

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ВОРОНЕЖСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Н.
БУРДЕНКО» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Чубаров Тимофей Валерьевич

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ТЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ОЖИРЕНИЯ
У ДЕТЕЙ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ**

3.1.21 Педиатрия
3.1.19 Эндокринология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН
ПЕТЕРКОВА Валентина
Александровна

Воронеж - 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1. Эпидемиология ожирения	17
1.2. Факторы риска развития ожирения	23
1.2.1. Возрастные особенности факторов риска формирования ожирения	23
1.2.2. Расстройства пищевого поведения при ожирении у детей ...	28
1.3. Роль гормонов жировой ткани, цитокинов и инкретинов в формировании и прогрессировании ожирения и его осложнений...	34
1.4. Характеристика осложнений ожирения у детей	43
1.4.1. Нарушения углеводного обмена	43
1.4.2. Неалкогольная жировая болезнь печени	46
1.4.3. Артериальная гипертензия	49
1.4.4. Повреждение почек при ожирении у детей	55
1.5. Профилактика ожирения у детей	64
1.5.1. Первичная и вторичная профилактика ожирения	64
1.5.2. Искусственный интеллект в эндокринологии.....	73
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	83
2.1. Пациенты и методы исследования	83
2.2. Методы статистической обработки результатов	101
ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ	103
ГЛАВА 4. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ И КЛИНИКО- МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ	119
4.1. Оценка факторов риска развития ожирения	119
4.2. Клинические особенности пациентов с ожирением	127
4.3. Особенности метаболизма жировой ткани	136

4.3.1. Лептин, рецептор к лептину и индекс лептинорезистентности	136
4.3.2. Гормональные и биохимические показатели у детей с разной степенью ожирения	138
ГЛАВА 5. ОСЛОЖНЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ.....	142
5.1. Нарушения углеводного обмена	142
5.2. Неалкогольная жировая болезнь печени.....	144
5.3. Артериальная гипертензия.....	152
5.4. Повреждение почек	164
ГЛАВА 6. ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ.....	181
6.1. Прогнозирование риска развития ожирения у детей	181
6.2. Оценка эффективности немедикаментозного лечения	192
6.3. Эффективность терапии ожирения у детей	199
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	211
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	227
ВЫВОДЫ.....	229
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	231
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	232
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	233
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	236
ПРИЛОЖЕНИЯ

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертационного исследования

Проблема ожирения не теряет актуальности на протяжении уже нескольких десятилетий. В мире ожирением страдают около 312 млн чел., избыточным весом – 1,7 млрд чел. Значительную долю в этой цифре занимает детское ожирение. По данным ВОЗ у детей 5-19 лет за 10 лет до 2016 года распространенность ожирения увеличилась на 40%, избыточного веса - на 20% [421]. Ожирение участвует в патогенезе ряда заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром и т.д. Кроме того, ожирение может являться причиной развития опорно-двигательных нарушений, ночного апноэ, нарушения полового созревания и репродуктивной функции [16; 21; 50].

Одной из причин развития большого числа осложнений при ожирении является гормональная активность жировой ткани. В последние десятилетия активно изучаются гормоны, вырабатываемые жировой тканью, такие как лептин, адипонектин, спексин, и клетками пищеварительного тракта (грелин, холецистокинин, глюкагоноподобный пептид-1 и другие), играющие важную роль в прогрессировании ожирения и его осложнений [304; 314; 315].

Количество детей с ожирением неуклонно увеличивается, вместе с этим возрастает частота встречаемости коморбидной патологии. Неалкогольная жировая болезнь печени часто сопутствует ожирению, в том числе в детском возрасте. Заболевание протекает бессимптомно, но в некоторых случаях приводит к циррозу печени, а также повышает риск развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений во взрослом возрасте [44].

Неалкогольная жировая болезнь печени развивается у трети детей с ожирением, чаще протекает бессимптомно, но может прогрессировать до стадии фиброза [116].

Артериальная гипертензия, особенно при ожирении, способствует возникновению у пациентов хронической патологии сердечно-сосудистой

системы, повреждения почек, увеличивает риск инвалидизации и летального исхода в молодом возрасте в результате развития почечной и сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, нарушений мозгового кровообращения и патологии магистральных артерий [168]. Согласно литературным данным, распространённость АГ среди детей и подростков с избыточной массой тела варьирует от 1% до 18% [58; 59]. Вместе с тем, наличие ожирения предрасполагает к развитию артериальной гипертензии и является одним из самых частых факторов (57%), способствующих развитию АГ у детей и подростков.

Изучается проблема связи ожирения и повреждения почек у детей [206; 307; 336]. Часто повреждение почек формируется постепенно и не сопровождается выраженной клинической симптоматикой, что затрудняет своевременную диагностику. В последнее десятилетие появились научные публикации, освещающие использование в медицинской практике новых маркеров повреждения почек. Концентрация КИМ-1 (молекула повреждения почек-1), NGAL (липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой), IL-18 (интерлейкин-18), β 2m (бета-2- микроглобулин) в моче отражает повреждение почки при острых и хронических заболеваниях [316; 268]. В некоторых работах установлено диагностическое значение КИМ-1 для выявления повреждения почек у детей с ожирением [206; 207].

Установлено, что на лечение ожирения и ассоциированных с ним патологий приходится около 70% общих затрат на здравоохранение [118]. Также следует помнить о психологических проблемах, развивающихся у детей с избыточным весом вследствие критики со стороны своих сверстников.

Для современной детской эндокринологии важной задачей является проблема раннего прогнозирования риска развития ожирения, что может кардинально изменить не только краткосрочные, но и долгосрочные неблагоприятные последствия влияния ожирения на физическое и психическое развитие ребенка.

Актуальным является разработка профилактических мер, направленных на предотвращение формирования и прогрессирования ожирения, которые могут реализовываться на основе искусственного интеллекта и машинной обработки данных.

Существующий в настоящее время метод лечения ожирения у детей диетотерапией и дозированными физическими нагрузками приводит к незначительному и непродолжительному снижению показателей ИМТ. Выбор фармакотерапии ожирения у детей в настоящее время ограничен. Одним из вариантов медикаментозной терапии ожирения является использование аналога глюкагоноподобного пептида-1 лираглутида, который показал высокую эффективность, надежные профили безопасности, хорошую переносимость в терапии взрослых пациентов и разрешен к применению у детей с ожирением старше 12 лет. Однако оценке эффективности лираглутида при ожирении у детей посвящены единичные работы.

Степень разработанности темы

Известно, что избыток массы тела и ожирение, сформировавшиеся в детском возрасте, имеют влияние на индекс массы тела в дальнейшем [324; 112]. Частота распространенности ожирения у детей достаточно широко варьирует, даже в регионах одной страны и изменяется с течением времени. Поэтому необходимо проводить периодические профилактические осмотры детей и подростков для изучения эпидемиологии ожирения с использованием единых стандартов. Применение международных стандартов Всемирной организации здравоохранения [423] для определения массы и индекса массы тела у детей позволит проводить объективную оценку частоты встречаемости ожирения у детей независимо от региона проживания.

В настоящее время не определены ранние маркеры формирования осложнений ожирения, изучается гормональная активность жировой ткани, роль эндогенных глюкокортикоидов в патогенезе повреждения печени при ожирении.

Выявлена связь массы тела с артериальным давлением [98, 122], но не изучена роль генетических маркеров в формировании артериальной гипертензии при ожирении.

Требуют изучения ранние маркеры повреждения почек при ожирении. Заслуживает внимания исследование мочевого маркера KIM-1, который отражает тубулоинтерстициальные повреждения почек [226]. У детей с ожирением внедрение оценки новых «мочевых» маркеров для ранней диагностики повреждения почек необходимо для профилактики развития и прогрессирования хронической болезни почек.

В качестве профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития и прогрессирования ожирения, в настоящее время рекомендуется изменение образа жизни, диетотерапия, оптимизация физической активности. Имеется недостаточно данных об эффективности данных мероприятий как совместно, так и по отдельности.

Лечебные мероприятия при ожирении у детей включают, преимущественно, немедикаментозные методы, имеющие недостаточную эффективность. Разработка научных основ и методов практического применения лекарственной терапии ожирения у детей требует дальнейшего изучения.

Цель исследования: оптимизировать профилактику ожирения и его осложнений у детей на основе комплексного анализа эпидемиологических, клинико-лабораторных и молекулярно-генетических данных.

Задачи исследования:

1. Определить динамику распространенности ожирения у детей и подростков за последнее десятилетие (2012-2021 годы) по данным официальной статистики и целенаправленных профилактических осмотров.

2. Выяснить по данным анкетирования основные факторы риска развития ожирения и приверженность пациентов и их родителей к профилактическим и терапевтическим мероприятиям.

3. Определить структуру осложнений и коморбидных состояний у детей с ожирением, взаимосвязи клинико-лабораторных показателей и гормональной активности жировой ткани у детей с ожирением.

4. Выявить частоту развития и предикторы повреждения печени у детей с ожирением.

5. Установить изменения артериального давления у детей с ожирением с учетом возраста, пола, данных молекулярно-генетического анализа.

6. Определить диагностическое значение мочевых маркеров: KIM-1, NGAL, IL-18, β 2-mg для повреждения почек, связанного с ожирением.

7. Разработать адресно профилактические и терапевтические мероприятия, определить их эффективность у детей с ожирением.

Научная новизна результатов исследования

Проведен анализ заболеваемости и распространенности ожирения у детей Воронежского региона за последние 10 лет по данным официальной статистики в сравнении с результатами профилактических осмотров детей. Цифры распространенности указывают на значительное превышение частоты ожирения у детей до 14 лет по сравнению с официальной статистикой.

На основе анализа данных анкетирования детей с ожирением и их родителей установлены причины, способствующие развитию ожирения и его осложнений, основной из которых является недостаточное знание проблемы и низкая приверженность профилактическим и лечебным мероприятиям, что приводит к нарушению количества и качественного состава пищевого рациона ребенка.

Выявлены гендерные различия уровня лептина у здоровых детей и пациентов с ожирением. У девочек данный показатель значимо выше. При условии сочетания ожирения с артериальной гипертензией уровни лептина и индекса свободного лептина максимальные, по сравнению с детьми, где ожирение не сопровождалось АГ.

Выявлено, что нередким осложнением ожирения у детей (43,1%) является повреждение печени: стеатогепатоз и стеатогепатит. Все дети со стеатогепатитом имели инсулиновую резистентность. Предикторами повреждения печени у детей с

ожирением являются значения кортизола крови выше 337 нмоль/л и аланинаминотрансферазы (АЛАТ) более 32 ЕД/л.

Выполнено молекулярно-генетическое исследование патологических аллелей генов, связанных с АГ и установлена генетическая предрасположенность у детей с ожирением к развитию гипертензии: наличие патологических аллелей генов ангиотензиногена, альдостерон-синтазы, генов, кодирующих рецепторы к ангиотензину 1 и 2 и гуанин-связывающий протеин и гена эндотелиальной синтазы азота 3 типа.

Определено увеличение концентрации и нормированных показателей КИМ-1, NGAL, IL-18 у детей с экзогенно-конституциональным ожирением без клинических и других лабораторных признаков поражения почек. Выявлено, что значения β 2-микроглобулина в моче у детей с ожирением значимо не отличались от показателей здоровых детей. У детей с сахарным диабетом 1 типа (СД1) также выявлено повышение КИМ-1, IL-18 в моче, по сравнению с показателями здоровых детей. Такой мочевой маркер как КИМ-1 повышается независимо от стажа СД1, а уровень NGAL в моче увеличивался после 5-летнего стажа болезни. Сравнивая диагностические возможности исследуемых мочевых маркеров при разных эндокринопатиях, установлено, что при ожирении имеются свои особенности в отношении этих маркеров.

Разработан комплексный подход к проблеме детского ожирения, включающий в себя прогнозирование риска развития ожирения на основе искусственного интеллекта, раннюю диагностику осложнений на базе данных о нарушении углеводного обмена, жировой болезни печени, АГ, повреждения почек и профилактику ожирения, включающую оценку эффективности немедикаментозного лечения и медикаментозной терапии.

Показана эффективность немедикаментозных профилактических мероприятий и терапии ожирения аналогом глюкагоноподобного пептида-1 при ожирении различной степени тяжести. Эффективность немедикаментозной терапии ожирения наиболее высока при полной приверженности пациентов лечению (92,6%) и мало эффективна при малой мотивированности пациента (50%)

и морбидном ожирении (41,2% пациентов). Терапия аналогом глюкагоноподобного пептида 1 высоко эффективна у детей с ожирением, все пациенты снизили массу тела уже через 3 месяца терапии, 95% детей снизили стандартное отклонение ИМТ (SDS ИМТ) на 0,25 единиц и более.

Установлено, что уровни лептина, глюкагона, глюкагоноподобного пептида-1, гастроингибирующего полипептида (инкретин), глюкагона, спексина и интерлейкина-8 достоверно выше у пациентов с ожирением по сравнению со здоровыми детьми. У пациентов с отрицательной динамикой массы тела увеличиваются концентрации глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), лептина, глицентина, оксинтомодулина, интерлейкина-8 (ИЛ-8) по сравнению с исходными показателями. Высокий уровень ИЛ-8 в плазме крови у пациентов с ожирением при назначении лираглутида снижается к нормальным значениям через 3 месяца терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявленная распространенность ожирения у детей и подростков позволит прогнозировать объем стационарной и амбулаторной помощи пациентам, а также разработать профилактические мероприятия. Педиатрам необходимо повысить мотивацию к проведению профилактических мероприятий со стороны родителей детей с ожирением.

Определение молекулярно-генетического исследования патологических аллелей генов, связанных с АГ, поможет рассмотреть вопросы генетической предрасположенности детей с ожирением к развитию гипертензии, тем самым определить наиболее эффективные методы терапии. У детей с артериальной гипертензией при выявлении патологических аллелей генов ангиотензиногена и гена, кодирующего рецепторы к ангиотензину 1 и 2 показано назначение блокаторов рецепторов к ангиотензину. Детям с патологическим вариантом гена эндотелиальной синтазы азота показано назначение препарата, стимулирующего высвобождение оксида азота в эндотелии сосудов.

Для ранней диагностики поражения печени у детей с ожирением необходимо определять уровень кортизола крови и показатели инсулинорезистентности.

Исследование KIM-1, NGAL, IL-18 в моче будет способствовать ранней диагностике повреждения почек, связанного с ожирением, а также при СД 1 типа. Установленные особенности в отношении концентрации мочевых маркеров повреждения почек при различных эндокринных заболеваниях (ожирении и СД1) указывают на неоднородность патогенетических механизмов на ранних стадиях изменений в почках.

Все результаты данной работы имеют практическое применение. Разработана и внедрена в практическое здравоохранение программа по прогнозированию степени развития ожирения у детей и программа оценки эффективности немедикаментозной терапии. Установлено, что определяющими факторами для прогрессирования и развития осложнений ожирения являются: мужской пол, возраст от 10 до 14 лет, преобладание жировой ткани при проведении биоимпедансметрии, калорийность питания более 150% возрастной нормы.

Показано, что применение в терапии ожирения аналога глюкагоноподобного пептида-1 приводит к нормализации интерлейкина-8 в крови через 3 месяца терапии.

Проведенные исследования позволят персонафицировать профилактические и терапевтические мероприятия, направленные на профилактику ожирения и его осложнений у детей.

Результаты исследования могут быть применены в клинической практике в области педиатрии, эндокринологии, а также при обучении студентов медицинских ВУЗов.

Методология и методы исследования

Работа проводилась на базе Воронежской детской клинической больницы федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им.Н.Н. Бурденко Минздрава России). Проведено ретроспективное и проспективное исследование клинико-anamnestических данных, лабораторных и инструментальных исследований у 450 детей с ожирением и 120 контрольной

группы. Антропометрические измерения проведены у 5200 детей, физическое развитие оценено по методике ВОЗ. Для оптимизации профилактики ожирения у детей дошкольного и младшего школьного возраста оценена эффективность разработанной и внедренной программы, включающей информационный компонент, диету и физическую активность.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. В Воронежской области прирост заболеваемости ожирением у детей до 14 лет с 2012 по 2021 год составил 72,2%, у подростков 15-17 лет с 2012 по 2019 год – 171,7%, в 2020-2021 гг. отмечалось снижение данного показателя. Частота выявления ожирения у детей от рождения до 14 лет по данным профилактических осмотров в 4,6 раз превышает данные официальной статистики.

2. Значимыми факторами риска развития ожирения у детей являются недостаточное знание проблемы родителями, отсутствие контроля родителей при составлении рациона питания детей, низкая физическая активность.

3. Ожирение у детей наиболее часто приводит к формированию неалкогольной жировой болезни печени, нарушениям углеводного обмена, дислипидемии и артериальной гипертензии. Исследование растворимых рецепторов лептина является перспективным для выявления группы риска поражения почек при ожирении у детей.

4. При ожирении у детей нередко (у 43,1% пациентов) выявляется повреждение печени, максимально чаще и более тяжело у мальчиков. Предикторами повреждения печени при ожирении являются уровни кортизола сыворотки крови и АЛАТ.

5. Показатели артериального давления достоверно выше у мальчиков с ожирением, по сравнению с девочками, у всех обследованных пациентов с артериальной гипертензией выявлены патологические аллели генов, ассоциированных с артериальной гипертензией (генов ангиотензиногена, гена, кодирующего рецепторы к ангиотензину 1 и 2, гена эндотелиальной синтазы азота 3 типа), что может быть определяющим при выборе антигипертензивной терапии.

6. Диагностическое значение для раннего повреждения почек, связанного с ожирением, имеют такие мочевые маркеры, как KIM-1, NGAL и IL-18.

