

На правах рукописи

Блохова Екатерина Эдуардовна

**ВЛИЯНИЕ МИКРОНУТРИТИВНОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ НА
ФОРМИРОВАНИЕ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ
ПРЕПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА С ОЖИРЕНИЕМ**

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Воронеж – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Белых Наталья Анатольевна

Официальные оппоненты:

Безлепкина Ольга Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детской эндокринологии-диабетологии Института высшего дополнительного профессионального образования, профессор кафедры

Болотова Нина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии, профессор кафедры

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

Защита диссертации состоится «05» июня 2023 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.006.01 ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10 и на сайте университета <http://www.vrnngmu.ru/>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Звягин Александр Алексеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертационного исследования

Ожирение – это гетерогенная группа наследственных и приобретенных заболеваний, связанных с избыточным накоплением жировой ткани в организме. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2019) избыточную массу тела (МТ) или ожирение имеют более 40 миллионов детей в возрасте до 5 лет и распространенность данной патологии имеет тенденцию к росту [ВНО, 2019]. Увеличение доли детей с избыточной МТ и ожирением так же отмечается и в Российской Федерации (РФ). В разных регионах эти цифры колеблются от 5,5 до 11,8% [Д.А. Безрукова и др., 2017]. Согласно статистическим данным 2017 г. распространенность ожирения в Рязанской области в 2,5 раза превышает средний показатель по России (1884,2/100 000 против 733,4/100 000) [Росстат Рязань, 2017].

Ожирение в детском возрасте трансформируется в ожирение взрослых и обуславливает рост патологии сердечно-сосудистой, дыхательной, мочеполовой, репродуктивной и других систем, обуславливает прогрессирование хронической патологии.

Адипокины жировой ткани участвуют во множестве функций и могут влиять на различные процессы, включая модуляцию энергии и аппетита, метаболизм липидов и глюкозы, воспаление и т.д. [M. Fasshauer et al., 2015]. Однако не все молекулярные механизмы, лежащие в основе эффектов адипокинов, полностью определены. Поэтому их изучение представляет научный интерес.

Параллельно ожирению, все более актуализируется проблема низкой обеспеченности населения витамином D (25(OH)D, VD). Дети с избыточной массой тела представляют собой особо уязвимую группу по гиповитаминозу D, который, в последние годы, ассоциируют с рисками для здоровья, аналогичными при ожирении [А.А. Шикалева и др., 2022]. Данных о роли дефицита VD как фактора риска возникновения и прогрессирования коморбидной патологии у младших школьников мало. Поэтому изучение данной проблемы представляется интересным, особенно среди детей с ожирением, которые формируют группу риска по развитию хронической патологии.

Степень разработанности темы исследования

Согласно литературным данным достаточно много зарубежных и отечественных работ посвящено ожирению у детей, которое является глобальной проблемой современного здравоохранения.

Гиповитаминоз D среди детского населения регистрируется во многих странах мира, в т.ч. и в Российской Федерации [И.Н. Захарова и др., 2017]. Существуют данные, что низкий уровень VD у лиц с ожирением связан с

аномальным метаболизмом глюкозы и повышением уровня индекса инсулинорезистентности, дислипидемией, нарушением гликемии натощак, низким уровнем адипонектина в плазме, увеличением систолического артериального давления, снижением липопротеинов высокой плотности и более ранним развитием атеросклероза [А. Okbay Güneş et al., 2019]. В противовес этому, несколько опубликованных мета-анализов и систематических обзоров не обнаружили положительного влияния витамина D на течение метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний [J. For et al., 2014].

Большинство исследований, изучающих взаимное влияние друг на друга ожирения и гиповитаминоза D, а также участия VD в коморбидных ожирению заболеваниях, в основном касаются взрослого населения или детей подросткового возраста. Данных о роли дефицита D как фактора риска возникновения и прогрессирования метаболических и кардиоваскулярных расстройств у младших школьников мало. Поэтому изучение данной проблемы представляется интересным, особенно среди детей с ожирением, которые формируют группу риска по развитию хронической патологии.

В последние годы так же активно изучается значение адекватного обеспечения организма микроэлементами при ожирении. В ряде исследований показано, что у лиц с ожирением имеет место нарушение метаболизма железа (Fe), кальция (Ca), магния (Mg), фосфора (P), которые обуславливают дисбаланс метаболизма глюкозы и липидов, однако результаты проведенных исследований имеют противоречивый характер и нуждаются в углубленном изучении.

Таким образом, проведенный анализ доступной медицинской литературы не позволяет сделать окончательный вывод о роли витамина D и других микронутриентов в патогенезе ожирения, а комплекс метаболических путей, связывающих ожирение и микронутриентный статус у детей препубертатного возраста, продолжает оставаться невыясненным. Поэтому изучение возможных взаимосвязей между ними представляет несомненный научный и практический интерес.

Цель исследования

Изучить микронутритивную обеспеченность детей младшего школьного возраста с ожирением и избыточной массой тела, оценить метаболические параметры в зависимости от статуса витамина D для разработки мер профилактики формирования коморбидной патологии.

Задачи исследования

1. Определить частоту встречаемости ожирения и избыточной массы тела у детей препубертатного возраста в городе Рязани и Рязанской области, проанализировать особенности состояния здоровья детей и частоту

формирования коморбидной патологии в зависимости от индекса массы тела (ИМТ).

2. Оценить факторы риска появления избыточной массы тела и ожирения, а также личностные особенности таких детей.

3. Проанализировать обеспеченность организма детей витамином D, а также Ca, P, K, Mg, Fe, особенности кальций-фосфорного, липидного, углеводного обменов в зависимости от ИМТ.

4. Оценить взаимосвязь метаболических нарушений с изменением концентрации резистина в зависимости от ИМТ и обеспеченности витамином D.

5. Разработать меры профилактики формирования коморбидной патологии у детей с ожирением и избыточной массой тела с учетом состояния обеспеченности организма микронутриентами.

