T. Mallet, A. Bocquet [et autres]; Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie // Archives de pédiatrie. – 2012. – Vol.19, № 3. – P. 316-328.
262. Vitamin D supplementation, body weight and human serum 25-hydroxyvitamin D response: a systematic review [Теxt] / A. Zittermann, J. B. Ernst, J. F. Gummert, J. Börgermann // European Journal of Nutrition.– 2014. – Vol.53, № 2. – P. 367-374.
263. Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare [Теxt] / U. Gröber, J. Spitz, J. Reichrath [et al.] // Dermatoendocrinol. – 2013. – Vol. 5, № 3. – P. 331-347.
264. Wacker M. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation [Теxt] / M. Wacker, M. F. Holick // Nutrients. – 2013. – Vol.5, № 1. – P. 111-148.
265. Webb A. R. Ultraviolet exposure scenarios: risks of erythema from recommendations on cutaneous vitamin D synthesis [Теxt] / A. R. Webb, O. Engelsen // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2014. – Vol. 810. – P. 406-422.
266. Wei J. An overview of the metabolic functions of osteocalcin [Теxt] / J. Wei, G. Karsenty // Current Osteoporosis Reports. – 2015.– Vol.13, № 3.– Р.180 - 185.
267. Williams R. Prevalence of hypovitaminosis D and its association with comorbidities of childhood obesity [Теxt] / R. Williams, M. Novick, E. Lehman // The Permanente Journal. – 2014. –Vol.18, № 4. –P. 32-39.
268. World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Factsheet № 311. Geneva: World Health Organization [Electronic source]. –2013.–Retrieved from URL:http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/.
269. Wranicz J. Health outcomes of vitamin D. Part I. Characteristics and classic role [Теxt] / J. Wranicz, D. Szostak-Węgierek // Roczniki Państwowego Zakładu Higieny. – 2014. – Vol.65, № 3. – P. 179-184.
270. Yoshizawa T. Bone remodeling and glucose/lipid metabolism [Теxt] / T. Yoshizawa // Clinical Calcium.–2011. – Vol.21, № 5. – P. 709-714.
271. Zhang C. Overview of pediatric bone problems and related osteoporosis [Теxt] / C. Zhang, Z. Liu, G.L. Klein // Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions. – 2012. – Vol. 12, № 3. – P. 174-182.
272. Zhang X. Epigenetics meets endocrinology [Теxt] / X. Zhang, S.M. Ho // The Journal of Immunology. – 2011. – Vol. 186, № 3. – P. 1384-1390.