7. Профилактические мероприятия немедикаментозного характера эффективны только у 63% пациентов, максимально при активном участии родителей в лечении. Применение медикаментозной терапии аналогом глюкагоноподобного пептида-1 приводит к достоверному снижению SDS ИМТ у 95% пациентов более, чем на 0,25 ед в течение 3 месяцев, особенно это касается детей с морбидным ожирением.

Достоверность выводов и рекомендаций

Достоверность работы подтверждается достаточной выборкой больных, обширным первичным материалом, тщательностью его качественного и количественного анализа, системностью исследовательских процедур, использованием современных методов статистической обработки информации.

Связь с планом научных работ

Работа выполнена по плану научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Внедрение результатов работы в практику

Материалы исследования включены в учебную программу кафедр пропедевтики и поликлинической педиатрии, госпитальной педиатрии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Результаты проведенных исследований внедрены в лечебную работу Эндокринологического центра Воронежской детской клинической больницы ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, нефрологического отделения Бюджетного учреждения здравоохранения «Воронежская областная детская клиническая больница №1», используются в учебном процессе на кафедрах госпитальной педиатрии, пропедевтики и поликлинической педиатрии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.21 – педиатрия. Результаты работы включают оптимизацию практических

принципов ведения детей с хроническими болезнями, нарушениями обмена веществ с использованием искусственного интеллекта и нейросетей, что соответствует пунктам 3, 5, 7 паспорта научной специальности педиатрия (медицинские науки).

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.19 – эндокринология. Результаты работы включают исследования молекулярно-генетических маркеров предрасположенности, разработку методов прогнозирования, ранней диагностики эндокринных заболеваний, новых методов лечения и профилактики с использованием систем интеллектуального анализа данных и современных информационных технологий, что соответствует пунктам 3, 5, 6, 7, 9 специальности эндокринология (медицинские науки).

Апробация работы

Апробация работы состоялась на расширенном заседании кафедр пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии, госпитальной педиатрии, клинической фармакологии, неонатологии и педиатрии, госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XIII международном конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 11-13.10.2018), III межрегиональной конференции и школе с международным участием «Безопасность лекарственных средств - острые фундаментальные и прикладные вопросы», (Санкт-Петербург, 13-15.05.2019), XV международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 15-17.10.2020), XXIII Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 5-7.03.2021), 53-м Европейском конгрессе детских нефрологов в Нидерландах (Амстердам, 16-19.09.2021), XVI международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия «Золотая осень» (Санкт-Петербург, 14-16.10.2021), XX Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (Москва, 21-23.10.2021), конференции по орфанным заболеваниям и

детским эндокринным заболеваниям с международным участием «Достижения науки в практику детского эндокринолога» (Москва, 4-5.12.2021), научно-практической конференции «Педиатрия XXI века: новые парадигмы в современных реалиях», (Санкт-Петербург, 10-12.02.2022), XVIII Российской научно-практической конференции детских эндокринологов «Достижения науки в практику детского эндокринолога», (Санкт-Петербург, 4-5.06.2022), III межрегиональной научно-практической конференции «Июльские росы: освежающий семинар клинических фармакологов» (Волгоград, 30.06.2022), IX (XXVIII) Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет и ожирение - неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (Москва, 5-8.09.2022), IX Общероссийской конференции «FLORES VITAE Контраверсии в неонатальной медицине и педиатрии» (Сочи, 7-10.09.2022), 19-м Международном конгрессе детских нефрологов в Канаде (Калгари, 7-11.09.2022), XVII международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия «Золотая осень» (Санкт-Петербург, 13-15.10.2022), X Общероссийской конференции с международным участием «FLORES VITAE. Поликлиническая педиатрия» (Санкт-Петербург, 18.11.2022), XII Российском конгрессе с международным участием «Метаболический синдром: междисциплинарные аспекты и связь с инфекцией COVID-19» (Санкт-Петербург, 09.12.2022).

Личный вклад автора

Автором лично проведен отбор больных и анализ медицинской документации, разработаны и заполнены карты первичной документации на каждого больного (в динамике) и на каждого ребенка группы сравнения. Автор участвовал в отборе больных и анализе медицинской документации, разработке и заполнении карт первичной документации на больных детей и детей контрольной группы. Проведена оценка анамнеза, клиническое, лабораторное и инструментальное обследование детей и интерпретация полученных результатов.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 46 печатных работ, 13 из которых в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей

аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе 4 публикации в изданиях, индексируемых в международных базах данных (Scopus), 1 патент на изобретение, 4 свидетельства о государственной регистрации программ для электронных вычислительных машин, 2 свидетельства о государственной регистрации баз данных, 1 монография.

Объем и структура диссертации: Диссертация изложена на 306 страницах машинописного текста и состоит из введения, семи глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений. Иллюстрирована 51 таблицей, 42 рисунками. Список литературы включает 426 источников, из которых 126 отечественных и 300 зарубежных.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология ожирения

Ожирение — представляет собой группу наследственных и приобретенных заболеваний, которые обусловлены избыточным накоплением в организме жировой ткани [86]. Наиболее частый вид ожирения – конституционально-экзогенное или простое ожирение, которое вызвано избыточным поступлением калорий при дефиците физической активности у пациентов на фоне наследственной предрасположенности [9].

Критерии избыточной массы тела и ожирения у детей определяют на основании стандартных отклонений ИМТ. Учитывается длина и масса тела, а также возраст и пол ребенка [86]. Согласно рекомендациям ВОЗ, избыточная масса тела у детей диагностируется при SDS ИМТ от +1,0 до +2,0, ожирение- при SDS ИМТ $\geq +2,0$. Выделяют несколько степеней ожирения:

- SDS ИМТ 2,0 – 2,5 – I степень,
- SDS ИМТ 2,6 – 3,0 – II степень,
- SDS ИМТ 3,1 – 3,9 – III степень,
- SDS ИМТ $\geq 4,0$ – морбидное ожирение.

Стандарты ИМТ для возраста (BAZ – Body-Mass-Index-for-age-z-score), представленные экспертами ВОЗ, приняты за эталон сравнения без учета региональных нормативов [86; 423].

Проблема ожирения является актуальной для всего мира [381]. В каждой стране, вне зависимости от пола, возраста, профессии, зоны проживания, люди страдают от ожирения и его осложнений. Ожирение может быть, как самостоятельной патологией, так и синдромом, развивающимся при других заболеваниях [62].

Во второй половине XX века начались исследования жировой ткани, которая была определена как своеобразная эндокринная железа, способная секретировать различные биологически активные вещества. В это же время ожирение было

выделено в качестве самостоятельного заболевания и включено в международную классификацию болезней (МКБ) [88].

Учитывая большую распространенность ожирения в мире, это заболевание можно смело назвать неинфекционной эпидемией XXI века. По оценке Всемирной Организации Здравоохранения, (ВОЗ) четко видна тенденция к увеличению количества людей с избыточной массой тела и ожирением [WHO 2021]. Ранее считалось, что ожирение более распространено в странах с высоким уровнем жизни, однако в настоящее время данная проблема все чаще встречается в странах со средним и низким уровнем дохода, преимущественно среди городского населения. С 1975 по 2016 год число людей, страдающих ожирением, во всем мире выросло более чем втрое [421]. В 2016 году 39% взрослых старше 18 лет (более 1,9 миллиарда людей) имели избыточный вес (39% мужчин и 40% женщин) и свыше 650 миллионов из них страдали ожирением (11% мужчин и 15% женщин) [421]. Подобная ситуация наблюдается и в педиатрии. Если в 1975 г. ожирение диагностировали у чуть менее 1% детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет, то в 2016 г. их число достигло 124 миллионов (6% девочек и 8% мальчиков) [421]. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в последние десятилетия, 21,2% школьников 8-15 лет имели избыток массы тела и ожирение.

Распространённость детского ожирения сравнивают по масштабам с эпидемией [19]. Например, в США у 10% детей первых двух лет жизни диагностированы избыточный вес или ожирение, а среди детей 2 - 5 лет избыточный вес имели более 20% обследованных [421].

В Африке с 2000 г. по 2020 г. число детей с ожирением в возрасте до 5 лет выросло почти на 50% [421]. Согласно эпидемиологическим данным 2016 года, около половины детей раннего возраста с избыточным весом или ожирением проживали в Азии. Установлено, что в мире от осложнений ожирения умирало больше людей, чем от последствий аномально низкой массы тела [421]. Так, по данным исследования, проведенного в Швеции, у детей с ожирением смертность в возрасте до 30 лет втрое выше, чем в общей популяции, и превышала смертность среди пациентов с сахарным диабетом 1 типа [149].

В журнале The Lancet опубликована статья, детально отражающая мировые тенденции изменения индекса массы тела среди детского населения [179]. Наблюдается сглаживание тенденций распространения ожирения в северо-западной Европе, в англоязычных и азиатско-тихоокеанских регионах с высоким доходом для обоих полов, в юго-западной Европе для мальчиков и в Центральной и Андской Латинской Америке для девочек. За исключением женщин в Азиатско-Тихоокеанском регионе с высоким уровнем дохода, средний ИМТ взрослых пациентов продолжает расти во всех этих регионах и для всех полов. В отличие от этого плато, рост среднего ИМТ ускорился примерно с 2000 года в Восточной и Южной Азии для обоих полов и в Юго-Восточной Азии для мальчиков. За 42 года анализа глобальная стандартизованная по возрасту распространенность ожирения среди детей и подростков увеличилась с 0,7% (95% CrI 0,4–1,2) в 1975 г. до 5,6% (4,8–6%) в 2016 году у девочек и с 0,9% (0,5–1,3) в 1975 году до 7,8% (6,7–9,1) в 2016 году у мальчиков. Ожирение увеличивалось во всех регионах, при этом пропорциональный рост был наименьшим в регионах с высоким уровнем дохода (в среднем 30–50% за десятилетие) и наибольшим в южной части Африки (около 400% за десятилетие, хотя и с очень низких уровней) [421].

Согласно прогнозам, опубликованным в 2019г., к 2025г. количество детей с ожирением составит 206 млн. человек, к 2030 году – 254 млн. [155].

В Российской Федерации также наблюдается тенденция к увеличению ИМТ среди населения. За последние 40 лет количество женщин с тяжелыми формами ожирения увеличилось в нашей стране вдвое [28]. Скорость прироста частоты ожирения в целом среди взрослого населения как за 2000–2005 гг., так и за 2005–2012 гг. составила 0,4% в год. Согласно динамике наблюдения, с 1994 по 2012 г. на основании антропометрических измерений массы тела и роста при проведении Российского мониторинга социально-экономического положения и состояния здоровья населения, отмечается существенное увеличение как средних величин индекса массы тела (ИМТ), так и увеличение частоты ожирения ($\text{ИМТ} > 30,0 \text{ кг/м}^2$). Увеличение частоты ожирения с 1994 по 2012 г. наблюдалось во всех федеральных

округах, за исключением Южного округа. Максимально выраженный прирост отмечался в Центральном, Уральском и Северо-Западном округах [28].

В России с 2012 года продолжается многоцентровое наблюдательное исследование «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Второе исследование (ЭССЕ-РФ2)», выполняемое в рамках Государственного задания Минздрава России. Материалом для анализа явились представительные выборки населения 13 регионов России, всего 21768 участников, в т. ч. мужчин ($n=8304$) и женщин ($n=13464$) 25-64 лет. Данные собирались с помощью опросника, также, помимо этого, регистрировались величины роста, массы тела, артериального давления и другие показатели. Наибольшая распространенность ожирения отмечена среди женщин Воронежской, Тюменской и Кемеровской областей и среди мужчин — в Ивановской и Воронежской. Наименьшая — среди женщин Санкт-Петербурга и Самарской области и среди мужчин в Волгоградской и Самарской областях. Рассматривая распространенность абдоминального ожирения, отмечается увеличение его частоты в Кемеровской и Воронежской областях среди женщин и в РСО-Алании и Кемеровской области среди мужчин. Регионы, где эти показатели наименьшие — Вологодская и Самарская области для женщин и Самарская, Тюменская, Волгоградская и Оренбургская области для мужчин [84]. Выявлена четкая динамика увеличения ИМТ с 1993 года по 2017 год среди взрослого населения РФ. У мужчин увеличение ИМТ отмечается с 10,8 до 27,9%, у женщин с 26,4 до 31,8% [4].

По данным Ануфриевой Е.В. и соавт. (2020) в Свердловской области зафиксировано увеличение заболеваемости ожирением в два раза по данным обращаемости у детей 0–14 лет (с 8,3% в 2005 г. до 16,3% в 2019 г.) и трехкратное увеличение у подростков 15–17 лет (с 11,8% до 35,5%) [5]. При проведении профилактических медицинских осмотров частота выявления ожирения в два раза превысила показатели по данным обращаемости. Наибольшее увеличение отмечено у детей в возрасте 5–9 лет, более половины всех случаев ожирения

выявлялись среди детей 10-14 лет. В группе подростков 15–17 лет заболевание выявлялось чаще у мальчиков, чем у девочек [5].

Распространенность избыточной массы тела и ожирения у детей 5, 10 и 15 лет в 2014 году составила в среднем 19,9% и 5,6% соответственно, за период с 2014 по 2018 год отмечалось увеличение числа случаев ожирения у детей на 21,4% [101].

В докладе Роспотребнадзора «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РФ в 2019 г.» распространенность ожирения среди детей возросла на 27,4%, а у подростков – на 66,5%. В возрастной группе от 0 до 14 лет средние показатели заболеваемости ожирения превысили 50% в Костромской, Саратовской, Орловской, Рязанской, Самарской, Кировской, Тверской и Тамбовской областях, Республике Карелия, а в Санкт-Петербурге, Воронежской, Рязанской, Тульской, Омской, Кировской областях, Удмуртской Республике отмечалось увеличение показателей у обследованных подростков 15-17 лет [81].

В нашем регионе за период 2010-2017 гг. отмечено увеличение заболеваемости ожирением во всех возрастных группах согласно данным исследования, проведенного на территории Воронежской области с использованием данных регионального информационного фонда Воронежской области и учетной формы Росстата №12, а также амбулаторных карт и историй болезней взрослых и подростков. Темпы роста первичной заболеваемости составили 345,88% для взрослых, 164,72% для подростков и 54,38% для детей, темпы роста общей заболеваемости - соответственно 146,50% для взрослых, 70,09% для подростков и 34,51% для детей. Чаще всего патология выявлялась у подростков — более 5% из них страдали ожирением, и по результатам выборочного исследования фактическая распространенность в данной возрастной группе составила 5,95%. Ранжирование территории Воронежской области по уровню распространенности ожирения, анализ среднесуточных темпов прироста общей заболеваемости за исследованный период показали неравномерность распределения заболеваемости по административным районам области во всех группах населения, что можно связать с различиями в уровне качества получаемой медицинской помощи [85].

В 2019 году распространенность ожирения в Воронежской области была выше российских показателей и составила 1811,2 на 100 тысяч детского населения среди детей до 14 лет и 5232,4 на 100 тыс. детского населения среди подростков 15-17 лет. Обращает внимание высокий прирост заболеваемости – по стране он составил для детей от рождения до 14 лет – 15,1%, в Воронежской области – 5,7%, среди подростков 15-17 лет – 19,0% и 10,2% соответственно [85].

Среди взрослого населения Воронежской области с 1996 по 2017 гг. распространенность ожирения увеличилась в 8 раз – с 233,31 до 1930,95 на 100 тыс. населения. За изученный период среднегодовой темп прироста составил 13,33% [26].

Детское ожирение имеет прогрессирующее течение [86]. На фоне ожирения формируются не только краткосрочные, но и долгосрочные неблагоприятные последствия в физическом и психосоциальном развитии ребенка. Патологическое накопление жировой ткани оказывает влияние на все органы и системы, а также приводит к развитию коморбидной патологии, снижающей качество жизни пациента – нарушению углеводного обмена, что проявляется инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2 типа, дислипидемии, неалкогольной жировой болезни печени, артериальной гипертензии, патологии половой системы, желудочно-кишечного тракта [36; 34]. Сопутствующие заболевания, возникшие на фоне ожирения у детей, сохраняются и прогрессируют во взрослом возрасте [36; 34].

Развитие ожирения в различные периоды детства может быть связано с возрастными особенностями организма ребенка, а также с неравномерным воздействием факторов внешней среды [121].

Факторы риска развития ожирения

1.2.1. Возрастные особенности факторов риска формирования ожирения

Истоки ожирения часто закладываются в первые годы жизни ребенка [52; 34]. Ожирение у детей является значимым фактором риска развития ожирения у взрослых [52]. Среди критических периодов формирования ожирения имеет значение ранний детский и подростковый возраст. У детей раннего возраста часто избыток массы тела и ожирение не принимается во внимание родителями и медицинским персоналом. Данное состояние не воспринимается как отклонение от нормы, особенно в регионах с высокой распространенностью детского ожирения [124]. Более 40% подростков имеют нарушения пищевого поведения, которые могут приводить к перееданию и развитию либо прогрессированию ожирения [31].

Уже в пренатальном периоде могут реализоваться факторы риска развития ожирения. Имеется связь между социальным уровнем семьи и развитием ожирения у ребенка [384]. Результаты исследования, проведенного среди более 63 тысяч детей из 21 страны, показали, что ожирение чаще встречалось у детей, матери которых имели низкий или средний уровень образования [348]. Также детское ожирение встречалось чаще среди населения с низким доходом [19], что можно связать с употреблением продуктов питания с низкой нутритивной ценностью, пищи, богатой быстрыми углеводами и животными жирами, со сложностью приобретения качественных продуктов питания, уменьшением доступа к услугам здравоохранения и занятиям спортом.