Научная новизна

При обследовании детей в городе Рязани и Рязанской области, были получены данные о высокой распространенности ожирения среди детей младшего школьного возраста: 24,4% имели избыточную массу тела, 20,8% - ожирение. Выявлены данные о высокой частоте патологии у детей с ожирением: среднее количество диагнозов, приходящихся на одного человека, у детей с избыточной массой тела и ожирением составило $3,6 \pm 0,1$ против $1,2 \pm 0,05$ у здоровых сверстников. Установлены основные факторы риска развития ожирения и получены данные о пищевых предпочтениях детей. Впервые в Рязанской области при помощи теста Кеттела выявлены психологические особенности личности детей младшего школьного возраста, страдающих ожирением, которые проявлялись необщительностью, замкнутостью и социальной пассивностью. Впервые в Рязанской области получены данные о высокой частоте дефицита витамина D среди детей с избыточной массой тела и ожирением (86,4%), а также выявлена взаимосвязь нарушений кальций-фосфорного, липидного и углеводного обменов с ожирением и недостаточной обеспеченностью организма VD. Впервые в Российской Федерации получены данные о концентрации резистина в сыворотке крови у детей младшего школьного возраста, а также выявлены его взаимосвязи с ожирением и гиповитаминозом D, продемонстрировано влияние уровня резистина на формировании метаболических нарушений, что способствовало формированию коморбидной патологии. Установлена прямая корреляционная зависимость концентрации сывороточного резистина с показателем НОМА-IR, что позволяет использовать данный адипокин в качестве биомаркера формирования ИР у детей с ожирением.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенного обследования были проанализированы основные факторы риска формирования ожирения у детей и разработаны рекомендации по их профилактике. Изучены психологические особенности детей с ожирением, выявлены основные поведенческие факторы, приводящие к социальной дезадаптации, снижению качества жизни, снижению комплаентности и отказа от лечения. Проводился анализ обеспеченности детей микронутриентами и оценка их влияния на формирование коморбидной патологии. В связи с полученными результатами разработаны мероприятия, направленные на уменьшение формирования полипатий. Проводилась оценка роли резистина в формировании метаболических нарушений.

Методология и методы исследования

Методологической основой настоящей диссертационной работы являются правила и принципы доказательной медицины. В основе диссертации – проспективное клиническое исследование, по мере выполнения которого, использовались клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы.

Предмет исследования: 394 ребенка в возрасте от 7 до 11 лет, обследованных на клинических базах ГБУ РО «Городская детская поликлиника №1», ГБУ РО «Городская детская поликлиника №7», ГБУ РО «Ряжская ЦРБ», в период с 2019 по 2021 год. Среди обследованных, согласно критериям ВОЗ и федеральным клиническим рекомендациям, у 82 детей установлен диагноз ожирение, 96 человек имели избыточную массу тела. Группу сравнения составили 216 детей с нормальными весоростовыми показателями. Углубленное обследование 154 детей проводилось на базе ГБУ РО «ОДКБ им.Н.В.Дмитриевой».

Объект исследования: клиничко-anamнестические показатели указанных групп детей, обеспеченность витамином D, железом, показатели минерального, липидного и углеводного обменов.

Из числа включенных в исследование детей, 53 пациента с гиповитаминозом D участвовали в проспективном рандомизированном исследовании, в котором те же параметры оценивались спустя 6 месяцев после коррекции дефицита микронутриентов.

Все стадии исследования не противоречили законодательству РФ. Родителям была предоставлена надлежащая информация об участии в исследовании и получено их информированное согласие.

Теоретической основой диссертационной работы послужили публикации зарубежных и отечественных авторов.

Обработка результатов проводилась с использованием современных методов статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Распространенность избыточной МТ у детей младшего школьного возраста по городу Рязани и Рязанской области составила 24,2%, ожирения – 20,8%. У детей с избыточной массой тела и ожирением в структуре коморбидной патологии преобладали патология желудочно-кишечного тракта и костно-мышечной системы ($p < 0,05$), а среднее количество диагнозов, приходящихся на 1 человека в 3 раза ($p < 0,05$) превышало показатель детей с нормальной массой тела.

2. Избыточная масса родителей, раннее прекращение грудного вскармливания, недостаточная физическая активность, длительное времяпрепровождение у экрана телевизора и компьютера, нерациональное и несбалансированное питание оказали значительное влияние на формирование избыточной массы тела и ожирения у обследуемых детей ($p < 0,05$). Личностные особенности таких детей проявлялись необщительностью, замкнутостью и социальной пассивностью, что оказывало негативное влияние на их социальную адаптацию и алиментарное поведение.

3. Распространенность дефицита витамина D у детей с ожирением составила 86,4% ($p = 0,001$). С увеличением ИМТ отмечалось статистически значимое снижение уровня сывороточного Fe, Ca и P ($p < 0,05$), повышение уровня АЛТ, АСТ, ХС, ТГ, ЛПНП, глюкозы, инсулина, НОМА-IR ($p < 0,05$). Среднее количество диагнозов, приходящихся на одного ребенка, было наиболее высоким в группе детей с ожирением и дефицитом витамина D ($p = 0,000$).

4. Максимально высокие показатели резистина в сыворотке крови отмечались у детей с ожирением ($p = 0,021$). С повышением концентрации резистина значимо увеличивались уровни ХС, ТГ, глюкозы в сыворотке крови ($p < 0,05$) и снижались показатели Ca, P, ЩФ, сывороточного железа ($p < 0,05$), что способствовало формированию коморбидной патологии. Установлена прямая корреляционная зависимость концентрации сывороточного резистина с показателем НОМА-IR, что позволяет использовать данный адипокин в качестве биомаркера формирования ИР у детей с ожирением.

5. Нормализация ИМТ в сочетании с коррекцией гиповитаминоза D оказала позитивное влияние на показатели углеводного и жирового обменов, что способствует профилактики формирования коморбидной патологии.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов обеспечивается достаточным объемом наблюдений, четко разработанным дизайном исследования с этапным формированием групп, использованием современных методов оценки физического развития, данных лабораторно-инструментального обследования, адекватных поставленным задачам математико-статистических методов анализа.

Результаты исследования и основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на Международном Молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения-2019», IX Конгрессе педиатров стран СНГ (г. Душанбе, Р. Таджикистан, 2019), VI Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2021), XXII конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 2020), XXIII Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2021), Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Фундаментальные исследования в педиатрии» (Санкт-Петербург, 2021), «Мещерские чтения» (Рязань, 2021), международной научно-практической конференции «Достижения и перспективы современной педиатрии» (г. Самарканд, Р. Узбекистан, 2021), международной научно-практической конференции «Современные технологии в медицинском образовании», посвященной 100-летию БГМУ (г. Минск, Р. Беларусь, 2021).

Публикации

Результаты исследования опубликованы в 10 печатных работах, включая 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 3 из которых – в изданиях, индексируемых в международной цитатно-аналитической базе данных SCOPUS.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практику работы отделения восстановительной терапии и реабилитации для детей ГБУ РО «ОДКБ им. Н.В.Дмитриевой», а также в образовательный процесс кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.21. Педиатрия. Результаты работы соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 1,2,3 паспорта научной специальности Педиатрия (медицинские науки).