Отягощенный наследственный анамнез также вносит вклад в развитие ожирения. Ожирение у одного из родителей в 2–3 раза повышает риск возникновения ожирения у ребенка, в случае, когда оба родителя имеют избыток веса, риск возрастает в 15 раз [19]. Многими исследователями подтверждено, что у родителей с ожирением дети достоверно чаще имели высокий ИМТ [19; 282]. Однако, в данном случае помимо генетической предрасположенности нельзя

исключать из внимания сложившиеся в семье привычки питания и жизненный уклад.

Формированию ожирения может способствовать чрезмерная прибавка в весе во время беременности [227]. У беременных женщин с высоким ИМТ во время беременности, дети в возрасте от 2 до 4 лет имели избыток массы тела и ожирение в 2,5 раза чаще, чем в группе сравнения. К 4 годам 24,1% этих детей страдали ожирением, по сравнению с 9,0% детей, матери которых имели нормальный вес [419].

У беременных с гипергликемией и гестационным сахарным диабетом достоверно чаще рождались дети с макросомией, и в дальнейшем младенцы имели большие прибавки в массе тела [238]. Гипергликемия матери повышает риск развития ожирения также и среди детей, рожденных с нормальным весом [256, 285].

Существуют исследования, подтвердившие значение естественных родов в профилактике детского ожирения. Согласно исследованию N.T. Mueller и соавт. (2017) вероятность избыточного веса или ожирения была наиболее высокой среди детей, рожденных путем кесарева сечения от матерей с ожирением, сравнительно меньшей у детей, рожденных путем кесарева сечения от матерей с избыточным весом, и минимальной у детей, рожденных в результате естественных родов от матерей с ожирением. Наименьший риск отмечался в группе детей, рожденных естественным путем от матерей с нормальным весом [210]. По данным J Blustein и соавт. (2013) к 11 годам у детей, родившихся в результате кесарева сечения, вероятность избыточного веса или ожирения была в 1,83 раза выше по сравнению с детьми, рожденными естественным путем [147].

Активно изучается вопрос о связи детского ожирения с составом микробиоты кишечника, сформировавшейся у ребенка после естественных родов либо родоразрешения путем кесарева сечения. Применение антибактериальных препаратов беременной женщиной может влиять на развитие ожирения у ребенка [255]. По данным исследования Mueller, (2015) при приеме антибактериальных препаратов во время второго и третьего триместров беременности риск развития

ожирения у детей повышался на 84% [343]. Однако, согласно другому крупному исследованию, проведенному среди 53320 пар мать-ребенок, не выявлено корреляции между приемом антибактериальных препаратов беременной и ИМТ детей в возрасте 5 лет [325]. Исследование Jess T. и соавт. (2019) также не выявило связи между пренатальным применением антибиотиков узкого спектра действия и развитием ожирения, применение антибиотиков широкого спектра (амоксициллин, ампициллин) не повлияло на частоту развития ожирения у одиннадцатилетних детей, но повышало риск развития избыточной массы тела у детей в возрасте 7 лет [139].

Дети, имевшие превышающий норму вес при рождении, сравнительно чаще имели ожирение в более взрослом возрасте [151; 140; 397]. В то же время, в работе Baran J. и соавт. (2019) отмечалась связь массы тела при рождении с ИМТ в дальнейшем, но при сравнении групп детей с избыточной массой тела/ожирением и детей с нормальной массой тела, значимых различий в весе при рождении обнаружено не было [358]. Недоношенные дети имели более высокие шансы развития ожирения по сравнению с доношенными новорожденными [413].

Неоднократно описана корреляция между видом вскармливания и ИМТ ребенка [297; 358; 214]. Вероятность развития ожирения выше у детей при искусственном вскармливании, либо при коротком времени грудного вскармливания – менее 6 месяцев, по сравнению с детьми, которые получали грудное молоко более долгий срок [297; 358]. Согласно исследованию, Haschke и соавт. (2019) грудное вскармливание длительностью более 6 месяцев приводило к снижению риска формирования избыточной массы тела у детей в возрасте 2 лет [214]. Превышающее норму потребление белка в первые два года жизни, которое часто является следствием кормления искусственными молочными смесями, приводило к повышению ИМТ в 9 лет и во взрослом возрасте [214; 239]. Грудное вскармливание, помимо снижения риска развития ожирения, формирует здоровое пищевое поведение и режим питания в дальнейшем. Так, дети, находившиеся на естественном вскармливании, реже употребляли сахаросодержащие напитки в возрасте 5 лет [399].

Позднее введение прикорма (в возрасте ≥ 7 месяцев) в исследовании Papoutsou S. и соавт. (2018) было связано с увеличением распространенности избыточного веса и ожирения среди детей на грудном вскармливании [253]. Минимальный риск имели дети, получившие прикорм после 6 месяцев исключительно грудного вскармливания и продолжающие получать грудное молоко в течение первого года жизни. Имеются и противоположные данные, так, в работе Bell S. и соавт. (2018) возраст введения прикорма не был связан с риском избыточного веса или ожирения в возрасте от 24 до 36 месяцев [213].

Исследователи сходятся во мнении, что недостаток сна влияет на нутритивный статус ребенка в любом возрасте. Сон менее 12 часов у младенцев является фактором риска избыточного веса и ожирения в дошкольном возрасте [373]. Недостаток сна влияет на нейроэндокринные функции, что проявляется снижением толерантности к глюкозе и развитию инсулинорезистентности, повышению концентрации грелина и снижению уровня лептина в крови, способствуя повышению аппетита [406]. Установлено, что длительность сна обратно пропорциональна ИМТ и содержанию жира в организме [142]. Недостаточный период сна в возрасте 10–13 лет в 1,6 раз увеличивал вероятность развития ожирения или избыточного веса в возрасте 16–19 лет [415]. В исследовании, проведенном среди 6 324 австралийских детей в возрасте 7–15 лет, мальчики, спящие менее 8 часов, имели избыточный вес в 3,1 раза чаще, чем те, кто спал 10 или более часов. Интересно, что среди девочек не отмечалось связи между продолжительностью сна и избытком массы тела [221]. Согласно исследованию, проведенному в Чили среди детей дошкольного возраста, дети с продолжительностью сна менее 10 часов имели более высокие индексы массы тела по сравнению с группой сравнения [188].

Безусловно, основным фактором развития ожирения является избыточное употребление калорий. Современные дети предпочитают высокоуглеводные перекусы и напитки. Например, употребление фруктового сока может расцениваться родителями и детьми как здоровая привычка, однако высокое содержание простых углеводов и низкое содержание клетчатки приводит к

профициту калорий в рационе. По результатам анкетирования подростков Свердловской области, респонденты с избытком массы тела реже употребляли овощи и фрукты, чаще пропускали завтрак, а также реже занимались физической активностью, в сравнении со сверстниками с нормальной массой тела [47].

Большое количество исследований посвящены связи «экранного времени», затрачиваемого на просмотр видео контента, с развитием ожирения у детей [368; 177; 398]. В данном случае увеличение массы тела можно связать как с уменьшением физической активности и сидячим образом жизни, так и с употреблением фаст-фуда и высококалорийных перекусов во время просмотра, воздействием рекламы, а также с поздним засыпанием и меньшей продолжительностью сна. При уменьшении времени использования компьютера и телевизора удалось снизить ИМТ среди детей с избытком массы тела за счет снижения потребляемых калорий [128].

Большое воздействие на формирование рациона детей и подростков имеет маркетинг. При исследовании рекламы на российском телевидении в 2017г. среди всех возможных товаров наиболее часто рекламировалась еда и напитки (19,2%), на детских каналах преобладала реклама йогуртов, кисломолочных напитков, шоколада и кондитерских изделий [391]. При изучении телевизионной рекламы пищевых продуктов в Кыргызской республике выявлено, что среди всех продуктов питания чаще всего рекламировались сахаросодержащие газированные напитки (49,7%), а также соки (18,3%), соленые закуски (17,0%), шоколад и кондитерские изделия (7,2%), молочные напитки (7,2%), тогда как овощи и фрукты среди рекламируемых товаров представлены не были [69].

Таким образом, в зависимости от возрастной группы, меняются преобладающие факторы риска. Еще пренатально на нутритивный статус в дальнейшем влияют наличие ожирения у родителей, уровень их доходов и образования, прибавка массы тела, прием антибактериальных препаратов и гипергликемия во время беременности у матери, способ родоразрешения. В периоде новорожденности и раннего возраста более значимыми становятся особенности вскармливания и питания ребенка, в более старшем возрасте –

физическая активность, сон, высококалорийные перекусы и избыточный прием пищи при просмотре телепередач и использования гаджетов, а также влияние рекламы пищевых продуктов. Одним из определяющих факторов, регулирующих поступление пищевых продуктов, является пищевое поведение, и его нарушения приводят к формированию и прогрессированию ожирения у детей.

1.2.2. Расстройства пищевого поведения при ожирении у детей

Пищевое поведение состоит из сложного комплекса реакций, включающих эмоциональное отношение к пище, пищевые привычки и стереотипы, восприятие собственного тела и его реакций. Нарушение пищевого поведения влияет на физическое и ментальное состояние человека и приводит к стойким изменениям физиологических механизмов регулирования базовых потребностей [24; 248].

Пищевое поведение может быть адекватным, когда пища необходима для удовлетворения потребности в макро- и микронутриентах, поддержания гомеостаза организма. Но употребление пищи – не только базовая потребность, но и важный социокультурный компонент. К нему относится принятие пищи как способ получения удовольствия и снижения стресса, как средство коммуникации, как проявление отношения к собственной внешности; на питание влияет окружение, религия, культурные, этнические, экономические особенности, маркетинг и реклама [23].

Расстройства пищевого поведения (РПП) в настоящее время признаны специалистами одними из самых сложных заболеваний как в плане диагностики, так и терапии. Нервная анорексия и булимия часто маскируются за социально приемлемыми масками диетических ограничений, а с возникающими жалобами пациенты редко обращаются к специалистам узкого профиля – психиатрам и эндокринологам, что затрудняет своевременное начало лечения. К сожалению, в клинической практике зачастую отсутствует настороженность специалистов (прежде всего педиатров и терапевтов) в отношении РПП, что приводит к недостаточной диагностике указанных расстройств [170].

Выделяют гармоничное (адекватное) и девиантное (патологическое) пищевое поведение. Адекватной формой пищевого поведения считается прием пищи с целью удовлетворения потребности в питательных веществах, когда еда является средством поддержания энергетического и пластического гомеостаза организма [426].

Однако пищевая потребность, будучи чисто биологической по своей природе у животных, у человека используется не только для физиологических целей, но и для удовлетворения ряда социальных и психологических потребностей. Так, прием пищи может быть средством разрядки эмоционального напряжения, компенсации неудовлетворенных потребностей, получения наслаждения, самоутверждения, средством общения и поддержания определенных культурных традиций. Пищевое поведение включает как нормальные пищевые паттерны, так и эпизодические пищевые расстройства и, наконец, патологическое пищевое поведение [67].

Среди патологических форм выделяют экстернальный, эмоциогенный, ограничительный типы пищевого поведения [311]. Экстернальный тип пищевого поведения заключается в высокой подверженности внешним стимулам потребления пищи. Приданном типе пищевого поведения голод возникает не в результате ответа на сигналы организма – опорожнения желудка, изменение концентрации адипокинов, независимо от интервалов приема пищи, а каждый раз, когда человек видит привлекательную внешне и доступную еду [362].

При эмоциогенном типе пищевого поведения стимулом к приему пищи также является не голод, а эмоциональный дискомфорт, который человек пытается облегчить с помощью высококалорийной еды, в которой преобладают продукты, богатые углеводами и жирами. Причиной переедания могут быть как отрицательные, так и положительные эмоции. Ожирение у детей влияет на когнитивную и психоэмоциональную сферу, что проявляется нарушением регуляции эмоций, тревожностью, низкой самооценкой. Среди детей с ожирением эмоциональное переедание встречается чаще, чем у детей с нормальной массой тела [30]

Ограничительный тип поведения проявляется строгим ограничением калорийности и частоты приемов пищи, бессистемностью запретов, стремлении следовать диетам, но при этом периоды ограничений чередуются с компульсивным перееданием и повторным увеличением массы тела. Ограничения в питании вызывают негативные эмоции – раздражительность, утомляемость, агрессивность, тревожность [146].

Пищевое поведение является потенциально модифицируемой причиной, приводящей к развитию ожирения. Паттерны пищевого поведения закладываются в детстве и сохраняются в течение всей жизни. На формирование пищевых привычек влияет окружение ребенка – родители, сверстники, социально-экономические возможности семьи, а также средства массовой информации, которые создают образ социально приемлемого внешнего вида и образа жизни, который может меняться даже в течение нескольких десятилетий [171].

В раннем возрасте наибольшее влияние на формирование стереотипов питания оказывают родители. Кормление как способ отвлечь и успокоить, использование сладкого в качестве поощрения, непонимание потребностей ребенка и идентификацию любого проявления эмоций как чувства голода, отсутствие внимания к рациону ребенка приводят к нарушению распознавания сигналов голода и насыщения, что в дальнейшем формирует предпосылки для развития ожирения. В результате пища становится доминирующим источником удовольствия и комфорта. Среди детей допубертатного возраста исследователи отмечают преобладание экстернального типа нарушения пищевого поведения [351].

Стремление к социально одобряемому внешнему виду, несоответствие «идеалу» или «норме», буллинг среди сверстников вызывает стресс, который в дальнейшем ребенок или подросток может пытаться нивелировать известным способом - приятными ощущениями, связанными с употреблением пищи. Нерациональное ограничение в питании с целью снижения массы тела часто способствует компульсивному перееданию и увеличению массы тела, что в свою очередь вызывает чувство вины – и формирует порочный круг патологического

пищевого поведения, которое может сочетать в себе компоненты эмоциогенного, экстернального и ограничительного видов [417].

Нейрофизиология пищевого поведения

Регуляция пищевого поведения – это сложный и многоуровневый процесс. В центральную нервную систему поступают сигналы от периферических органов, при обработке которых формируется пищевое поведение. Гипоталамус и ствол мозга, взаимодействуя с кортико-лимбической системой, формируют эмоциональный и когнитивный компонент пищевого поведения [374].

Важную роль в регуляции энергетического обмена имеют дугообразные ядра гипоталамуса. Повышающее аппетит влияние оказывает пул клеток, продуцирующих нейропептид Y и агути-подобный белок [377]. Нейропептид Y имеет ряд рецепторов – Y1- Y6, орексигенный эффект осуществляется преимущественно с участием Y1, Y4, Y5 [356; 374]. Интравентрикулярное введение нейропептида Y у грызунов вызывает гиперфагию и ожирение [132]. Агути-подобный белок ингибирует анорексигенное действие меланокортиновой системы, связываясь с рецепторами МК3 и МК4 [193, 328]. Также он вызывает повышение аппетита, но в отличие от нейропептида Y, гиперфагия при экспериментальном центральном введении продолжается более длительное время, около недели [184; 193]. Полиморфизм гена агути-подобного пептида проявляется уменьшением количества жировой ткани в организме.

Часть нейронов дугообразных ядер оказывает анорексигенный эффект за счет секреции работы меланокортиновой системы и кокаин-амфетамин-регулируемого транскрипта (КАРТ). Меланокортиновая система – важная структура, участвующая в регуляции пищевого поведения. Она включает в себя меланокортиновые пептиды и аденокортикотропный гормон, рецепторы МК1-МК5, а также эндогенные антагонисты - агути-подобный белок и белок агути [328]. К меланокортинам относят альфа-меланостимулирующий гормон, катаболическое действие которого осуществляется за счет снижения аппетита, а также воздействия

на щитовидную железу, симпатическую нервную систему и бурую жировую ткань. Рецепторы МК3 экспрессируются в ЦНС и периферических тканях, МК4 - преимущественно в центральной нервной системе, оказывая анорексигенный эффект [328].

Кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт вырабатывается также в латеральных отделах гипоталамуса и других отделах ЦНС. Центральное его введение у грызунов снижает аппетит и устраняет орексиогенный эффект нейропептида Y [286].

Инсулин и лептин оказывают влияние на дугообразные ядра гипоталамуса, снижая секрецию нейропептида Y и агути-подобного белка и стимулируя ПОМК и КАРТ нейроны, тем самым способствуя уменьшению аппетита [250].

Нейроны дугообразных ядер взаимодействуют с другими отделами ЦНС, нейронами второго порядка, участвующими в формировании пищевого поведения. Паравентрикулярные ядра секретируют несколько анорексигенных гормонов: кортикотропин-рилизинг-гормон, гастрин-рилизинг-гормон, тиреотропин-рилизинг-гормон, окситоцин, содержат рецепторы к нейропептиду Y и меланокортину, а также оказывают влияние на блуждающий нерв [250]. Латеральная гипоталамическая область преимущественно имеет анаболическую активность. Её повреждение вызывает афагию. В дорсомедиальных ядрах локализуются нейроны, продуцирующие альфа-меланостимулирующий гормон и нейропептид Y, разрушение этой области приводит к развитию ожирения [160]. В вентромедиальных ядрах вырабатывается гамма-аминомасляная кислота, серотонин, дофамин. Также в них находятся нейроны, реагирующие на уровень гликемии.

Дорсальный вагусный комплекс, располагающийся в стволе мозга, обеспечивает взаимодействие периферических нейронов желудочно-кишечного тракта и ЦНС при помощи блуждающего нерва [190]. Пересечение сенсорных волокон блуждающего нерва вызывает неконтролируемую гиперфагию. Блуждающий нерв имеет большое количество рецепторов к адипокинам –

холецистокинину, лептину, инсулину, грелину, глюкагоноподобному пептиду-1 и др [190].