Личный вклад диссертанта

Автором самостоятельно проведен обзор литературы по теме работы. При участии автора сформулирована тема исследования, определены цели и задачи, выполнено планирование дизайна. Автором осуществлен набор пациентов в соответствии с критериями включения и исключения, выполнено анкетирование участников, проведен анализ их медицинской документации и подготовка биоматериала для лабораторных этапов работы. Полученные данные самостоятельно занесены в базу данных с последующей статистической обработкой и анализом результатов. Подготовлены статьи и доклады на конференции и конгрессы. Совместно с научным руководителем сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 157 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложения. Указатель литературы включает 253 источника, из которых 49 отечественные и 204 – зарубежные. Работа иллюстрирована 17 рисунками, 22 таблицами, 3 приложениями.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе нашего исследования, в ходе профилактических медицинских осмотров, мы осмотрели 394 ребенка (230 девочек и 164 мальчика) в возрасте 7-11 лет. Среди обследуемых, каждый четвертый ребенок имел избыточную массу тела (ИМТ от +1 до +2 SDS), каждый пятый - ожирение I и II степени (ИМТ от +2 до +3 SDS), 1% - ожирение III (ИМТ \geq +3 SDS). Все дети по данным антропометрии были разделены на 2 группы: 1 группу составили 178 детей с ожирением и избыточной массой тела (88 девочек, 90 мальчиков), 2 группу – 216 (142 девочки, 74 мальчика) детей с нормальной массой тела. Медина ИМТ у детей 1 группы составила 21,1 кг/м² [19,1; 24,4], тогда как этот показатель у детей с нормальной массой тела соответствовал 17,1 кг/м² [15,6; 17,9] ($p=0,000$).

Среди детей с избыточной массой тела и ожирением отмечалась более высокая частота полипатий. Среднее количество диагнозов, приходящихся на одного человека в 1 группе составило $3,6 \pm 0,1$ против $1,2 \pm 0,05$ во второй ($p=0,000$). Причем, с увеличением ИМТ количество диагнозов увеличивалось ($r=-0,5$, $p<0,05$). У детей с ожирением наиболее часто регистрировалась патология желудочно-кишечного тракта ($p<0,05$) и костно-мышечной системы ($p<0,05$).

По результатам анкетирования было установлено, что родители детей с избыточной массой тела и ожирением в большинстве случаев так же страдали данной патологией. Избыточную МТ и ожирение имели 92,1% отцов и 75,5% матерей в основной группе против 57,4% и 42,1% соответственно в группе сравнения ($p=0,001$). Среди обследованных детей родились недоношенными 18,5% 1 группы против 6,0% ($p=0,007$) детей группы сравнения. Более половины детей основной группы получали грудное молоко менее 1 месяца (60,7% против 12,0% детей с нормальной МТ, ОШ=11,0). На естественном вскармливании более 6 месяцев статистически значимо чаще находились дети группы сравнения: 36,6% против 18,5% основной группы ($p=0,008$). Аллергические реакции на первом году жизни присутствовали у 60,7% детей с избыточной МТ и ожирением против 26,9% здоровых детей ($p=0,001$, ОШ=4,2). Дети с нормальной МТ демонстрировали лучшую успеваемость в школе: оценки «хорошо» и «отлично» имели 51,4% против 7,9% в основной группе ($p=0,001$). Более 3-х раз в неделю занимались спортом только дети группы сравнения ($p=0,001$), тогда как большинство детей с избыточной МТ и ожирением предпочитали проводить время перед «экраном»: 71,3% детей 1 группы против 55,1% в группе сравнения ($p=0,02$, ОШ=2,0).

Основная масса детей принимала пищу 3 раза в день в обеих группах (60,7% в основной группе и 50,0% в группе сравнения). Однако дети с избыточной массой тела и ожирением чаще перекусывали между основными приемами пищи ($p<0,05$) и посещали заведения общепита ($p<0,05$).

Личностные особенности детей с ожирением и избыточной МТ проявлялись необщительностью, замкнутостью и социальной пассивностью, что обуславливает затруднение социальной адаптации в среде сверстников и оказывает влияние на алиментарное поведение.

На втором этапе исследования из двух ранее анализируемых групп мы выделили 154 участника, которые были разделены на 3 группы: 1а группа – 44 ребенка (22 девочки, 22 мальчика) с ожирением, 1в группа – 58 детей (18 девочек, 40 мальчиков) с избыточной массой тела, 2 группа – 52 пациента (34 девочки, 18 мальчиков) с нормальной массой тела. У всех участников 2 этапа определялись уровень витамина D в сыворотке крови, показатели минерального (ПТГ, Са, Р, ЩФ, К, Na, Mg), липидного (ТГ, АЛТ, АСТ, ЛПНП, ХС), углеводного (глюкоза, инсулин, индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR)) обменов, а также уровень сывороточного железа.

Дефицит VD имел место у 49,4% обследованных детей, недостаточность – у 19,5%, а нормальная обеспеченность встречалась лишь у 31,1% детей. Медиана витамина D у детей с нормальной массой тела была почти в 1,5 раза выше таковой у детей с избыточной массой тела и в 2,6 раз превышала данный показатель у детей с ожирением (Таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика обеспеченности витамином Д в зависимости от ИМТ

Группа (Z-score ИМТ/возраст)	25(ОН)D, нг/мл Ме [25; 75]	количество лиц с уровнем 25(ОН)D, абс. (%)		
		Дефицит (< 20 нг/мл)	Недостаточность (20-29 нг/мл)	Норма (> 30 нг/мл)
1а (>+2 SDS)	12,5 [5,7; 19,1]	38 (86,4)	6 (13,6)	0 (0,0)
1в (+1 –+2 SDS)	23,6 [11,3; 34,5]	22 (38,0)	18 (31,0)	18 (31,0)
2 (-1 – +1 SDS)	32,7 [16,0; 44,4]	16 (30,8)	6 (11,5)	30 (57,7)
$p_{\chi^2} 1a-1b$	$p_{k-w} 1b-2=0,014$	0,002	0,265	0,013
$p_{\chi^2} 1a-2$	$p_{k-w} 1a-2=0,001$	0,001	1,005	0,001
$p_{\chi^2} 1b-2$	$p_{k-w} 1a-1b=0,080$	0,789	0,156	0,086
<p>$p_{\chi^2} 1a-1b$ - статистическая значимость разницы между детьми с ожирением и избыточным весом; $p_{\chi^2} 1a-2$ - статистическая значимость разницы между детьми с ожирением и нормальной массой тела; $p_{\chi^2} 1b-2$ - статистическая значимость разницы между детьми с избыточной массой тела и нормальной массой тела; $p_{k-w} 1a-1b$ - статистическая значимость разницы между детьми с ожирением и избыточным весом; $p_{k-w} 1a-2$ - статистическая значимость разницы между детьми с ожирением и нормальной массой тела; $p_{k-w} 1b-2$ - статистическая значимость разницы между детьми с избыточной массой тела и нормальной массой тела.</p>				

Уровень ПТГ у всех детей находился в пределах физиологической нормы. Анализ результатов не выявил статистически значимых различий в зависимости от ИМТ. При анализе зависимости между уровнем ПТГ и концентрацией 25(ОН)D в сыворотке крови была выявлена умеренная отрицательная корреляционная зависимость: $r=-0,4$, ($p<0,05$). Случаев повышения уровня ПТГ у детей на фоне сниженной обеспеченности витамином D не выявлено.

Медиана содержания общего Са в сыворотке крови в группе детей с нормальной массой тела составила 2,53 ммоль/л, что соответствовало нормальному диапазону значений. У детей с избыточной массой тела данный показатель был ниже на 0,07 ммоль/л ($p=0,021$), а у детей с ожирением - на 0,18 ммоль/л ($p<0,001$). С увеличением Z-score ИМТ/возраст происходило снижение концентрации Са ($r=-0,5$, $p<0,05$). У 31,8% обследованных детей с ожирением отмечалась гипокальциемия. При этом выраженная гипокальциемия ($Ca<2,0$

ммоль/л) выявлена у 13,6% детей. В группе детей с избыточной и нормальной массой тела содержание Са находилось в нормальном диапазоне.

Уровни P, Mg, K, Na и активность ЩФ в сыворотке крови находились в пределах физиологической нормы во всех группах. Однако, медианы Mg, K, P, ЩФ у детей с ожирением и избыточной массой тела были ниже таковых, чем у детей с нормальным весом ($p < 0,05$), а уровень натрия у детей 1а группы статистически значимо превышал таковой у детей 1в и 2 группы ($p = 0,039$; $p = 0,023$ соответственно).

При оценке сывороточного железа, мы выявили, что у 5 человек (22,7%) 1а группе регистрировалось снижение данного показателя, причем преимущественно это были дети с тяжелым ожирением ($p = 0,045$). Медиана концентрации сывороточного железа у детей с ожирением составила 10,2 мкмоль/л против 12,6 мкмоль/л у детей с избыточной массой тела ($p = 0,007$) и 14,0 мкмоль/л у здоровых детей ($p = 0,000$).

При сопоставлении показателей липидного и углеводного обменов (АЛТ, АСТ, ХС, ТГ, ЛПНП, глюкоза, инсулин) в зависимости от ИМТ выявлено, что они во всех группах находились в физиологических пределах. Однако, медиана активности АЛТ у детей 1а группы в 1,8 раз превышала показатель детей 1в группы ($p < 0,001$) и была более чем в 2,5 раза выше значения у здоровых детей ($p < 0,001$). Медиана ЛПНП в сыворотке крови детей с ожирением так же превышала таковые показатели в 1в и 2 группах и имела сильную корреляционную связь с ИМТ ($r = 0,875$, $p < 0,05$). Умеренная корреляция отмечена между уровнями ХС, ТГ, АСТ и ИМТ ($p < 0,05$), а медианы этих показателей у детей с ожирением статистически значимо превышали значения у детей с избыточной и нормальной массой тела ($p < 0,005$). Рассчитав индекс НОМА-IR мы пришли к выводу, что с увеличением ИМТ данный показатель возрастает. При этом у 5 (23,0%) детей с ожирением НОМА-IR превысил допустимые нормальные значения ($p = 0,057$), несмотря на нормальные изолированные уровни глюкозы и инсулина.

При сопоставлении биохимических показателей, зарегистрированных в соответствии со статусом VD выявлено, что у детей с дефицитом VD концентрация ПТГ, общего ХС, ЛПНП, ТГ, глюкозы, инсулина, активность АЛТ и АСТ, а также НОМА-IR превышали таковые у детей, имеющих нормальное содержание микронутриента ($p < 0,05$), а концентрация P, Ca, K и Mg была ниже ($p < 0,05$). Статистически значимых различий по уровню ЩФ, Na, Fe выявлено не было. Со снижением концентрации 25(OH)D в сыворотке крови значимо повышались уровни ПТГ, ТГ, ЛПНП, глюкозы, инсулина, активность АЛТ, АСТ и НОМА-IR ($p < 0,05$). При этом статистически значимо снижались уровни Ca, P, K, Mg, Fe ($p < 0,05$). Таким образом, данные изменения свидетельствуют о том, что дефицит витамина D у детей в возрасте 7-11 лет является фактором риска кардиометаболических нарушений в более старшем возрасте.

Медианы активности АЛТ, АСТ и концентрации ХС, ЛПНП, ТГ, глюкозы, инсулина и НОМА-IR у детей с ожирением и дефицитом VD

статистически значимо превышали показатели детей с нормальной массой тела, имеющих дефицит VD, и здоровых детей с достаточной концентрацией 25(OH)D (Рисунок 1). При этом статистически значимой разницы показателей липидного и углеводного обменов в группе детей с z-score ИМТ/возраст от -1 до +1 SDS с нормальной обеспеченностью VD и гиповитамином D не отмечалось.

Медиана кальция у детей с ожирением и дефицитом витамина D была ниже на 0,13 ммоль/л по сравнению с детьми, имеющими нормальную массу тела ($p=0,008$) и дефицит витамина D и на 0,32 ммоль/л по сравнению с детьми, имеющими нормальную МТ и нормальный уровень VD ($p=0,000$).

У детей, имеющих ожирение и дефицит VD, уровни ЩФ, К, Mg и Fe так же были статистически значимо ниже, чем у пациентов с нормальной массой тела и нормальной обеспеченностью VD ($p<0,05$), и еще меньше, чем у обследованных с нормальной МТ и оптимальным уровнем VD ($p<0,05$).