Кортиколимбический контроль осуществляется при использовании «системы награды», описание которой в 1954г. предложили Olds и Milne [322]. Согласно мотивационной теории Berrige, система награды формируется путем «научения», «удовольствия» и «желания» [305]. Сенсорная информация обрабатывается и преобразовывается с учетом накопленного опыта паралимбической корой, к которой относят гиппокамп, миндалину, периринальную, поясную, энторинальную зоны. «Удовольствие» связано с награждающей функцией, в его формировании задействованы горячие точки - прилежащие ядра, вентральная зона бледного шара, парабрахияльные ядра ствола [305]. Достижение «удовольствия» становится возможным благодаря действию опиоидной и эндоканнабиоидной систем. «Желание» как мотивация к принятию пищи формируется мезолимбической дофаминергической системой. Как правило, удовлетворение «желания» приводит к получению «удовольствия», рассинхронизация этих процессов может быть одной из причин компульсивного переедания.

Дофаминергическая система включает нигростриарный, мезолимбический и мезокортикальный тракт. В области дугообразных ядер и латеральной гипоталамической зоны дофамин оказывает анорексигенный эффект, в области вентромедиальных ядер – орексигенный. Высвобождение дофамина в полосатом теле пропорционально субъективному уровню удовольствия от приема пищи [376]. Дофамин участвует в формировании зависимости, в том числе пищевой. Повторное введение положительного стимула, будь то еда или наркотические препараты, сопровождается снижением дофаминергической реакции на другие стимулы [410].

Сложная регуляция пищевого поведения проявляется в изменениях секреции адипокинов, инкретинов и других гастроинтестинальных пептидов, вырабатывающихся в ответ на прием пищи.

1.3. Роль гормонов жировой ткани, цитокинов и инкретинов в формировании и прогрессировании ожирения и его осложнений

Жировая ткань вырабатывает адипокины - гормоны, воздействующие на уровень обменных процессов. Они имеют важное значение и в формировании сопутствующей патологии при ожирении. Лептин, спексин, адипонектин, фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкины-6, и -8 и другие биологически активные вещества влияют на процессы атерогенеза, липидного и углеводного обмена [133].

Лептин – пептидный гормон, регулирующий энергетический обмен и метаболические процессы, оказывает влияние на аппетит, массу тела, репродуктивную систему, процессы ангиогенеза, липолиза, участвует в провоспалительных иммунных реакциях [355]. Лептин выделяется адипоцитами белой жировой ткани, однако в меньшем количестве содержится в бурой жировой ткани, плаценте, мышцах, костном мозге [355]. Из-за размера молекулы (16 кДа) лептин не способен свободно проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывает свое действие путем связывания с лептиновыми рецепторами (Ob-R). При взаимодействии лептина со специфическим рецептором в нейронах дугообразного ядра гипоталамуса ингибируется синтез и высвобождение орексигенных факторов - нейропептида Y и агутиподобного пептида, а также стимулируется выработка проопиомеланокортина, обладающего анорексигенным действием [289; 292]. Лептин имеет атерогенное действие, он регулирует продукцию NO-синтазы в клетках эндотелия, способствует процессам перекисного окисления и накопления активных форм кислорода, что приводит к пролиферации и миграции эндотелиальных и гладкомышечных клеток, стимулирует ангиогенез [189; 304]. Концентрация лептина в крови меняется в течение суток, в ночное время его содержание выше. Пик секреции лептина приходится на 19 ч вечера, затем его выработка снижается до базального уровня в 2 ч ночи [97].

Помимо влияния на регулирование аппетита и энергетический обмен, лептин воздействует на половую систему человека путем стимулирования выработки гонадотропин релизинг-гормона нейронами преоптической области гипоталамуса

[106]. Лептин оказывает влияние на всю гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, однако, существует множество исследований, показывающих, что стимулирующее действие на репродуктивную систему происходит при физиологической концентрации лептина в крови, в случае же лептинорезистентности, когда уровень значительно превышает норму, возникает ингибирующее действие. У женщин снижается синтез эстрадиола и прогестерона в фолликулах яичников, у мужчин концентрация лептина в сперме отрицательно коррелирует с подвижностью сперматозоидов и их количеством, в результате чего фертильная функция снижается [290].

Адипонектин – секретируемый жировой тканью пептидный гормон, который считается «протективным», так как осуществляет противовоспалительное, антиатерогенное и вазопротективное действие. Его функции связаны с уменьшением инсулинорезистентности, снижением в плазме крови концентрации триглицеридов и повышением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, а также с уменьшением количества висцеральной жировой ткани [73]. В крови адипонектин циркулирует в виде нескольких изоформ (тример, гексамер, мультимер), наиболее активной является высокомолекулярная форма. Уровень адипонектина отрицательно коррелирует с ИМТ. Его содержание снижается при развитии ожирения и повышается при нормализации массы тела. Выявлено, что концентрация адипонектина в сыворотке крови ассоциирована с абдоминальным перераспределением жировой ткани [360]. Так, согласно исследованию, Никитиной И.Л. и соавт. (2013) у детей школьного возраста с конституционально-экзогенным ожирением уровень адипонектина в крови был снижен [21].

Провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли и интерлейкины, снижают секрецию адипонектина, что объясняет более низкие его уровни при ожирении в условиях хронического низкоактивного воспаления [82].

Адипонектин повышает утилизацию глюкозы скелетными мышцами, способствует окислению жирных кислот, снижает глюконеогенез в печени путём активации АМФ-протеинкиназы, что способствует снижению уровня глюкозы крови и снижает инсулинорезистентность. Антиатерогенное действие

адипонектина проявляется в ингибировании адгезии моноцитов к эндотелиальной поверхности сосудистой стенки, препятствии пролиферации, гладкомышечных клеток сосудистой стенки и трансформации макрофагов в пенистые клетки, стимуляции выработки оксида азота в эндотелии через активацию фосфатидилинозитол-3-киназного пути фосфорилирования эндотелиальной NO-синтазы [73]. Адипонектин также предотвращает индуцированный церамидами и воспалительными цитокинами апоптоз β -клеток поджелудочной железы [134]. Исследования показывают связь низких уровней адипонектина с риском развития сахарного диабета 2 типа [291; 153].

Спексин – пептидный гормон, вырабатываемый преимущественно адипоцитами белой жировой ткани и участвующий в процессах регулирования метаболизма. Открытие этого адипокина произошло относительно недавно – в 2007г., и его биологические функции в настоящее время продолжают активно изучаться. Спексин оказывает анорексигенное, анальгезирующее, анксиолитическое и антидепрессивное действие [232]. Анорексигенное действие спексина возникает в результате его влияния на продукцию нейропептида Y и агутиподобного пептида, а также систему проопиомеланокортина в нейронах гипоталамуса. Согласно исследованию, Kumar S. и соавт. (2016) уровень спексина был значительно снижен у детей с ожирением по сравнению с контрольной группой [197]. Кроме того, выявлена отрицательная связь между концентрациями лептина и спексина [371]. Обсуждается влияние спексина на обмен глюкозы и липидов. Некоторые исследования демонстрируют обратную зависимость с уровнем глюкозы крови, гликированного гемоглобина, триглицеридов и холестерина [378]. В настоящее время спексин рассматривают как возможный биомаркер кардиометаболического риска. У подростков с ожирением и низким уровнем спексина выявлены более высокие уровни высокочувствительного C-реактивного белка, а также повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний [361, 375, 418]. В исследовании Kumar S. (2018) измеряли уровень спексина у 12 девочек-подростков до операции обходного желудочного анастомоза по Ру и через 6 месяцев после операции. Концентрация сывороточного спексина увеличилась

через 6 месяцев после операции обратно пропорционально соответствующему изменению индекса массы тела. Также была выявлена прямая корреляция с высокомолекулярным адипонектином [361]. В исследовании Hodges среди молодых людей в возрасте от 13 лет до 21 года при определении уровня спексина в сыворотке крови натощак у подростков с нормальной массой тела, ожирением и сахарным диабетом 2 типа не выявлено существенных различий. При проведении орального глюкозотолерантного теста в группе здоровых пациентов также не отмечалось изменений концентрации спексина натощак, через 30 и 120 минут [217].

Ожирению сопутствует хронический воспалительный процесс, что проявляется нарушением продукции цитокинов. Отмечено, что при ожирении отмечается инфильтрация жировой ткани макрофагами [Хи, 2003]. При снижении массы тела степень инфильтрации макрофагами снижается, что положительно влияет на цитокиновый профиль. Фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) – провоспалительный цитокин, который вырабатывается макрофагами преимущественно белой жировой ткани и участвует в каскаде воспалительных реакций. ФНО- α активирует ядерный транскрипционный фактор NF- κ B в клетках печени и жировой ткани, усиливает фосфорилирование инсулинового рецептора 1 типа, что препятствует связыванию инсулина с рецепторами приводит к развитию инсулинорезистентности. Высокие уровни ФНО- α провоцируют развитие инсулинорезистентности в экспериментальных работах на грызунах, что было доказано еще в 1997г [350]. Введение ингибиторов ФНО- α пациентам с сахарным диабетом 2 типа не улучшало чувствительность к инсулину, однако лечение пациентов с ревматоидным артритом ингибитором ФНО- α привело к снижению у них инсулинорезистентности по данным Там и соавт. [257].

Интерлейкины 6 и 8 (ИЛ-6, ИЛ-8) – провоспалительные цитокины, продуцируемые жировой тканью. Около трети циркулирующего в крови ИЛ-6 секретируется белой жировой тканью [383]. ИЛ-6 и ИЛ-8 индуцируют синтез провоспалительных белков, таких как фибриноген и С-реактивный белок (СРБ). При ожирении уровень ИЛ-6 положительно коррелирует с ИМТ и содержанием

свободных жирных кислот в крови [263]. ИЛ-6 предположительно снижает экспрессию транспортера глюкозы-4 и субстрата инсулинового рецептора-1, снижает экспрессию липопротеиновой липазы в адипоцитах, увеличивает продукцию триглицеридов [370; 166]. Концентрация в крови ИЛ-8 также коррелирует с ИМТ [224; 254]. Уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 имеют связь с инсулинорезистентностью [370]. Согласно исследованию Kobashi С. И соавт. (2009) ИЛ-8 вызывает резистентность к инсулину путем ингибирования фосфорилирования протеинкиназы В в адипоцитах, индуцированного инсулином, вследствие чего нарушается утилизация глюкозы клетками [265].

С-реактивный белок (СРБ) – белок, синтезируемый гепатоцитами, в ответ на стимуляцию ИЛ-1 и ИЛ-6, а также ФНО- α [370; 166; 192]. Ожирение ассоциировано с более высокими уровнями СРБ как у детей, так и у взрослых [359; 244]. Имеются данные о корреляции СРБ и лептина. СРБ также рассматривают как маркер риска сердечно-сосудистых заболеваний, описывают его влияние на процессы атерогенеза [192]. СРБ ингибирует выработку эндотелиального оксида азота, стимулирует экспрессию молекул адгезии эндотелиальных клеток, способствует миграции моноцитов в атероматозную бляшку [191]. По данным исследований, уровень СРБ в плазме коррелирует с массой жировой ткани в организме, висцеральным ожирением и инсулинорезистентностью [192;191].

Важную роль в регуляции аппетита, влиянии на обмен веществ, кроме гормонов, вырабатываемых жировой тканью, играют гастроинтестинальные пептиды – гормоны, которые вырабатываются в желудочно-кишечном тракте в ответ на прием пищи и стимулируют секрецию инсулина. Среди инкретинов наиболее изучены глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1). Из проглюкагона в альфа-клетках поджелудочной железы синтезируется глюкагон, а в клетках дистальных отделов тонкой кишки – глюкагоноподобные пептиды 1 и 2 и глицентин. Свойствами инкретинов обладают также оксинтомодулин и холецистокинин.

Эндокринная часть поджелудочной железы вместе с кишечными эндокриноцитами является самой крупной железой внутренней секреции

человеческого организма [8]. Глюкагон – гормон, синтезируемый А-клетками поджелудочной железы, соединяясь со специфическими рецепторами мембраны гепатоцитов, он вызывает распад гликогена в печени, активирует глюконеогенез, липолиз и кетогенез в печени [126]. Секреция глюкагона регулируется концентрацией глюкозы крови по принципу обратной связи [8]. Органами-мишенями для глюкагона служат печень, миокард и жировая ткань. Глюкагон оказывает ино- и хронотропное действие на сердечную мышцу, приводит к увеличению частоты и силы сердечных сокращений и повышению артериального давления. Он улучшает кровоснабжение скелетных мышц, повышает секрецию катехоламинов в мозговом слое надпочечников, в высоких концентрациях оказывает спазмолитическое действие, расслабление гладкой мускулатуры внутренних органов [8]. Глюкагон увеличивает секрецию инсулина В-клетками поджелудочной железы и тормозит активность инсулиназы, что служит механизмом, регулирующим вызываемую глюкагоном гипергликемию [126].

Глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (ГИП) - гормон, секретлируемый нейроэндокринными К-клетками тонкого кишечника. Основные физиологические функции ГИП заключаются в стимуляции секреции глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы и регуляции адипогенеза [138]. ГИП в отличие от другого представителя инкретиновых гормонов – глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), способен ингибировать липолиз и стимулировать липогенез [247]. У здоровых людей до 70% секретлируемого после приема пищи инсулина вырабатывается за счет действия инкретинов ГПП-1 и ГИП [1].

У пациентов с ожирением выявляются более высокие уровни глюкозозависимого инсулиноотропного пептида [32]. Экспериментально выявлено, что у мышей, лишенных рецепторов к ГИП, ожирение не развивалось [264].

Глюкагоноподобный пептид -1 (ГПП-1) вырабатывается L-клетками подвздошной кишки. К основным функциям относят глюкозозависимую секрецию инсулина, снижение опорожнения желудка и моторики ЖКТ, стимуляцию насыщения. Концентрации ГПП-1 в плазме находятся на самом низком уровне после ночного голодания, быстро увеличиваются во время еды и обычно не

возвращаются к утреннему уровню между приемами пищи. Вырабатываемый в кишечнике ГПП-1 снижает связанное с приемом пищи повышение гликемии путем стимуляции секреции инсулина (т.е., действуя как инкретин), ингибируя секрецию глюкагона, замедляя опорожнение желудка [236]. Дефекты секреции или передачи сигналов ГПП-1 могут способствовать перееданию при ожирении.

Глицентин является производным проглюкагона, секретируется в L-клетках тонкого кишечника. Выработка глицентина стимулируется приемом пищи, о чем свидетельствует повышение концентрации глицентина в плазме после поступления глюкозы, липидов и аминокислот в двенадцатиперстную кишку [321]. Согласно исследованию, Raffort и соавт. (2018) концентрация глицентина в сыворотке крови натощак снижена у пациентов с морбидным ожирением [198].

Холецистокинин – паракринный регулятор аппетита, пептид, вырабатываемый клетками тонкого кишечника в ответ на прием пищи. Концентрация холецистокинина в крови остается повышенной в течение 5 часов после поступления пищи, при этом жиры и белки являются более мощными стимуляторами высвобождения холецистокинина, чем углеводы [Chaudhri, 2006]. Холецистокинин участвует в процессах переваривания пищи, вызывая расслабление сфинктера Одди, сокращение стенок желчного пузыря, уменьшение секреции желудочного сока, снижение моторики желудка. Задержка пищи стимулирует механорецепторы, сигналы от которых по механизму обратной связи формируют ощущение сытости [70]. Холецистокинин не способен проникать через гематоэнцефалический барьер, но в ответ на прием пищи вырабатывается нейронами гипоталамуса. Существуют два вида рецепторов холецистокинина, один из них, алиментарный - находится в желудочно-кишечном тракте, второй – в нейронах периферической и центральной нервной системы, а также в париетальных клетках желудка. Связывание холецистокинина с рецептором 1 типа приводит к афферентной активации блуждающего нерва [364]. Холецистокинин снижает выработку орексигенных пептидов в гипоталамусе и предотвращает стимуляцию нейронов грелином [173]. В экспериментальных условиях введение октапептида холецистокинина уменьшало чувство голода, размер порции и

продолжительность приема пищи у людей, однако при введении более чем за 30 минут до еды анорексигенного эффекта не наблюдалось [218; 194].

Оксинтомодулин – пептидный гормон, вырабатываемый L-клетками кишечника в ответ на поступление пищи. Оксинтомодулин является продуктом предшественника глюкагона, проглюкагона, продуцируемого и высвобождаемого из эндокринных L-клеток кишечника после ферментативной обработки предшественником прогормон-конвертазы 1/3. Он обладает глюкагон-подобной биологической активностью, активирует рецептор глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и опосредованного рецептора глюкагона, действует через рецепторы ГПП-1 в дугообразном ядре, вызывая чувство насыщения [365]. Это дало молекуле интересный статус ко-агониста глюкагона-ГПП-1, который в настоящее время привлекает значительный интерес своим потенциалом в лечении диабета и ожирения. Оксинтомодулин оказывает различные эффекты, включая улучшение толерантности к глюкозе, стимулирование расхода энергии, ускорение липолиза печени, ингибирование приема пищи, задержку опорожнения желудка, нейропротекцию и облегчение боли [314]. Сочетание эффектов ГПП-1 и глюкагона рассматривается как потенциально более эффективное лечение ожирения, чем агонисты ГПП-1 [335]. Инъекции ОХМ у человека вызывают значительное снижение веса и аппетита, а также увеличение расхода энергии. Активация рецептора глюкагона связана с повышением уровня глюкозы, что нежелательно у пациентов с СД2, но антидиабетические свойства агонизма ГПП-1, как ожидается, будут противодействовать этому эффекту. Введение оксинтомодулина улучшило толерантность к глюкозе у мышей с ожирением, вызванных диетой [335]. У пациентов с избытком массы тела и ожирением при подкожном введении оксинтомодулина три раза в день по 400 нмоль перед приемом пищи в течение 4 недель, наблюдалось снижение массы тела в среднем на 2,3 кг [384]. Двойные агонисты глюкагона и ГПП-1 представляют собой новый терапевтический подход к диабету и ожирению с потенциалом для усиленной потери веса и улучшения гликемического контроля по сравнению с агонистами ГПП-1.