У детей с ожирением и дефицитом витамина D среднее количество диагнозов, приходящихся на одного человека, составило $3,2\pm 0,6$, тогда как этот показатель у детей с нормальной массой тела и дефицитом витамина D – $0,8\pm 0,2$ ($p=0,005$), а у детей с нормальной массой тела и нормальной обеспеченностью VD – $0,4\pm 0,2$ ($p=0,001$).

На втором этапе исследования, из 3 групп, методом рандомизации, с помощью таблицы случайных чисел, сгенерированной в программной системе STATISTICA, нами отобрано 38 детей, которым определялся уровень сывороточного резистина. Его концентрация в сыворотке крови во всех группах находилась в пределах референсных значений.

Однако медиана данного показателя у детей с ожирением была в 1,2 раза выше, чем у детей с избыточной массой тела ($p=0,000$) и в 1,7 раз выше по сравнению с детьми, имеющими нормальную массу тела ($p=0,000$). С увеличением ИМТ достоверно повышался уровень резистина ($r=0,9$, $p<0,05$) (Рисунок 2).

Прямая корреляция умеренной интенсивности выявлена между показателями резистина и уровнем АСТ, ХС, а умеренная отрицательная – с показателями минерального обмена (25(OH)D, ЩФ, Са, Р, Mg) и концентрацией сывороточного железа ($p<0,05$).

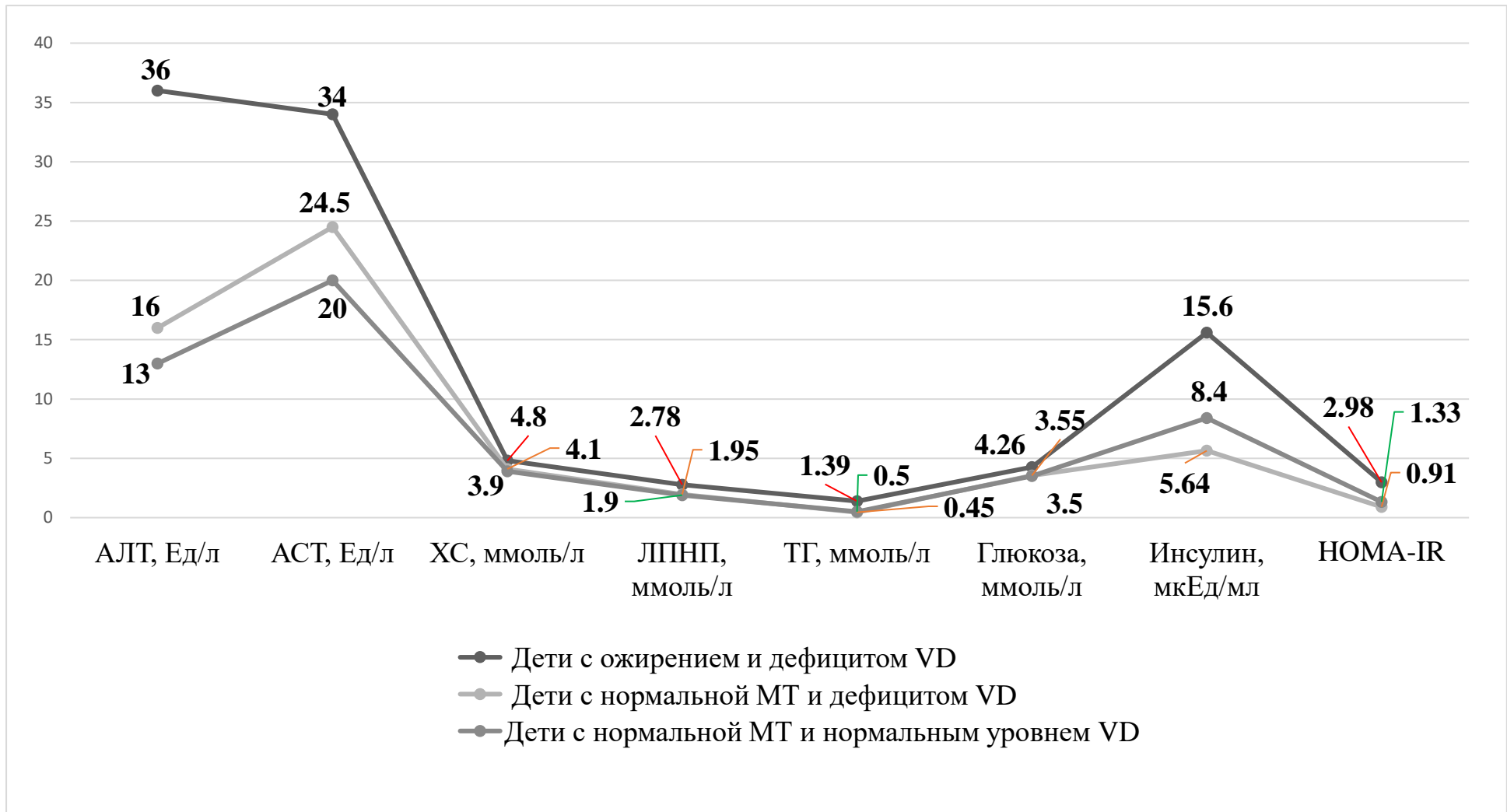


Рисунок 1 – Сравнение медианных значений биохимических показателей углеводного и липидного обменов в зависимости от индекса массы тела и обеспеченности витамином D

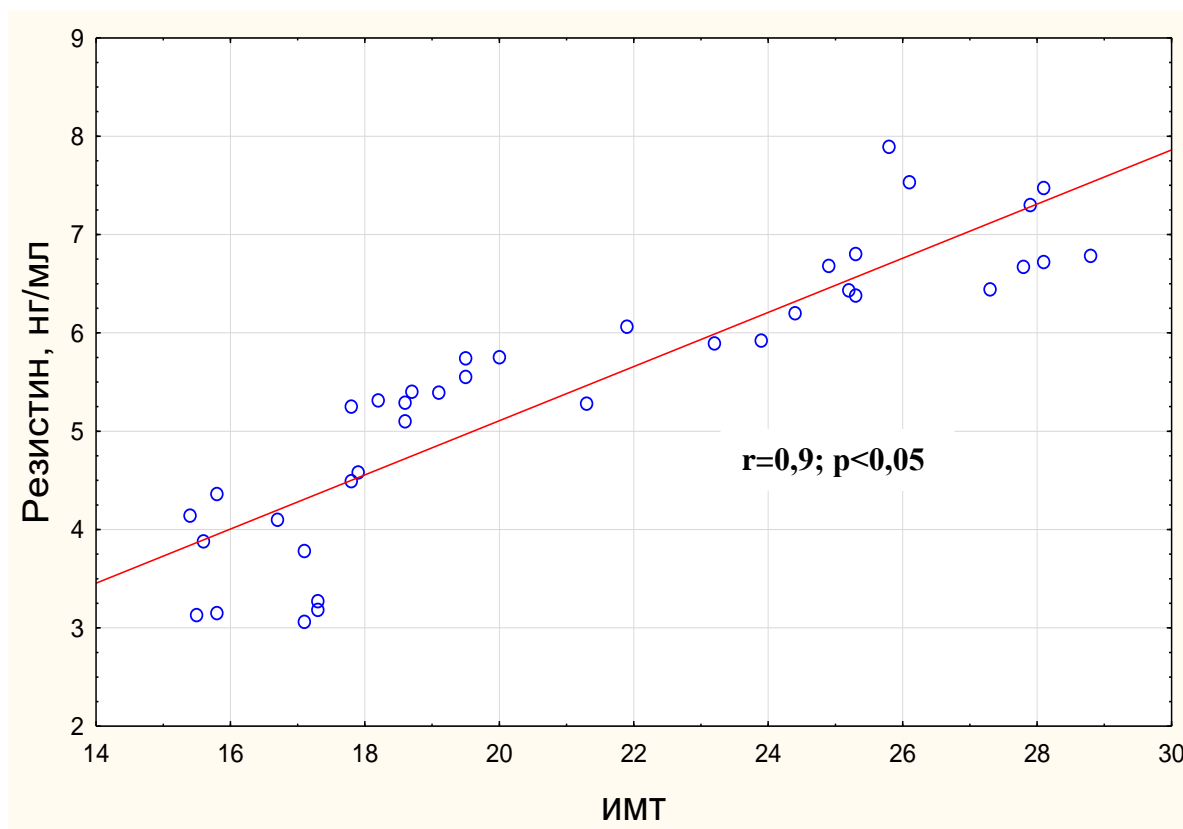


Рисунок 2 – Корреляция уровня резистина с ИМТ

Однако, при проведении сравнительной оценки вышеперечисленных показателей и уровня сывороточного резистина в зависимости от ИМТ, было выявлено, что только в группе детей с ожирением концентрация резистина имела положительную корреляционную связь с индексом НОМА-IR, уровнем глюкозы, ХС, ТГ, ЛПНП и средним количеством диагнозов на 1 ребенка ($p<0,05$); отрицательная связь сильной и умеренной интенсивности выявлена между сывороточной концентрацией резистина и P, Mg, Ca, ЩФ и железа ($p<0,05$). Корреляции уровня сывороточного резистина с содержанием витамина D ни в одной группе выявлено не было.

Для анализа эффектов коррекции гиповитаминоза было выделено 53 ребенка (25 девочек и 28 мальчиков), имеющих сниженную обеспеченность витамином D. Через 6 месяцев от начала комплексного лечения проводилась повторная оценка ИМТ, уровня 25(OH)D, показателей минерального, липидного, углеводного обменов (Таблица 2).

Выявлено, что показатель медианы z-score ИМТ/возраст после лечения уменьшился на 0,41 ($p=0,000$). Уровень медианы АСТ снизился на 4,0 Ед/л ($p=0,001$), ЛПНП – на 0,19 ммоль/л ($p=0,000$), ТГ – на 0,26 ммоль/л ($p=0,015$), глюкозы – на 0,32 ммоль/л ($p=0,000$), инсулина – на 4,55 мкЕд/мл ($p=0,000$), а НОМА-IR – на 1,03 Ед ($p=0,000$). При этом произошло увеличение медиан 25(OH)D на 30,51 нг/мл ($p=0,000$), кальция – на 0,06 ммоль/л ($p=0,010$),

фосфора – на 0,02 ммоль/л ($p=0,030$), сывороточного железа – на 2,0 мкмоль/л ($p=0,000$).

Таблица 2 – Динамика ИМТ и метаболических показателей на фоне коррекции ожирения и гиповитаминоза Д

Показатель	До коррекции Ме [25; 75]	После лечения Ме [25; 75]	Разница медиан	p
z-score ИМТ/возраст	1,61 [1,01; 2,53]	1,03 [0,59; 1,82]	-0,41	0,000
25(ОН)D, нг/мл	14,49 [0,96; 21,5]	45,00 [38,0; 58,0]	30,51	0,000
ЩФ, Ед/л	420 [368; 470]	418 [368; 450]	-2,00	0,985
Са, ммоль/л	2,4 [2,32; 2,48]	2,46 [2,4; 2,50]	0,06	0,010
Р, ммоль/л	1,2 [1,16; 1,25]	1,22 [1,18; 1,29]	0,02	0,030
Na, ммоль/л	138 [136; 140,4]	137,5 [136; 138,7]	-0,50	0,178
К, ммоль/л	4,1 [3,8; 4,4]	4,2 [3,9; 4,4]	0,1	0,240
Mg, ммоль/л	0,92 [0,84; 0,98]	0,95 [0,91; 1,0]	0,03	0,001
Fe, мкмоль/л	12,0 [10,0; 14,0]	14,0 [12,0; 15,0]	2,00	0,000
АЛТ, Ед/л	25 [19; 34]	24 [19; 30]	-1,00	0,191
АСТ, Ед/л	28 [22; 34]	24 [20; 29]	-4,00	0,001
ХС, ммоль/л	4,4 [4,0; 4,8]	4,2 [3,9; 4,6]	-0,20	0,150
ЛПНП, ммоль/л	2,44 [2,2; 2,7]	2,25 [1,9; 2,5]	-0,19	0,000
ТГ, ммоль/л	0,96 [0,52; 1,35]	0,70 [0,48; 1,2]	-0,26	0,015
Глюкоза, ммоль/л	4,12 [3,8; 4,4]	3,8 [3,5; 4,0]	-0,32	0,000
Инсулин, мкЕд/мл	14,0 [9,45; 15,5]	9,45 [5,2; 12,8]	-4,55	0,000
НОМА-IR	2,56 [1,85; 2,90]	1,53 [0,88; 2,90]	-1,03	0,000
Примечание: сравнительный анализ количественных значений проведен с использованием критерия Вилкоксона				

При оценке ИМТ и метаболических показателей на фоне коррекции ожирения и гиповитаминоза D по группам, мы выявили, что медиана SDS ИМТ у детей с ожирением снизилась на 0,9 Ед и составила 1,9 [1,64; 2,41], $p=0,000$. У обследуемых с избыточной массой тела данный показатель снизился на 0,45 Ед (0,83 [0,6; 1,02], $p=0,000$). При этом у детей с нормальной массой тела SDS ИМТ увеличился на 0,17 Ед (0,32 [0,22; 0,59], $p=0,000$).