К гастроинтестинальным полипептидам относят также грелин и обестатин.

Грелин представляет собой ацилированный пептид из 28 аминокислот, идентифицированный Kojima в 1999 г. [235]. В основном грелин синтезируется в клетках слизистой оболочки желудка, а также обнаруживается на более низких уровнях в кишечнике, гипофизе и гипоталамусе. Отмечается циркадная динамика концентрации грелина в крови – постепенное снижение его уровня после полуночи, увеличение начинается только после пробуждения [402]. Секретию грелина стимулирует опустошение желудка. Грелин связывается с секреторным рецептором гормона роста 1а, рецептором, связанным с G-белком, расположенным в гипофизе, гипоталамусе и некоторых периферических тканях [320]. Основными функциями грелина являются стимулирование аппетита, усиление моторики желудочно-кишечного тракта, снижение глюкозозависимой секреции инсулина, стимулирование выработки гормона роста. Повышенный уровень грелина в организме вызывает активацию ферментов, отвечающих за отложение жировых запасов, и уменьшает потребление уже имеющихся жировых отложений, стабилизируя их. Грелин плазмы натощак отрицательно коррелировал с процентным содержанием жира в организме [185]. Грелин имеет обратную связь с индексом массы тела: он повышается при дефиците массы тела, например, при нервной анорексии, и снижается при ожирении [338].

В 2005 г. Чжан и соавт. выделили пептид, полученный в результате посттрансляционного процессинга гена препрогрелина - обестатин. Обестатин кодируется тем же геном, что и грелин. В отличие от грелина, вызывающего гиперфагию и ожирение, обестатин, по-видимому, действует как аноректический гормон, уменьшая аппетит и снижая массу тела. Удаление желудка путем гастрэктомии снижает уровни циркулирующего обестатина и грелина у крыс на 50–80% [208]. Внутривентрикулярное или интрацеребровентрикулярное введение обестатина подавляло аппетит и моторику желудка *in vivo*. Также введение обестатина снижало массу тела *in vivo* и подавляло сократительную активность мышц тощей кишки *in vitro*. Ряд исследований показывает, что обестатин участвует в улучшении памяти, регулировании сна, влиянии на пролиферацию клеток, стимулирует секрецию панкреатических ферментов и ингибирует

глюкозозависимую секрецию инсулина [319]. Уровень обестатина в плазме значительно ниже у людей с ожирением по сравнению с пациентами с нормальным весом. Zou и др. исследовали влияние обестатина на ожирение у детей путем измерения обестатина натощак и соотношения грелин/обестатин [388]. Уровень обестатина в плазме натощак при ожирении был снижен. Также соотношение грелин/обестатин у детей с ожирением было значительно ниже, а не выше, чем в контроле, в отличие от исследования соотношения грелин/обестатин у взрослых. Некоторые исследования также говорят об антиоксидантном эффекте обестатина [318].

Нарушения физиологической роли гастроинтестинальных гормонов, повышенная продукция адипокинов, другие нейрогуморальные изменения, способствующие формированию и прогрессированию ожирения, приводят к изменению функционирования разных органов и систем организма. Ожирение опасно не только увеличением массы тела, но и формированием многочисленных осложнений со стороны практически всех систем организма. Необходимо выявлять факторы, которые могут служить ранними предикторами развития осложнений для последующей коррекции и предотвращения прогрессирования указанных состояний. Наиболее важными и часто встречающимися осложнениями ожирения являются нарушения углеводного обмена, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и артериальная гипертензия. Кроме того, в последние годы активно изучается поражение почек, связанное с ожирением.

1.4. Характеристика осложнений ожирения у детей

1.4.1. Нарушения углеводного обмена

Ожирение у детей приводит к различным нарушениям углеводного обмена: может выявляться нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе или развиваться сахарный диабет 2 типа [420].

Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) диагностируется у 5-25% детей с ожирением [245; 158; 347; 345]. По данным Di Bonito P. и соавт. распространенность НТГ не различается от детей и подростков [258], по другим данным – в подростковом возрасте она значительно выше [245]. У взрослых пациентов НТГ является предиктором развития СД 2-го типа [346]. Но в педиатрической практике исходы данного состояния могут быть различными. В исследовании Kleber M. и соавт. (2011) было показано, что только у 2% детей и подростков с НТГ при повторном обследовании через 3–5 лет диагностирован СД 2-го типа, а 75% детей возвращались к нормогликемии [259]. Риск развития СД 2-го типа был выше при более высоких значениях гликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой и при большой прибавке массы тела, и не зависел от возраста, пола, степени ожирения, АД и уровня гликемии натощак [259]. Основным фактором риска прогрессирования НТГ до СД 2-го типа является инсулинорезистентность [176].

У детей распространенность нарушения гликемии натощак (НГН) ниже, чем НТГ и составляет 3–8% [258; 347; 345], хотя в отдельных популяциях может быть значительно выше, например, среди шведских детей с ожирением достигала 36% [245].

Фактором, усугубляющим нарушения углеводного и липидного обмена у детей с ожирением, является дефицит витамина D. У людей с ожирением витамин D избыточно накапливается в жировой ткани, что снижает его биодоступность [57]. Витамин D оказывает влияние на секрецию инсулина, чувствительность периферических тканей к инсулину и хроническое низкоактивное воспаление за счет повышения синтеза провоспалительных цитокинов [387]. Повышение уровня ФНО- α , свободных жирных кислот, абдоминальный тип ожирения, гиперинсулинемия приводят к развитию инсулинорезистентности (ИР) [78].

Для диагностики ИР используются расчетные индексы, основанные на определении инсулина и глюкозы натощак - НОМА-IR (Homeostatic model assessment – оценка гомеостатической модели), индекс Caro и индекс Matsuda. По данным Таранушенко Т.Е. и соавт. (2017) гиперинсулинемия выявлена у 65-75%

пациентов с ожирением, при этом продукция инсулина увеличивалась при увеличении степени тяжести ожирения. Инсулинорезистентность была достоверно выше у детей с ожирением 3 степени - 43,5-47,8%, по сравнению с 10% пациентов с ожирением 2 степени [78].

Сахарный диабет 2-го типа обычно манифестирует у детей с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), так как эти заболевания имеют сходные механизмы патогенеза [158; 347]. При манифестации СД 2-го типа в детском возрасте часто выявляются и другие осложнения ожирения и СД: артериальная гипертензия - в 11,6–33,8%, дислипидемия – 4,5–79,7%, микроальбуминурия – 6,3–16,6%, ретинопатия – 13,9% [176; 401]. Особенностью СД 2-го типа, развивающегося в детском возрасте, является раннее развитие осложнений и быстрое формирование потребности в инсулине [2].

Пациентам с нарушениями углеводного обмена даются рекомендации по диетотерапии и физической активности, при их неэффективности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа назначается терапия метформином [86]. Метформин относится к группе бигуанидов, гипогликемических препаратов для лечения сахарного диабета. Он повышает чувствительность рецепторов периферических тканей к инсулину и утилизацию глюкозы клетками, ингибирует в печени глюконеогенез и гликогенолиз и задерживает всасывание глюкозы в кишечнике [7]. Использование метформина в педиатрической практике разрешено у детей старше 10 лет с установленным диагнозом сахарного диабета 2 типа [86]. Метформин приводит к стабилизации массы тела ребенка, улучшает метаболический профиль и инсулинорезистентность у подростков с ожирением [288; 211].

В случаях отсутствия контроля гликемии при приеме пероральных препаратов назначается инсулинотерапия [2].

Важным элементом терапии нарушений углеводного обмена является регулярный контроль гликемии [2]. Для самоконтроля гликемии у подростков могут использоваться мобильные приложения, в которые данные из глюкометра загружаются автоматически [22]. Приложение позволяет вносить сведения о приемах пищи, физической активности, принимаемых лекарственных препаратов.

Приложение может устанавливаться как на телефон ребенка, так и на смартфон родителей, что дополнительно способствует повышению приверженности к самоконтролю. Использование мобильных приложений, помогающих осуществлять контроль гликемии, при СД 2-го типа способствует повышению доли пациентов с целевым уровнем гликированного гемоглобина [220].

Выявляемые нарушения углеводного обмена при ожирении у детей часто формируются вместе с развитием и прогрессированием неалкогольной жировой болезни печени.

1.4.2. Неалкогольная жировая болезнь печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой хроническое воспалительное заболевание, сопровождающееся клинικο-морфологическими изменениями печени, у детей, не имеющих в анамнезе генетических, инфекционных заболеваний, приема гепатотоксичных препаратов и употребления этанола [339]. Основная опасность данного заболевания связана с повышенным риском развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений во взрослом возрасте. В редких случаях может наблюдаться быстрое прогрессирование НАЖБП, приводящее к циррозу и последующей необходимости трансплантации печени. Данное состояние у детей чаще ассоциировано с ожирением. Средняя распространенность НАЖБП у детей с ожирением составляет 34,2% (95% ДИ: от 27,8% до 41,2%) [396]. НАЖБП в детском возрасте чаще протекает бессимптомно и является случайной находкой по результатам биохимического исследования крови или данным ультразвукового (УЗ) исследования [43]. В клинической практике в качестве лабораторного маркера НАЖБП наиболее часто используется аланинаминотрансфераза (АЛАТ). Однако, весомым его недостатком является невозможность надежно дифференцировать тяжесть НАЖБП и у детей, и взрослых [165]. Наиболее точным методом определения стадии НАЖБП на сегодняшний день является биопсия печени. Морфологически стадии НАЖБП верифицируются как стеатоз,

характеризующийся инфильтрацией гепатоцитов жиром, и его прогрессирующие формы, такие как неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз и цирротическое поражение. Поиск новых, неинвазивных маркеров является одним из перспективных направлений детской эндокринологии и гастроэнтерологии.

Анализируя патогенез НАЖБП, стоит выделить несколько важных факторов ее формирования. Наиболее важным фактором является инсулинорезистентность. При избыточном потреблении высококалорийной пищи в кровяное русло, а затем в ткани поступает избыточное количество свободных жирных кислот (СЖК) из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Их избыток превращается в триглицериды (ТГ), которые при наличии генетической предрасположенности накапливаются в жировой ткани [385]. Жировая ткань, в свою очередь, секретирует адипокины и воспалительные цитокины (IL-6 и TNF α -1), одновременно с этим снижается адипонектин. Это приводит к хроническому воспалению. Накопление жира в печени является результатом дисбаланса между захватом, синтезом, выведением и окислением жирных кислот. Периферическая ИР у пациентов с НАЖБП, увеличивает приток к печени СЖК и стимулирует печеночный липогенез. Накопившиеся в печени триглицериды и токсичные метаболиты приводят к липотоксичности, митохондриальной дисфункции и «стрессу» эндоплазматического ретикулама. Все это ведет к повреждению гепатоцитов, апоптозу и фиброзу [299]. Так же важна роль генетической предрасположенности. Выявлено несколько белков, связанных с НАЖБП - PNPLA3 (кодирующий белок 3, содержащий домен пататин-фосфолипазы) и TM6SF2 (кодирующий член 2 трансмембранного суперсемейства) [111; 6].

Изучается роль эндогенных глюкокортикоидов (ГК) в патогенезе повреждения печени при ожирении. Исследования их влияния на механизм формирования НАЖБП противоречивы. По данным Auer M.K. и соавт. (2016) адипоциты висцеральной ткани людей с ожирением, экспрессируют более высокое количество глюкокортикоидных рецепторов по сравнению с людьми, имеющими нормальный вес [156]. Избыток эндогенных ГК может опосредованно влиять на накопление жира в печени с помощью таких механизмов, как стимуляция

печеночного липогенеза, усиление глюконеогенеза, с ингибирование печеночного β -окисления, усиление липолиза жировой ткани и поглощения свободных жирных кислот клетками печени. Фермент 11β -гидроксистероиддегидрогеназа типа 1 (11β -HSD1), который превращает неактивный кортизон в активный кортизол, по-видимому, играет потенциально важную роль в опосредованном избытке ГК, развитии НАЖБП и резистентности к инсулину. Фермент сверхэкспрессируется в висцеральной жировой ткани у людей с ожирением (по сравнению с людьми, имеющие нормальный вес), что приводит к увеличению воздействия кортизола на печень. Еще одним ферментом, участвующим в метаболизме ГК, является 5α -редуктаза. Этот фермент повышает печеночный клиренс кортизола, превращая его в неактивный метаболит кортизон. Было высказано предположение, что активация 5α -редуктазы может действовать как защитный механизм, предотвращающий прогрессирование метаболических нарушений в печени за счет увеличения местного клиренса ГК. В целом, избыточные уровни ГК, по-видимому, играют важную роль в развитии резистентности к инсулину и НАЖБП, хотя клиническое применение для потенциального противодействия действию ГК еще предстоит выяснить [234].

Постепенно появляются новые данные о влиянии НАЖБП на общеклинические показатели крови. В своем исследовании Valentina Giorgio с соавт. (2017) пришли к выводам, что показатели гемоглобина и гематокрита являются независимыми предикторами выраженности фиброза у детей с НАСГ [Giorgio, 2017]. Авторами получены данные, что дети с НАСГ имели более высокие показатели RDW (red cell distribution width, распределение эритроцитов по величине), чем пациенты со стеатозом [234]. Механизм повышения уровня гематокрита при НАСГ точно не известен. Одна из теорий — ассоциация гипоксии, дислипидемии, и синдрома обструктивного апноэ сна. При гипоксии происходит стимуляция эритропоэза и повышение уровня гематокрита. Кроме того, гипоксия регулирует экспрессию генов, участвующих в выработке и метаболизме липидов, и, как следствие, способствует прогрессированию НАСГ за счет ИР. ТГ циркулируют по кровотоку вместе с другими липопротеинами. Повышение уровня

ТГ увеличивает количество «больших» липопротеинов, таких как ЛПОНП и хиломикронов. Это в свою очередь ведет к увеличению вязкости крови и повышению уровню гематокрита [272].

Так же существует теория о связи повышенного уровня гематокрита с инсулинорезистентностью (ИР), диагностируемой при помощи индекса НОМА [141]. Вероятно, этот эффект вызван тем, что инсулин снижает объем плазмы за счет увеличения транскапиллярного выхода альбумина. Так как этот механизм не опосредован адренергическими агентами, можно предположить, что он связан с инсулин-индуцированным увеличением капиллярного кровотока в мышцах. Одновременно инсулин активирует симпатические нервы, что также усиливает мышечный кровоток [141].

НАЖБП является часто встречающимся и прогрессирующим осложнением ожирения, существует необходимость в поиске ранних маркеров формирования стеатогепатита, в том числе связанных с инсулинорезистентностью.

Перечисленные выше факторы участвуют в формировании и другого осложнения ожирения, часто формирующегося у детей и подростков – артериальной гипертензии.

1.4. 3. Артериальная гипертензия

Сохраняет актуальность проблема изучения артериальной гипертензии (АГ) в детском возрасте [15; 94]. В случае сочетания с ожирением, оба заболевания взаимно ухудшают состояние пациента, увеличивают риск осложнений и частоту летальных исходов в молодом возрасте в результате развития сердечной недостаточности, хронической болезни почек, ишемической болезни сердца, нарушений мозгового кровообращения и патологии магистральных артерий [13; 424].

Данные о встречаемости АГ у детей с избытком массы тела и ожирением различаются от 1% до 18% [3; 33]. Ожирение, в свою очередь, является одной из основных причин (57%), способствующих развитию АГ у детей и подростков,

далее идут заболевания почек (25%), заболевания аорты (10%) и другие болезни эндокринной системы (8%). По данным исследования, проведенного МОНИКИ, среди 483 обследованных детей с ожирением, неоднократное повышение АД в анамнезе отмечалось более чем у половины пациентов (56,1% детей) [15]. При повторном измерении повышенное артериальное давление зарегистрировано у 60,5% больных, при этом признаки АГ 1-ой степени были выявлены у 26,1%, а у 13,8% пациентов установлена АГ 2-ой степени. Повышение АД отмечалось у 2/3 детей в возрастной подгруппе 12-16 лет (63,9%) и половины детей 9-11 лет (45,9%) [15]. По данным суточного мониторирования АД, лабильная АГ выявлена у 35,8% детей, стойкая систолическая АГ - у 31,5%, систоло-диастолический вариант АГ - у 5,0% детей. Важным показателем, который характеризовал течение АГ у детей с ожирением, выступал индекс времени систолического АД, отражающий долю времени, в течение которого АД было повышено. При анализе циркадного профиля АД подтверждено, что при ожирении в детском возрасте преобладает недостаточное ночное снижение систолического артериального давления, при котором суточный индекс САД находится в диапазоне от 0 до 10% («non-dipper»). «Non-dipper» САД составили 41,8%, доля «non-dipper» по ДАД составила 3,7%, тогда как «over-dipper» (суточный индекс ДАД более 20%) выявлено 16,9%. У 69,2% больных отмечалось повышение среднесуточного пульсового давления. Полученные данные имеют важное значение в оценке прогноза заболевания, поскольку недостаточная степень снижения АД ночью является существенным фактором риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, ассоциируется с гипертрофией миокарда левого желудочка, ранним поражением экстракраниальной части сонных артерий, а также повышенным риском синдрома внезапной смерти в ночное время [15].

Дети с ожирением развивают артериальную гипертензию в более раннем возрасте, чем дети с нормальной массой тела и избытком массы. Согласно Рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте (2012), риск развития артериальной гипертензии во взрослом возрасте увеличивается в 2-3 раза при выявлении повышенного

артериального давления в детстве и повышается в 5-7 раз при сочетании повышенного АД с избыточной массой тела и ожирением [3]. Динамика артериального давления в любом возрасте зависит от значения индекса массы тела. Об этом свидетельствуют и данные, опубликованные Американской Академией Педиатрии [382]: повышенный ИМТ даже в раннем детском возрасте ассоциирован с более высоким артериальным давлением в будущем, вместе с тем риск формирования АГ возрастает с увеличением степени ожирения. Дети с ожирением имеют более неблагоприятный прогноз артериальной гипертензии, для них характерно раннее поражение органов-мишеней и развитие осложнений во взрослом возрасте, что подтверждено многочисленными научными работами [172].

Исследователями выявлена прямая связь между ожирением и ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией [20]. Прирост ИМТ на каждые 10% сопровождается увеличением АД на 6,5 мм рт. ст. [424; 269]. Исследование INTERSALT (an International Study of Electrolyte Excretion and Blood Pressure) продемонстрировало, что при увеличении массы тела на 4,5 кг систолическое АД увеличивается на 4,5 мм рт. ст. [269].

Артериальная гипертензия является многофакторным заболеванием. Существует несколько предположений о механизмах формирования АГ у детей с нарушением питания. Возникающая при ожирении инсулинорезистентность приводит к повышению активности симпатической нервной системы, что вызывает активацию юкстагломерулярного аппарата почки и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в результате чего повышается реабсорбция натрия и воды, повышается общее периферическое сосудистое сопротивление. Другим механизмом является развитие эндотелиальной дисфункции – в частности, выработка активных форм кислорода запускает процессы перекисного окисления, в результате чего снижается продукция вазодилататоров - оксида азота, брадикинина, простаглицлина. Помимо этого, с ожирением ассоциирована выработка ряда сосудосуживающих веществ, таких как эндотелин и ангиотензин II [56].

При избыточном накоплении жировой ткани наблюдается активация симпатической нервной системы [61; 103]. В исследовании NAS (Normotensive Aging Study) была обнаружена прямая связь между значением ИМТ и концентрацией норадреналина в моче [61]. При снижении веса активность симпатической нервной системы уменьшалась. Нарушение циркадного профиля систолического АД вызывает дисбаланс вегетативной нервной системы и психоэмоциональный стресс. У подростков с инсулинорезистентностью в 50% случаев была отмечена симпатико- и гиперсимпатикотония, тогда как в группе сравнения преобладала ваготония. Гиперсимпатикотонический вариант функционирования сердечно-сосудистой системы встречается чаще при увеличении степени ожирения [61; 103].

Таким образом, при ожирении возрастает активность влияния на организм симпатической нервной системы под воздействием гиперинсулинемии. Симпатическая стимуляция сердца, вазоконстрикция сосудов и повышение реабсорбции натрия почками приводит к повышению артериального давления и формированию АГ [61].

Кроме того, существуют данные о том, что артериальная гипертензия может способствовать прогрессированию инсулинорезистентности. Длительное повышение симпатической активности в скелетной мускулатуре вызывает разреженность плотности артериол и капиллярной сети мышц. Скелетные мышцы активно утилизируют глюкозу, поэтому ухудшение кровотока приводит к повышению глюкозы крови и компенсаторной гиперинсулинемии, что усиливает инсулинорезистентность [61; 71].

Жировой тканью также вырабатывается гормон резистин, нарушающий функционирование эндотелия, что сопровождается существенным снижением экспрессии клетками эндотелиальной NO-синтазы. Блокада синтеза оксида азота приводит к снижению продукции адипонектина – адипокина, оказывающего вазопротективный эффект [167; 315]. Для детей с ожирением, у которых было зарегистрировано повышение АД, характерной чертой выступало достоверное повышение содержания в сыворотке крови таких адипокинов, как васпин и

резистин [408; 334]. В группе контроля концентрация адипокинов соответствовала возрастной норме. Детям, которые страдали ожирением, ассоциированным с АГ, было присуще также повышение содержания остеопонтин в сыворотке крови, что позволяет рассматривать остеопонтин как предиктор развития АГ у детей с ожирением [61; 308].

В исследовании, выполненном в г. Саратове, выделены факторы риска развития АГ. Авторы относят к ним отягощенный наследственный анамнез по артериальной гипертензии, наличие SDS ИМТ более 2,36, дислипидемию - гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, увеличение липопротеидов низкой плотности и коэффициента атерогенности, снижение уровня ЛПВП, гиперинсулинемию, увеличение индекса НОМА, а также гиперсимпатикотонический тип вегетативной реактивности, патологические изменения суточного профиля систолического АД по типу «non-dipper», ригидность сосудистой стенки, выявляемую по скорости пульсовой волны в аорте [122]. Существуют работы, в которых отражена достоверная отрицательная связь между значением индекса НОМА и продолжительностью грудного вскармливания ребенка [87].

Некоторые исследования выделяют различные факторы риска развития АГ при ожирении в зависимости от возраста. Для детей 4-10 лет к ним относят инсулинорезистентность, повышение уровня триглицеридов, увеличение скорости распространения пульсовой волны по аорте более 8,5 м/с, окружность талии более 69,5 см. Для подростков 11-17 лет большее значение отдается инсулинорезистентности, нарушению липидного обмена – повышение концентрации холестерина, триглицеридов, ЛПНП, снижение ЛПВП, а также учитываются скорость распространения пульсовой волны по аорте более 10 м/с, окружность талии более 96 см [122; 77].

Исследование Куличенко (2015), проведенное среди подростков г. Тюмень, помогло установить факт прогрессирования нарушений липидного обмена по мере развития АГ от лабильной к стабильной форме. Выявлены достоверно более высокие значения триглицеридов, ХС ЛПОНП и снижение уровня ХС ЛПВП.

Развитие атерогенной дислипидемии у подростков с повышенным АД было ассоциировано с абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью (ИР), а также с гиперлептинемией в сочетании с гипoadипонектинемией, наиболее выраженными при стабильной АГ [17]. В данном исследовании отмечено статистически значимое нарастание уровня мочевой кислоты в сыворотке крови при лабораторно подтвержденной ИР. Уровень урикемии положительно коррелировал с параметрами САД и с индексом времени САД и ДАД в течение суток. Авторами сделан вывод о том, что ведущими предикторами в формировании стабильной АГ у подростков с избытком массы тела и ожирением можно считать отягощенный семейный анамнез по наличию гипертонии у матери (OR=2,9), низкую физическую активность (OR=2,9) и пассивное курение (OR=2,6), а также гиперурикемию (OR=3,2) и снижение концентрации метаболитов оксида азота в эритроцитах (OR=2,5) [58].

В контексте формирования артериальной гипертензии при ожирении обсуждается недостаточность эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД). Наиболее выраженное уменьшение показателя ЭЗВД определялось при стабильной АГ у детей с ожирением. Патологическая реакция плечевой артерии при проведении пробы с гиперактивной гиперемией в виде парадоксальной вазоконстрикции зафиксирована лишь у детей с ожирением вне зависимости от уровня АД. Толщина комплекса «интимамедиа» (КИМ) бифуркации общей сонной артерии при стабильной АГ у детей с ожирением была достоверно больше, чем у детей контрольной группы. У детей с ожирением и избыточной массой тела независимо от наличия АГ толщина КИМ прямо коррелировала с окружностью талии. У детей с ожирением и длительной стабильной АГ (в среднем 34,3 мес) отмечены изменения сосудистого русла как функционального характера в виде значительного снижения ЭЗВД, так и структурного характера, проявляющиеся утолщением КИМ. Установлена обратная корреляционная связь ЭЗВД у этих детей с уровнями ЛПВП, иммунореактивного инсулина и индексом инсулинорезистентности [48; 93].

Таким образом, артериальная гипертензия у детей с ожирением имеет более раннее начало и неблагоприятный профиль по данным СМАД. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что ожирение является фактором риска развития и прогрессирования АГ. Детей с ожирением следует рассматривать как группу риска артериальной гипертензии, необходимо своевременно обследовать и выявлять данное заболевание для его коррекции и предотвращения поражения органов-мишеней у пациентов в дальнейшем.

Одним из органов-мишеней при артериальной гипертензии и ожирении являются почки. Проблема повреждения почек при ожирении у детей и подростков изучена в меньшей степени, чем другие осложнения ожирения, но является не менее важной.

1.4.4. Повреждение почек при ожирении у детей

Ожирение и метаболический синдром приводят к прогрессивному повреждению почек и являются факторами развития хронической болезни почек (ХБП). Поражение почек происходит в результате активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, нарушения почечной гемодинамики, формирования хронического воспаления, уменьшением количества нефронов относительно массы тела. Длительное воздействие данных факторов ведет к развитию гломерулосклероза и хронической почечной недостаточности (ХПН) [395; 145; 380; 130; 316; 409; 168]. Гемодинамические нарушения при ожирении приводят к гиперфилтрации в почке с развитием протеинурии и гломерулосклероза [317; 395]. Пациенты с ожирением, в том числе и в детском возрасте, входят в группу высокого риска развития хронической болезни почек. В настоящее время введена новая нозологическая единица – гломерулопатия, связанная с ожирением (ГПО) (obesity-related nephropathy), которая признана и в терапевтической, и в педиатрической нефрологии [268; 46]. Доказано, что вероятность появления протеинурии и/или снижения СКФ менее 60 мл/мин значительно возрастает при наличии ожирения [226; 403]. Характерной особенностью начального поражения

почек в условиях избыточного жиросложения является клубочковая гиперфилтрация [326]. В норме почка в среднем содержит приблизительно 1,0-1,2 млн клубочков, врожденное снижение общего числа нефронов даже на 20-25% приводит к выраженной гипертрофии функционирующих клубочков, последующему развитию гломерулосклероза и, как следствие, к хронической почечной недостаточности [206]. Ожирение приводит к изменению соотношения количества нефронов к общей массе тела, и даже при условии нормального числа нефронов при рождении постепенно развивается состояние относительной олигонефронии [123; 366]. На начальных этапах это состояние компенсируется гипертрофией клубочков и гиперфилтрацией, но общая площадь фильтрационной поверхности обычного числа нефронов при ожирении не способна длительно выдерживать нагрузку избытком метаболитов на адекватном уровне. Вначале под действием гормонов и факторов роста, продуцируемых жировой тканью, формируется гипертрофия клубочков и гиперплазия клеточного состава нефронов, что ведет к увеличению общей почечной филтрации на поверхность тела, но дальнейшее увеличение объема жировой ткани ведет к срыву механизмов компенсации. Кроме того, оценка фильтрационной функции почек у лиц с избыточной массой тела осложняется тем, что их площадь поверхности тела не соответствует стандартным показателям, в результате при определении расчетными методами значения СКФ могут не соответствовать действительности. Некоторые исследователи рекомендуют при определении СКФ у данной категории пациентов использовать расчетную «тощую» массу тела (т.е. массу тела с вычетом жировой ткани) [411].

У детей с ожирением, согласно результатам исследований Гайсиной Л.Р. (2013) дислипидемия является независимым фактором риска поражения канальцев почек [27].

Персистирующее ожирение приводит к выраженным структурным изменениям в почках, что ведет к потере функции нефрона [278]. Хотя гиперфилтрация в клубочках и повышение АД при ожирении компенсируют увеличенную реабсорбцию в канальцах почек, эти изменения также повышают

напряжение стенки капилляра клубочка, что вместе с активацией нейрогуморальной системы, повышением уровня липидов и снижением толерантности к глюкозе вызывают пролиферацию клеток клубочка, и, следовательно, приводит к потере функции нефрона и гломерулосклерозу [110; 267].

Диабетическая нефропатия (ДН) – специфическое поражение почек при сахарном диабете (СД), сопровождающееся формированием узелкового гломерулосклероза, приводящего к развитию терминальной почечной недостаточности, требующей проведения заместительной почечной терапии (диализ, трансплантация). ДН среди микрососудистых осложнений является основным фактором риска неблагоприятного исхода у пациентов с СД 1 типа [104; 105]. Развитие ДН при СД обусловлено воздействием метаболических и гемодинамических факторов, опосредованных генетической предрасположенностью. Индуцированная гипергликемией метаболическая недостаточность занимает центральное место в развитии и прогрессировании ДН [41]. Факторы риска развития ДН классифицируются на факторы восприимчивости (возраст, пол, этническая принадлежность и семейный анамнез), факторы инициации (гипергликемия, значения HbA_{1c} больше индивидуального целевого уровня) и факторы прогрессирования (гипертония, ретинопатия, альбуминурия, снижение рСКФ, ожирение и диетические факторы, в частности высокое потребление белка). В настоящее время наиболее изученными предикторами ДН являются гипергликемия, дислипидемия (соотношение липопротеинов низкой плотности/липопротеинов высокой плотности) и гипертония [310].

В патофизиологии ДН, с течением времени прогрессирующей до терминальной стадии ХБП, ведущие роли отводятся образованию и циркуляции конечных продуктов гликирования, выработке факторов роста, возникающим гемодинамическим нарушениям и гормональным изменениям. Все это приводит к выделению активных медиаторов воспаления и оксидативному повреждению. Так же значительную роль в развитии ДН играет тубоинтерстициальное поражение

почек, проявляющееся атрофией канальцев, повреждением перитубулярных капилляров и интерстициальным фиброзом [159].

Новые маркеры повреждения почек

Выявление ХБП на поздних стадиях не вызывает затруднений. Для этого существуют традиционные маркеры почечного повреждения, к которым относятся повышение уровня креатинина и мочевины сыворотки крови, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и альбуминурия. Гораздо более важно своевременно выявить начальные признаки ХБП и правильно распознать ее, особенно при латентном течении. Именно латентным началом характеризуется повреждение почек, связанное с ожирением. Также без клинических и лабораторных изменений начинается диабетическая нефропатия.

На сегодняшний день из традиционных маркеров для диагностики ХБП используются два основных показателя: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² в течение 3 месяцев или более, что характеризует уже 3 стадию ХБП, и соотношение альбуминурия/креатинурия более 30 мг/г в двух из трех порций мочи. Но концентрация креатинина в крови не может служить идеальным маркером патологии почек, так как его уровень варьирует в зависимости от многих неренальных факторов. Что касается СКФ, то формул ее расчета в настоящее время очень много, и результаты иногда получаются со значительным диапазоном разброса, а это затрудняет суждения о степени повреждения почечной ткани. Известно, что функция почек коррелирует со степенью канальцевых повреждений и с тубулоинтерстициальным фиброзом [207].

Поэтому в настоящее время многие исследования посвящены поиску новых маркеров ранней диагностики повреждения почек, в том числе при ожирении и СД.

К так называемым «новым» маркерам повреждения почек относятся: молекула повреждения почек-1 (KIM-1), нейтрофильная желатиназа, ассоциированная с липокалином (NGAL), β 2-микроглобулин, интерлейкин-18 (IL-18) [363]. Возможно, они уже и не такие «новые», так как начали изучаться уже достаточно давно, но в отношении их роли в процессе повреждения почек у детей

остается еще много вопросов [76]. Широкого применения данных маркеров в практике еще нет: по-прежнему в основном применяются традиционные маркеры – креатинин, мочевины, СКФ, протеинурия и т.д.

К наиболее перспективным и наименее изученным биомаркерам повреждения почек при ожирении относится молекула повреждения почек -1 (англ. Kidney injury molecule-1, KIM-1). Это поверхностный белок из суперсемейства иммуноглобулинов, содержание которого увеличивается на поверхности эпителиальных клеток при повреждении почек. KIM-1 локализуется преимущественно в апикальной мембране эпителия проксимальных канальцев. Установлено, что KIM-1 способствует активизации фагоцитоза омертвевших клеток и значительно ускоряет процесс восстановления почечной ткани [42; 40; 54]. В ходе сложного экспериментального исследования было определено, что после повреждения ткани почек в клетках эпителия начинает активно накапливаться KIM-1. Таким образом, образующееся при повреждении почек вещество KIM-1 значительно усиливает фагоцитоз омертвевших клеток, что повышает интенсивность процесса восстановления структуры и функции почечной ткани [199].

Особая значимость KIM-1 была обнаружена при остром повреждении канальцев, которые могут быть следствием гипоксии (шок, обширное хирургическое вмешательство, трансплантация почки), септического или токсического повреждения почек, повреждения, индуцированного контрастными, антибактериальными, противогрибковыми и цитотоксическими препаратами. Появляется KIM-1 в моче в первый день после токсического или ишемического повреждения канальцев почек, в то время как креатинин плазмы увеличивается только на третий день [104].

Доказано повышение концентрации KIM-1 в моче в ответ на ишемию почек при воздействии нефротоксичных препаратов и при ХБП [268; 307; 336]. Показана роль KIM-1 в ранней диагностике нефротоксичного действия противоопухолевых препаратов [38]. Уровень KIM-1 с высокой чувствительностью и специфичностью позволил прогнозировать персистенцию НС у больных ХГН [38; 35]. В другом

исследовании KIM-1 определяли как биомаркер острого повреждения почек у пациентов с острым коронарным синдромом и онкологическими заболеваниями. Повышенный уровень KIM-1 в моче наблюдался при развитии ОПП у данных больных; наибольшую значимость KIM-1 показал в качестве раннего биомаркера контраст-индуцированного ОПП [10; 37; 279].

В одном из исследований авторы поставили своей целью изучить клиническую и диагностическую значимость определения уровня KIM-1 в моче у детей с острым пиелонефритом. Авторы этого исследования делают заключение, что определение экскреции KIM-1 с мочой в острый период пиелонефрита может быть дополнительным неинвазивным методом ранней оценки тяжести гипоксического поражения почечной паренхимы и выделения группы детей, нуждающихся в дополнительном нефроурологическом обследовании после стихания микробно-воспалительного процесса. У детей с дебютом пиелонефрита установлена прямая корреляционная связь величины uKIM-1/Cr с протеинурией ($r = 0,65$; $p < 0,05$) и гематурией ($r = 0,59$), выявленной до начала проведения антибактериальной терапии [125; 45].