В группе 1a до начала коррекции медиана 25(ОН)D составила 12,5 нг/мл [5,7; 19,1]. Через 6 месяцев терапии медиана значительно повысилась – 37,5 нг/мл [34,2; 50,2], $p=0,000$. В группе 1в эти показатели составили 14,4 [10,1; 24,1] нг/мл против 46,0 [39,5; 52,3] нг/мл, $p=0,000$. Максимальная разница между показателями до и после лечения оказалась во 2 группе и составила 51,7 нг/мл (15,3 [12,5; 21,3] нг/мл против 67,0 [52,0; 86,0] нг/мл, $p=0,013$).

У детей с ожирением на фоне лечения значимо увеличились медианы концентрации кальция и сывороточного железа. Данные изменения связаны прежде всего с тем, что именно среди обследуемых этой группы были

участники с гипокальциемией и латентным дефицитом железа, которые соответствующе корректировались.

Несмотря на то, что медианы уровней АЛТ, АСТ, ТГ изначально находились в референсных пределах, после лечения, у детей 1а группы АЛТ снизилась на 2 Ед/л ($p=0,004$), АСТ на 6 Ед/л ($p=0,000$), а ТГ на 0,08ммоль/л ($p=0,010$).

Заключение

Детское ожирение занимает лидирующую позицию среди алиментарно зависимых заболеваний и считается «болезнью цивилизации». Показатель распространенности ожирения у детей в Рязанской области демонстрирует общемировую динамику. Среди обследуемых, каждый четвертый ребенок имел избыточную массу тела (ИМТ от +1 до +2 SDS), каждый пятый - ожирение I и II степени (ИМТ от +2 до +3 SDS), 1% - ожирение III степени (ИМТ \geq +3 SDS). В детском возрасте возрастает частота осложненного течения ожирения, а увеличение «стажа ожирения» повышает вероятность формирования коморбидной патологии. По результатам нашего исследования выявлено, что уже у детей младшего школьного возраста с избыточной МТ и ожирением количество диагнозов, приходящихся на 1 ребенка в 2,8 раза превышает показатель здоровых сверстников ($p<0,005$). Наиболее распространенными факторами риска формирования ожирения у детей являются: избыточная МТ родителей, раннее прекращение грудного вскармливания, недостаточная физическая активность, длительное времяпрепровождение перед «экраном», а также нерациональное и несбалансированное питание. Оценивая психологические особенности личности при помощи теста Кеттела, мы сформировали «психологический портрет» детей с избыточной массой тела и ожирением, проявляющийся необщительностью, замкнутостью и социальной пассивностью, что обуславливает затруднение социальной адаптации в среде сверстников и, вероятно, оказывает влияние на алиментарное поведение.

Гиповитаминоз D распространен во всех группах, однако у детей с избыточной массой тела и ожирением дефицит и недостаточность витамина D регистрируются статистически значимо чаще по сравнению со здоровыми сверстниками. С увеличением ИМТ наблюдается снижение концентрации в крови Са, Р, Mg, К, ЩФ, сывороточного Fe, а также повышение содержания натрия, увеличение показателей углеводного и липидного обменов. Уровень ПТГ не зависит от ИМТ у детей. С увеличением ИМТ значительно возрастает уровень резистина. При повышении концентрации резистина в сыворотке крови статистически значимо увеличивается уровень ХС, ТГ, ЛПНП, глюкозы, возрастает индекс НОМА-IR, а также среднее число диагнозов, приходящихся на одного ребенка. При этом отмечается уменьшение сывороточной концентрации кальция, фосфора, ЩФ и железа. Ожирение связано с рисками нарушения жирового, углеводного и минерального обменов, а недостаточность микронутриентов является важным предиктором формирования коморбидной

патологии и усугубляет риск развития кардиометаболических расстройств у детей с ожирением уже в младшем школьном возрасте.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективой дальнейшей разработки темы диссертации является изучение эффективности разработанных лечебно-профилактических мероприятий у детей, с оценкой динамики коэффициента коморбидности.

Необходимо продолжить изучение роли адипокинов жировой ткани в патогенезе метаболических и кардиоваскулярных нарушений у детей.

Также представляет интерес дальнейшее изучение психологического портрета детей с ожирением с целью разработки наиболее эффективных психотерапевтических методик, как одного из важных методов немедикаментозной коррекции ожирения.

ВЫВОДЫ

1. Среди обследованных детей, каждый четвертый имел избыточную массу тела, каждый пятый - ожирение I и II степени, 1% - ожирение III степени. У детей с избыточной массой тела и ожирением, заболевания желудочно-кишечного тракта и костно-мышечной системы регистрировались в 4 раза чаще ($p < 0,05$), а среднее количество диагнозов, приходящихся на 1 человека в 3 раза ($p < 0,05$) превышало показатель детей с нормальной массой тела.

2. Основными факторами, влияющими на формирование избыточной массы тела у детей были: избыточная масса тела родителей (92,1% отцов ($p = 0,001$) и 57,9% матерей ($p = 0,001$)); раннее прекращение грудного вскармливания (60,7% детей получали грудное молоко менее 1 месяца, $p = 0,001$); недостаточная физическая активность ($p = 0,001$); длительное времяпрепровождение за телевизором, компьютером и гаджетами (более 2х часов перед «экраном» проводили 71,3% детей ($p = 0,020$)); нерациональное и несбалансированное питание (65,7% детей с ожирением в 1,5 раза чаще перекусывали фаст-фудом по сравнению со здоровыми сверстниками, $p = 0,010$). Личностные особенности детей с ожирением и избыточной МТ проявлялись необщительностью, замкнутостью и социальной пассивностью, что оказывало негативное влияние на их социальную адаптацию в среде сверстников и пищевое поведение.

3. У детей с ожирением дефицит и недостаточность витамина D регистрировались в 1,5 раза чаще по сравнению с детьми, имеющими избыточную массу тела ($p = 0,014$) и в 2,6 раза превышали показатель у здоровых сверстников ($p = 0,001$). С увеличением ИМТ отмечалось снижение уровня Са, Р и ЩФ в сыворотке крови при стабильном значении паратиреоидного гормона ($p < 0,05$), статистически значимо повышались уровни АЛТ, АСТ, ХС, ТГ, ЛПНП, глюкозы, инсулина, НОМА-IR ($p < 0,05$). У детей с ожирением отмечалось статистически значимое снижение концентрации сывороточного железа ($p < 0,05$).