Имеют место единичные исследования KIM-1 у детей при ожирении, когда выявлено его повышение по сравнению со здоровыми детьми [25; 412].

Следующим «новым» маркером повреждения почек является нейтрофильная желатиназа, ассоциированная с липокалином (NGAL), или липокалин-2. Она является одним из наиболее информативных биомаркеров острого повреждения почек (ОПП). Это секретируемый гликопротеин с молекулярной массой 25 KDa, кодируемый геном, расположенным в хромосомном локусе 9q34. Недавно обнаружено, что липокалин также вырабатывается в хондроцитах, хотя, согласно некоторым исследованиям, основным источником считается белая жировая ткань. NGAL вовлекается в такие процессы, как апоптоз гемопоэтических клеток, транспорт жирных кислот и железа, модулирование воспаления и метаболический гомеостаз. Более того, липокалин также является звеном патогенеза метаболических нарушений из-за его эффектов на воспаление. Первоначально NGAL был выделен из супернатанта активированных нейтрофилов человека и

позднее был обнаружен в тубулярном эпителии почек [273]. NGAL образуется в дистальных канальцах в ответ на повреждение почек. Липокалин-2 является белком-компонентом острой фазы воспалительного ответа. Его основные функции заключаются в стимулировании пролиферации поврежденных клеток, в первую очередь, эпителиальных, а также в противодействии бактериальным инфекциям. NGAL коррелирует со снижением функции почек у детей с врожденными аномалиями почек и мочевых путей [403]. Только этот показатель является маркером канальцевого повреждения при СД 2 типа, он коррелировал с альбуминурией и СКФ [316].

NGAL экспрессируется и секретируется в кровь различными клетками, находящимися в состоянии стресса, например, вследствие воспалительного процесса, а также при ишемии, либо при неопластической пролиферации в тканях. При стрессе, связанном с ишемическим поражением почечной паренхимы на ранних стадиях ХБП у больных артериальной гипертензией, NGAL особенно активно синтезируется иммунными клетками и клетками почечных канальцев. Повышение синтеза NGAL в клетках проксимальных канальцев вызывается нарушениями, связанными с ишемией почечной паренхимы и ее поражениями нефротоксическими соединениями [63].

В исследовании Кузьмина О.Б. и соавт. (2019) проведена сравнительная оценка NGAL и KIM-1 мочи как биомаркеров раннего выявления тубулоинтерстициального почечного повреждения у больных АГ без сопутствующего сахарного диабета или заболевания почек. Обнаружено, что NGAL мочи по сравнению с KIM-1 является более чувствительным биомаркером, который выявляет тубулоинтерстициальное повреждение у больных АГ без СД или заболевания почек на ранней стадии нарушения функции почек [100].

В исследовании Т.С. Вознесенской с соавт. (2013) представлены данные количественного анализа NGAL (липокалина) в сыворотке крови и моче у детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом (СНС) в различных клинических стадиях болезни [25]. Исследование уровней липокалина было проведено у 55 больных в возрасте от 2 до 17 лет, страдавших СНС. Установлено, что содержание

липокалина в моче было значимо больше у стероидрезистентных пациентов со СКФ ниже 92 мл/мин по сравнению с контрольной группой и пациентами с более высокой СКФ. Соотношение липокалин/креатинин в моче было повышено у больных со СНС независимо от его активности. Значимый рост липокалина в сыворотке крови был выявлен только в активной стадии СНС. При этом обнаружена корреляция уровней липокалина/креатинина в моче с протеинурией и выраженностью тубулоинтерстициальных изменений. Авторы полагают, что уровень липокалина в сыворотке крови и моче может быть использован для определения функционального состояния почек и оценки тубулоинтерстициальных изменений у детей со СНС. В другом исследовании была оценена возможность применения биомаркеров NGAL и KIM-1 мочи для ранней диагностики тубулоинтерстициального повреждения у больных эссенциальной и нефрогенной артериальной гипертензией с легкой дисфункцией почек, соответствующей 2-й стадии ХБП [119].

Еще в одном исследовании авторы определяли уровень NGAL в моче у пациентов с сахарным диабетом и ХБП [39]. Он оказался достоверно выше, чем у лиц из контрольной группы. Также авторами выявлена достоверная отрицательная корреляция между содержанием NGAL и скоростью клубочковой фильтрации и положительная — с суточной протеинурией у пациентов с сахарным диабетом и ХБП. Авторами сделан вывод, что определение содержания NGAL может стать полезным и неинвазивным методом для диагностики диабетической нефропатии, оценки степени повреждения ренальных функций [39]. Считают, что уровень NGAL в моче характеризует наличие атрофии канальцев [63].

Следующим «новым» маркером почечного повреждения является интерлейкин-18 (IL-18). Он - провоспалительный цитокин, секретируемый клетками канальцевого эпителия, играет важную роль в патогенезе ряда заболеваний почек, активации макрофагов и является нейтрофил-независимым биомаркером, в отличие от NGAL. IL-18 конвертирует внутриклеточные цистеинпротеиназы, каспазы. Активная форма цитокина экскретируется клеткой и, после активации в проксимальных канальцах, попадает в интерстициальное

пространство и мочу [307]. Установлено, что уровень интерлейкина-18 в моче значительно повышается после введения рентгеноконтрастного вещества, при поражении почек, связанном с токсическим воздействием [40].

Еще один маркер повреждения почек, изучаемый в последние годы – это β_2 микроглобулин (β_2 -m). Он относится к классу микроглобулинов, его уровень увеличивается в моче при тубулярной протеинурии. Это белок с низкой молекулярной массой, входящий в состав поверхностных антигенов клеточных ядер. Повышение его содержания в моче является признаком заболеваний, протекающих с поражением проксимальных канальцев почек, либо лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваний. Он является одним из лабораторных маркеров канальцевого повреждения. Но данные нормативных показателей этого мочевого маркера повреждения почек у детей неоднозначны [411]. В одной из работ показано увеличение β_2 -m при доклиническом повреждении почек у детей с сахарным диабетом 1 типа [54]. В другом исследовании установлено достоверное повышение уровня мочевого экскреции β_2 -m при тяжелой степени рефлюкс-нефропатии, что, по мнению авторов, позволит использовать данное исследование у пациентов с рефлюкс-нефропатией в качестве диагностического маркера ее тяжести. И в других работах β_2 -m оценивают, как надежный индикатор тубулярного повреждения [72].

Еще одно исследование, в котором изучался β_2 - m, было посвящено детям с хроническим пиелонефритом (ХП). У всех детей определяли β_2 - m в сыворотке крови и моче до и после лечения. Обнаружено, что у больных с вторичным ХП до лечения диагностировано повышение β_2 -m в обеих биологических средах, у больных с первичным ХП - только в моче [108].

Таким образом, в последние десятилетия активно исследуются новые мочевые маркеры повреждения почек при различной патологии. В литературе представлен механизм поражения почек при ожирении и СД, который имеет некоторые общие характеристики. Однако имеются лишь единичные работы, посвященные изучению новых мочевых маркеров при ожирении и СД у детей. Кроме того, нет однозначных суждений о нормативных показателях данных

маркеров у детей. Поэтому выявление маркеров раннего повреждения почек при ожирении, в сравнении с СД1 является актуальным для последующей терапии и профилактики хронической болезни почек у детей.

1.5. Профилактика ожирения у детей

1.5.1. Первичная и вторичная профилактика ожирения

Профилактика ожирения включает воздействие на основные модифицируемые факторы риска заболевания, которые могут несколько отличаться у детей разного возраста. Дошкольный период является ключевым, в течение которого формируются долгосрочные привычки к питанию и режиму физической активности, влияющие на здоровье в течение всей жизни ребенка [283]. Взаимосвязь между питанием и ожирением у детей дошкольного возраста может быть связана с режимом питания и аппетитом детей до 5 лет, а также влиянием рациона питания родителей. Исследования диетических детерминант дошкольного ожирения были сосредоточены в основном на изучении вклада отдельных макроэлементов [312].

Быстрый рост в младенчестве тесно связан с риском ожирения, что в значительной степени может быть объяснено неправильным рационом питания [164]. Ранее сообщалось, что потребление белка у детей, находящихся на искусственном вскармливании, на 70% больше, чем у детей, находящихся на грудном вскармливании, что приводит к избыточному поступлению калорий в организм и развитию ожирения. Многие исследователи предоставляют убедительные доказательства снижения риска развития ожирения при грудном вскармливании [216; 390; 212]. Также в дошкольном возрасте важным является формирование пищевых предпочтений ребенка. Наличие особых предпочтений в еде и потребление большего количества продуктов с высокой энергетической ценностью могут повлиять на развитие ожирения [413]. Установлено, пищевые привычки

прослеживаются у ребенка с первого года жизни [313], и, вероятно, сохраняется на протяжении всей жизни.

Исследования Stunkard A.J. et al. указывают, что высокая энергетическая ценность рациона питания связана с повышенным риском ожирения, в то время как результаты рандомизированного контролируемого исследования показали, что низкокалорийное питание в дошкольные годы связано с повышенным риском последующего ожирения у детей [341]. Данное несоответствие может быть результатом недостаточно точной оценки калорийности, которая может изменяться с увеличением массы тела, а также зависеть от уровня физической активности. Часть исследований включали измерение метаболизируемой энергии изотопного метода оценки энергетических затрат организма [203].

В нескольких научных работах изучалось влияние потребления макронутриентов на развития ожирения у детей дошкольного возраста [261]. Полученные данные свидетельствуют о связи между более высоким потреблением белка и повышенным риском формирования ожирения [300; 207; 239].

Большинство проанализированных исследований, посвященных потреблению углеводов, сосредоточены на сладких газированных напитках как основном источнике быстрых углеводов, и приводят противоречивые результаты. Так, в исследовании, в котором приняли участие более 10 000 детей дошкольного возраста в США, было показано, что использование в рационе питания более одного подслащенного напитка в день удваивает риск развития избыточного веса в данной когорте пациентов [323]. В свою очередь, Skinner J. и соавт., изучив другие исследования, не обнаружили связи между потреблением подслащенных напитков и риском развития избыточного веса [342].

Если говорить об уровне физической нагрузки, то имеющиеся данные свидетельствуют о том, что оптимальная или повышенная физическая активность снижает риск ожирения у детей дошкольного возраста [283]. Одно перекрестное исследование показало, что дети с более низкой физической активностью примерно в четыре раза чаще страдают развитием ожирения (более вероятно, что у них увеличивается уровень отложения жировой ткани) [342]. Именно поэтому

величина влияния физической активности на ожирение может быть значительной, что нашло подтверждение во многих проанализированных исследованиях. К примеру, в Таиланде было проведено исследование, показывающее, что у детей дошкольного возраста, у которых в анамнезе определялся низкий показатель уровня физической активности, риск ожирения был выше в 2 раза по сравнению с детьми с нормальным уровнем физической нагрузки [367]. Но, несмотря на растущую осведомленность о важности увеличения времени, отведенного на физическую активность, большинство детей дошкольного возраста по-прежнему не достигают рекомендуемых 60 минут умеренно–интенсивной физической ежедневной активности [169].

В последнее время дети даже в дошкольном возрасте используют гаджеты для просмотра видео, в том числе во время еды, а также увлекаются компьютерными играми, что, вероятно, способствует малоподвижному образу жизни [368; 177]. Увеличение времени, проводимого в сидячем положении при просмотре телепередач, может способствовать развитию ожирения. В США многие дети игнорируют рекомендации по просмотру телевизора не более 2 часов в день [379; 270].

Специальные рекомендации для детей дошкольного возраста предполагают, что детские сады и учреждения по уходу за детьми должны сводить к минимуму малоподвижный образ жизни и предоставлять регулярные возможности для активных игр и вводить структурированную физическую активность в виде выполнения регулярных физических упражнений. Результаты изученных нами исследований показали, что проведенные мероприятия по профилактике ожирения у детей имели ограниченный успех. Данный возраст наиболее важен в первичной профилактике ожирения. Но в систематическом обзоре доказательств того, что профилактические мероприятия предотвращают увеличение веса или ожирение [353], было определено, что только 9 из 150 мероприятий по борьбе с детским ожирением нацелены на возрастную группу 0-5 лет [416; 386]. Clarke J.L. и соавт. в качестве профилактики ожирения у детей 6-7 лет предложили механизм взаимодействия родителей и воспитателей. Родители признали, что, хотя они несут

основную ответственность за профилактику ожирения у своих детей, они сталкиваются с рядом препятствий на пути к более здоровому образу жизни, и согласились с тем, что учителя, воспитатели должны играть не менее важную роль [414]. Положительное влияние на увеличение физической активности детей в детских дошкольных учреждениях при совместном участии родителей и воспитателей показали исследователи из Шотландии [332].

Ключевую роль родителей в формировании достаточной физической активности детей и пищевого поведения и инструменты оценки этой роли отметили Ihmels М.А. и соавторы [200]. Оценка мотивации родителей и самих детей к изменению неблагоприятного поведения в целом (и, в частности, пищевого поведения, имеет решающее значение в успехе проводимых мероприятий по профилактике и лечению ожирения у детей [349].

Разработанная англичанами программа Trimtots направлена на помощь родителям детей дошкольного возраста в развитии навыков, необходимых для формирования здорового режима питания с использованием семинаров по питанию. Родителей детей, страдающих ожирением, обучают здоровому и сбалансированному питанию, используя при этом интерактивные материалы, а также танцевальные сессии с применением кукол из овощей и фруктов размером в натуральную величину. Период активного обучения длится 6 месяцев, в течение которых взрослые и дети посещают сеансы два раза в неделю. В течение первых 12 недель 2-часовая сессия по питанию и физической активности включает интерактивное обучение и семинары, а часовая сессия по физической активности дает родителям возможность заниматься спортом, в то время как их дети принимают участие в игровой деятельности. Каждую неделю используется свой «тематический» подход, основанный на конкретной теме питания, например, молочных продуктах и важности кальция в рационе питания детей. Взрослым рекомендуется принять участие в интерактивном обучении по вопросам питания, которое развивает их понимание того, как выбирать лучшие продукты питания, планировать меню и готовить блюда, которые будут соответствовать принципам здорового питания [284].

Дети дошкольного возраста являются менее самостоятельными в своих диетических предпочтениях, поскольку на их привычки прямое влияние оказывают микроклиматические условия семьи. Родители играют важную роль в формировании предпочтений детей в еде и физической активности, могут формировать правильные диетические привычки, направленные на поддержание нормальной массы тела, так и способствовать развитию ожирения при употреблении нездорового питания. Основываясь на рекомендациях Комитета экспертов Американской академии педиатрии (AAP), общественное здравоохранение ставит первичную профилактику ожирения у дошкольников на первый план, поскольку раннее выявление избытка массы тела и вмешательство для его коррекции более эффективны в раннем детском возрасте [163]. AAP разрабатывает теоретическую основу для практикующих врачей и семей по ключевым вопросам предотвращения развития ожирения, включающая физическую активность, продолжительность сна, формирование привычек и правил питания, а также потребление продуктов с высокой энергетической ценностью.

В группе детей школьного возраста ожирение у детей закладывает предпосылки к коморбидной патологии, что приводит к снижению качества жизни во взрослом возрасте. Общеизвестно, что развитие ожирения в детстве является предиктором развития диабета 2 типа, артериальной гипертензии, дислипидемии, синдрома апноэ во сне, повышает сердечно-сосудистый риск у во взрослом возрасте [354, 425]. Также, некоторые дети школьного возраста с ожирением подвергаются издевательствам из-за своего веса со стороны сверстников. В обзоре Martin A. и соавторов (2018) оценено влияние изменения образа жизни и уменьшения массы тела на когнитивные функции и успеваемость в школе детей с ожирением. В ходе проведения исследования выявлено, что профилактические меры, направленные на снижение массы тела, уменьшают процент ожирения у детей школьного возраста и подростков. Однако, неизвестно, насколько эффективны данные меры по отношению к возможности улучшения навыков мышления, а значит и улучшения качества успеваемости в школе [333].

В школьном возрасте на первый план выступают факторы риска, связанные с особенностями питания, а также малоподвижным образом жизни. Поэтому необходимы профилактические мероприятия, направленные на формирование здорового сбалансированного рациона и достаточной физической активности. Генетические факторы риска в данной возрастной группе играют меньшую роль. К факторам, связанным с питанием, можно отнести потребление высококалорийной пищи, содержащей большое количество насыщенных жиров и сахар.

Часть исследований изучает питание в школе для профилактики ожирения. Так, проведенное в Японии исследование показало, что при увеличении количества детей, получающих школьные обеды, снизился процент избыточной массы тела и ожирения среди мальчиков 13-15 лет [303].

Гиподинамия является одним из важнейших факторов риска развития ожирения. Согласно литературным данным, в 25% начальных классов американских школ проводятся занятия физической культурой не менее 3 дней в неделю, но доля учащихся, занимающихся интенсивной физической активностью, постепенно снижается в старших классах [372]. Метаанализ данных Kelley и соавт. (2013) сообщил о положительном влиянии структурированных аэробных и/или силовых упражнений, выполняемых в течение не менее 4 недель, на процентное снижение жира в организме [276].

В настоящее время активно разрабатываются и внедряются комплексные программы, содержащие мероприятия по оптимизации и рациона, и физической активности, направленные на профилактику ожирения в школьном возрасте. Yang Y. и соавт. изучили важность различных инструментов для скрининга оценки домашней среды, способствующей ожирению, и обнаружили, что программа FNPA (Family Nutrition Physical Activity Питание в семье, физическая активность) обладает высокой достоверностью при скрининге риска детского ожирения. Целью данного проекта являлось проведение профилактической работы с родителями с низким социально-экономическим уровнем для выявления принципов домашнего поведения, а также выявления детей, страдающих ожирением и подверженных риску избыточного веса. Родителям были предоставлены анкеты, состоящие из 20

вопросов, оценивающие факторы (семейное питание, привычки в еде, выбор продуктов питания и напитков, микроклимат семьи, общий семейный распорядок) [215].