4. У детей с ожирением при повышении концентрации резистина статистически значимо увеличивались уровни ХС, ТГ, глюкозы в сыворотке крови ($p < 0,05$) и снижались показатели Са, Р, ЩФ, сывороточного железа ($p < 0,05$), что способствовало формированию коморбидной патологии. Установлена прямая корреляционная зависимость концентрации сывороточного резистина с показателем НОМА-IR, что позволяет использовать данный адипокин в качестве биомаркера формирования ИР у детей с ожирением.

5. Нормализация ИМТ оказала позитивное влияние на показатели углеводного и жирового обменов, а применение лечебных доз препаратов витамина D позволили нормализовать VD-статус. Однако в условиях сохраняющегося ожирения, нормализация концентрации VD в сыворотке крови не оказала влияния на обменные процессы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью своевременной диагностики избыточной массы тела и ожирения всем детям при профилактическом осмотре педиатра проводить оценку ИМТ; информировать родителей о принципах рационального питания в семье, а также других методах профилактики формирования избыточной массы тела и ожирения.

2. Для коррекции ожирения привлекать врачей других специальностей, родителей и учителей (воспитателей).

3. Для профилактики гиповитаминоза D рекомендовать профилактический прием препаратов витамина D согласно национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации», а детям с избыточной массой тела и ожирением мониторировать уровень 25(OH)D в сыворотке крови не реже 1 р/год с последующей коррекцией гиповитаминоза согласно полученным результатам.

4. С целью повышения осведомленности медицинских работников, в том числе педиатров, детских эндокринологов, кардиологов, информировать о негативных эффектах дефицита витамина D у детей с ожирением.

5. Для профилактики гипокальциемии и латентного дефицита железа, всем детям с ожирением определять в сыворотке крови уровень Са и Fe не реже 1 раз в год с последующей коррекцией отклонений.

6. Для раннего выявления и коррекции метаболических нарушений всем детям младшего школьного возраста с избыточной массой тела и ожирением проводить ежегодное комплексное обследование: мониторинг показателей минерального, липидного, углеводного обменов.

7. Для прогнозирования формирования ИР у детей с ожирением определять уровень сывороточного резистина.

8. С целью коррекции психоэмоциональных особенностей детей с ожирением в комплекс немедикаментозной терапии включать психотерапевтические методики, а также проводить динамическое наблюдение за психологическим состоянием детей с избыточной массой тела и ожирением.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Белых, Н.А. Ожирение и микронутриентный дисбаланс у детей (статья) / Н.А. Белых, Е.Э. Блохова. – Текст : непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2019. – №3. – С.429-438.**
2. Белых, Н.А. Психологические особенности личности детей с избыточной массой тела и ожирением по данным Рязанской области / Н.А. Белых, Е.Э. Блохова. – Текст : непосредственный // Педиатрия и детская хирургия Таджикистана (Душанбе). – 2019. – № 3 (43). – С.75.
3. **Белых, Н.А. Сравнительная характеристика особенностей пищевого поведения и образа жизни у детей препубертатного возраста с ожирением / Н.А. Белых, Е.Э. Блохова. – Текст : непосредственный // Вопросы детской диетологии. – 2019. – №6. – С.5-13. – DOI 10.20953/1727-5784-2019-6-5-13.**
4. **Блохова, Е.Э. Оценка и сравнительная характеристика особенностей пищевого поведения и образа жизни у детей препубертатного возраста с нормальной массой тела и ожирением по данным Рязанской области / Е.Э. Блохова. – Текст : непосредственный // 7-й Международный Молодежный медицинский конгресс «Санкт-Петербургские научные чтения-2019» (4-6 декабря) : сборник тезисов. – СПб., 2019. – С. 345-346.**
5. Психологические особенности личности детей с избыточной массой тела и ожирением / Н.А. Белых, Е.Э. Блохова, А.И. Фролов, П.А. Рогова. – Текст : непосредственный // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. – 2019. – №3. – С.491-499.
6. Распространенность гиповитаминоза Д у детей с избыточной массой тела и ожирением по данным Рязанской области / Н.А. Белых, Е.Э. Блохова, А.А. Никифоров, И.Н. Лебедева. – Текст : непосредственный // Материалы ежегодной научной конференции РязГМУ им.акад. И.П. Павлова к 70-летию основания ВУЗа на Рязанской земле (18 декабря 2020 г.). – Рязань, 2020. – С. 1.
7. **Белых, Н.А. Обеспеченность витамином D и показатели кальций-фосфорного обмена у детей с избыточной массой тела и ожирением / Н.А. Белых, Е.Э. Блохова. – Текст : непосредственный // Вопросы питания. – 2021. – Т 90, № 2. – С. 83-90. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-83-90>**
8. **Блохова, Е.Э. Распространенность гиповитаминоза D у детей с избыточной массой тела и ожирением (по данным Рязанской области) / Е.Э. Блохова. – Текст : непосредственный // Педиатрическая фармакология. – 2021. – Т.18, № 2. – С. 117. – (Получен Диплом в номинации «Выбор редакции»).**
9. **Оценка взаимосвязи показателей липидного и углеводного профиля с уровнем обеспеченности организма витамином D у детей в зависимости от индекса массы тела / Н.А. Белых, Е.Э. Блохова, И.Н. Лебедева [и др.]. – Текст : непосредственный // Вопросы питания. – 2021. – Т. 90, № 4. – С. 112–121. – (Соавт.: А.А. Никифоров, К.В. Хлынцева, Л.В. Никифорова). DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-112-121>**

10. Belykh, N.A. Assessment of the Relationship Between Lipid and Carbohydrate Metabolism Indicators and Vitamin D Status in Children with Different Body Mass Index / N.A. Belykh, **E.E. Blokhova**. – Text : visual // Journal of hepatohastroenterology research. – 2021. – Vol. 2, №3.2. – P.75-81.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

25(OH)D – витамин Д
Ca – кальций
Fe – железо
НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности
K – калий
Me – медиана
Mg – магний
P – фосфор
VD – витамин Д
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МТ – масса тела
ПТГ – паратгормон
РФ – Российская Федерация
ТГ – триглицериды
ХС – холестерин
ЩФ – щелочная фосфатаза