Исследования, основанные на использовании инструмента скрининга FNPA, доказали необходимость проведения скрининга ожирения детей школьного возраста для лучшего выявления детей, подверженных данному риску [329]. Благодаря увеличению числа учащихся, для родителей, которые проходили скрининг FNPA, были созданы условия для повышения их осведомленности о принципах здорового образа жизни и возникновения сопутствующих рисков при отсутствии приверженности их выполнения.

Специально разработанная программа VITAL основывается на возможности предотвращения избыточного веса путем обучения здоровому питанию и занятия физической активностью школьников. Разработка специальных программ действительно очень важна для профилактики ожирения. Происходит обучение детей школьного возраста здоровому питанию и поощрение соответствующей физической активности. Это, в свою очередь, может быть особенно эффективным в предотвращении избыточного веса и ожирения. Учебная программа VITAL состоит из 8 различных еженедельных уроков, которые обучают школьников здоровому питанию и соответствующей физической активности, используя пластиковые модели продуктов питания и игры. Каждый урок длится примерно 30 минут (15 минут посвящается обучению и 15 минут физической активности). Программа предполагает использование простых тренажеров, с помощью которых дети участвуют в играх, повышающих физическую активность [230]. Особое внимание уделяется приему фруктов и овощей, а также нежирным и обезжиренным молочным продуктам, продуктам с низким содержанием сахара, цельнозерновым продуктам, орехам, семенам, бобовым, рыбе, птице, нежирному мясу и растительным маслам, а не сливочному маслу. Сладости могут быть частью здорового питания, но их следует ограничить из-за высокого содержания сахара, подобно газированным напиткам. Напитки, содержащие кофеин, также следует ограничить из-за нежелательных побочных эффектов. Школьные учителя

объясняют важность ограничения употребления соли детям и их родителям и рекомендуют детям не использовать ее при приготовлении пищи. Педагоги используют учебные материалы, которые включают реалистичные пластиковые продукты, таблицы продуктов питания и игры. Многие физические упражнения выполняются в классной комнате или на открытом воздухе под присмотром преподавателя.

Проанализировав результаты обзора, состоящего из 25 школьных программ, был определен комплексный подход для совместной работы врачей, учителей и диетологов с целью профилактики детского и подросткового ожирения [357]. Анализ данных показал, что максимальная эффективность профилактики поддерживается правильным пищевым поведением и поддержанием достаточной физической активности при обязательном участии родителей в данном процессе. Необходимым фактором является и поддержание позитивного психоэмоционального состояния ребенка, необходимого для приверженности снижению массы тела и решения проблемы ожирения в данной возрастной группе [357].

На сегодняшний день большинство профилактических программ, ориентированных на подростков, имеют избирательный подход и нацелены на особые группы риска, в первую очередь на подростков с избыточным весом, для того чтобы предотвратить дальнейшее увеличение массы тела.

Профилактика и лечение ожирения направлены на снижение энергетической ценности потребляемых продуктов за счет уменьшения объемов и частоты приемов пищи и увеличения занятий физической культурой. Данная стратегия представляется достаточно простой для выполнения, но долгосрочного снижения веса и/или поддержания сниженного веса достичь при ее соблюдении трудно.

Изучен ряд рандомизированных клинических исследований профилактики ожирения у детей в возрасте 12 лет и старше (191-1560 участников). В большинстве исследований увеличение уровня физической активности подростков являлось ключевым моментом профилактики ожирения [306; 182; 144].

Учитывая относительную интеллектуальную и психологическую незрелость подростков, справиться с ожирением в данной возрастной группе может быть сложно. Кроме того, подростки более восприимчивы к факторам давления со стороны сверстников и общества, а также рекламе по телевидению и интернету [306]. Так, по данным исследования влияния маркетинга высококалорийных продуктов питания, включающих фастфуд и сахаросодержащие напитки на подростков, 72% участников были подвержены маркетингу. Выяснено, что подростки видят рекламу продуктов питания в приложениях для социальных сетей в среднем 189 раз в неделю [182].

Особая роль врача в профилактике детского ожирения у подростков включает выявление детей из группы риска с помощью расчета ИМТ и измерения окружности талии, оценку полученных антропометрических данных в соответствии со справочными значениями, диагностику и лечение сопутствующих заболеваний, обсуждение проблемы приверженности принципам здорового питания и оптимальной физической нагрузке [182].

Именно поэтому двумя основными подходами к предотвращению и лечению избыточного веса являются снижение потребления энергии за счет здорового питания и увеличение занятий физическими упражнениями. Высокая доступность обработанных пищевых продуктов, «сидячий образ жизни» обуславливает предпосылки развития ожирения у подростков [230].

Ожирение в детском возрасте формирует коморбидную патологию, которая снижает качество жизни и повышает затраты на здравоохранение среди взрослого населения. В детском и подростковом возрасте возможно проведение мероприятий, направленных на профилактику ожирения.

В любом возрастном периоде риском развития ожирения являются гиподинамия и несбалансированный рацион питания. В дошкольном возрасте большое влияние имеет наследственность, а также степень заинтересованности родителей в питании ребенка. В школьном возрасте ведущим фактором остается употребление высококалорийной пищи и гиподинамия. Подростки более подвержены влиянию окружения и маркетингу пищевых продуктов. На практике,

применение мер, направленных на коррекцию пищевого рациона у детей и подростков с ожирением, не всегда приводит к достижению желаемого результата. Необходима разработка и внедрение комплексных программ, учитывающих меры как первичной, так и вторичной профилактики для формирования здорового образа жизни, задействующих сферы образования и здравоохранения. И в разработке таких программ могут быть использованы современные инструменты анализа данных, такие как искусственные нейронные сети.

1.5.2. Искусственный интеллект в эндокринологии

Быстрый рост технологий за последние пару десятилетий проложил путь к разработке новых методов, которые могут решать научные вопросы со скоростью, намного превышающей возможности человека. Одним из таких примеров является область искусственного интеллекта (ИИ), которая занимается изучением и проектированием интеллектуальных агентов, то есть устройств, которые сложным образом воспринимают свое окружение и предпринимают действия, максимизирующие шансы на достижение своих целей [337]. ИИ, в некотором роде, имитирует структуру и методы работы человеческого мозга и имеет две формы применения: физическую и виртуальную [186; 241]. Первая составляющая, в основном, представлена роботами, которые нашли широкое применение в области эндокринологии, например, в роботизированной хирургии рака надпочечников или простаты [392]. Примерами виртуальных приложений ИИ являются электронные медицинские карты (ЭМК), в которых используются специальные алгоритмы для идентификации субъектов и использования данных, связанных со здоровьем [242].

Машинное обучение (МО) – это область ИИ, которая занимается разработкой моделей и сложных сетей, которые позволяют компьютерным системам постепенно улучшать свою производительность при выполнении конкретной задачи [162]. Алгоритмы машинного обучения могут быть: неконтролируемыми (спонтанное обнаружение закономерностей) и контролируемыми (построение алгоритмов на основе предыдущих примеров) [137].

В области медицины технология ИИ/МО может оказать существенное влияние на трех уровнях:

- врачей, повышая точность диагностики и помогая при терапевтических и хирургических вмешательствах;
- систему здравоохранения, позволяя улучшить рабочий процесс и сократить количество ошибок;
- пациентов путем адаптации методов диагностики и лечения на основе уникальных фенотипических и генетических особенностей отдельных пациентов [400].

Сосредоточимся на виртуальных компонентах ИИ и МО и приведем несколько примеров полезности ИИ/МО в эндокринологии.

По сравнению с ранними инструментами машинного обучения, такими как логистическая регрессия, нашедшими свое применение в медицине несколько десятилетий назад, методы ИИ и МО стали гораздо более многогранными и произвели революцию в области медицины благодаря своей способности вычислять и анализировать обширный и сложный массив наборов данных, которые невозможно было бы использовать только с помощью обученных человеческих навыков [186].

Несколько методов ИИ/МО доказали свою полезность в диагностике и лечении различных эндокринопатий. Метод машинного обучения был применен в исследовании для выявления факторов, влияющих на смертность от всех причин среди участников исследования «Контроль сердечно-сосудистых рисков при диабете» (ACCORD) [175]. Определены четыре группы риска на основе индекса гликированного гемоглобина (ИГГ), ИМТ и возраста. В группе самого низкого риска (с ИГГ $<0,44$, ИМТ <30 кг/м² и возрасте <61 года) наблюдалось снижение абсолютного риска смертности на 2,3%, в то время как в группе самого высокого риска (ИГГ $>0,44$) наблюдалось увеличение абсолютной смертности на 3,7%.

Разработана модель автоматического прогнозирования на основе ИИ, предупреждающая людей о неизбежных изменениях уровня глюкозы в крови, которая использует общую физиологическую модель динамики уровня глюкозы в

крови для создания базы данных конкретных пациентов. Новая модель превосходит специалистов по диабету в прогнозировании уровня глюкозы в крови на 42%.

Алгоритмы на основе ИИ/МО широко применяются для диагностики и классификации диабетической ретинопатии. Системы глубокого обучения и алгоритмы искусственного интеллекта, основанные исключительно на базе данных, продемонстрировали способность диагностировать диабетическую ретинопатию и связанные с ней заболевания сетчатки в больших многоэтнических когортах с высокой степенью чувствительности и специфичности [233; 202; 201].

МО продемонстрировало способность включать связанные факторы риска, такие как продолжительность диабета и использование инсулина, в стратификацию риска диабетической ретинопатии, что потенциально может способствовать разработке более совершенных систем поддержки принятия клинических решений [340].

Запатентованная система IDx (Айова-Сити, штат Айова), использующая технологию МО для анализа изображений сетчатки при диабетической ретинопатии, имеет чувствительность 87% и специфичность 91% для автономного обнаружения заболевания [131].

Технологии ИИ/МО также используются при анализе больших наборов данных, полученных с помощью геномных технологий. Например, при разработке нового молекулярного теста на основе мРНК для обнаружения мутаций BRAF V600E в образцах тонкоигольного аспирата щитовидной железы, который продемонстрировал чувствительность, равную чувствительности установленного анализа на основе ДНК, и имел более низкие показатели недиагностических результатов [295].

Используя анализ функционального обогащения с последующим модульным анализом, выполненным в сети белок-белковых взаимодействий, была оценена дифференциальная экспрессия генов при анапластической карциноме щитовидной железы [249]. Насчитано 247 генов с повышенной активностью, которые, преимущественно, участвовали в клеточном цикле, и 275 генов с пониженной

активностью, в основном участвующих в синтезе гормонов щитовидной железы, резистентности к инсулину и путях развития рака, что расширило современные знания о генетике карцином щитовидной железы.

Методы ИИ/МО могут точно интерпретировать медицинские изображения и обеспечивать компьютерную диагностику. Сверхточная нейронная сеть продемонстрировала более высокую чувствительность, специфичность и прогностические значения с ранним обнаружением изменений лица при акромегалии по сравнению с оценкой врачей, что позволяет проводить более раннюю клиническую диагностику [157].

Использование МО на основе анализа основных компонентов и масс-спектрометрии (МС) продемонстрировало возможность дифференцировать секретирующие гормоны от несекретирующих аденом гипофиза и разграничивать опухоль от нормальной железы на молекулярном уровне менее чем за 30 минут, что потенциально позволяет проводить интраоперационное разграничение опухоли в режиме реального времени и улучшать результаты лечения пациентов [296].

Вариации нейронных сетей и методов МО с иммуногистохимическими методами использовались для классификации синдрома Кушинга с поражением коры надпочечников [127]. Эти методы диагностировали тип заболевания коры надпочечников с точностью 92,6%.

Еще одна новая область, основанная на технологии искусственного интеллекта, которая потенциально может иметь более широкое применение в будущем, — это «Превентивная медицина», которая направлена на отсрочку начала или, даже, предотвращение возникновения хронических заболеваний, таких как диабет, гипертония с помощью комбинации методов искусственного интеллекта, геномного анализа и экологических исследований [274].

На основе ИИ разработана неинвазивная диагностика СД I типа у детей на основе оценки физической активности [294]. Ключевыми показателями для мониторинга заболеваний являются еженедельные подсчеты шагов и минуты активной деятельности. Зависимость между этими параметрами и

распространенностью СД I типа устанавливается после детального анализа данных с использованием алгоритмов кластеризации и классификации.

Электронные носы, сочетающие в себе массив датчиков и ИНС, могут выполнять функцию скрининга/анализа различных системных заболеваний путем изучения респираторных сигнатур [222]. Дыхание включает маркеры сахарного диабета вместе с маркерами различных заболеваний, поэтому неинвазивная методология значительно улучшит диагностические методы по сравнению с современными инвазивными подходами.

Авторы предлагают персонализированную систему рекомендаций по питанию (Ramus), которую можно использовать для пациентов с диабетом, на основе электронных медицинских отчетов и сохраненных вкусовых предпочтений пациента [407]. Система обучается на данных, которые включают характеристики различных блюда и результаты воздействия пищи на пациентов. После обучения системы на этих данных можно сформировать выходные рекомендации по диете.

Использован теоретико-игровой подход на базе ИИ для персонализации пищевых привычек детей-пациентов с диабетом [369]. Система рекомендаций по питанию дает несколько меню в качестве входных данных, а виртуальный консультант напоминает об ошибках пациента в еде и советует пищу, которую он должен принимать исходя из его диабетического состояния.

Вышеприведенные примеры подтверждают многообещающую роль ИИ/МО в диагностике и лечении эндокринных заболеваний, которые в некоторых случаях могут превзойти квалифицированных врачей, свести к минимуму использование и распределение ресурсов и принести ощутимые преимущества за счет поддержки врачей и ускорения принятия клинических решений.

Искусственные нейронные сети — одна из самых заметных систем ИИ, часто используемых в разных областях науки и технологии. Благодаря своим способностям к обучению и обобщению, ИНС известны как эффективные, сильные и гибкие интеллектуальные инструменты.

ИНС – это параллельные и распределенные системы обработки данных, которые были разработаны для моделирования особенностей и функций

человеческого мозга. Они способны учиться в своей среде и улучшать производительность процесса за счет обучения. Другими словами, ИНС могут извлекать и открывать новую информацию из опыта и использовать полученную информацию для улучшения своих возможностей при решении проблемы. Помимо способности к обучению, ИНС также могут генерировать отношения между различными информационными группами [337; 186]. Благодаря этим функциям ИНС широко используются исследователями для решения задач оптимизации, классификации, предсказания, распознавания образов, ассоциативной памяти и управления [241; 242].

Искусственные нейронные сети состоят из элементов, которые связаны друг с другом посредством взвешенных связей. Они представляют собой простые репрезентативные модели реальных биологических нейронов. Поэтому их еще называют «искусственными нейронами». По сути, каждый искусственный нейрон состоит из входных данных, весов, функции суммирования и выходных данных. Входные данные искусственного нейрона (определяются математическим символом - x_n) умножаются на веса соединений (символ - w_n). Сумма этих переменных затем подается через выбранную передаточную функцию, результат которой определяется как выходной сигнал искусственного нейрона [162; 137]. На рисунке 1.1 представлен общий вид искусственного нейрона.

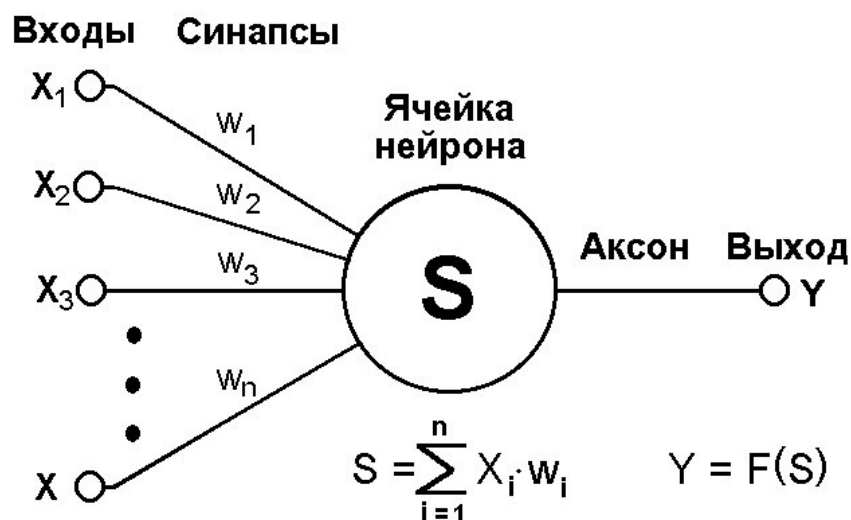


Рисунок 1.1 - Упрощенный вид искусственного нейрона

Путем объединения искусственных нейронов разрабатываются различные типы сетевых моделей для использования в какой-либо отрасли, например, персептрон, многослойный персептрон, квантование векторов обучения, самоорганизующаяся карта, теория адаптивного резонанса, вероятностная нейронная сеть, общая регрессионная нейронная сеть [400].

Модель многослойного персептрона (ММП) — одна из наиболее часто используемых для операций классификации, прогнозирования и фильтрации. Модели ММП состоят из трех или более слоев (входной и выходной слой с одним или несколькими скрытыми слоями) нелинейно-активирующих искусственных нейронов (рисунок 1.2).

В ММП выделяют три слоя: входной (x_1, x_2, x_3, \dots), скрытый (h_1, h_2, h_3, \dots) и выходной (o_1, o_2, \dots).

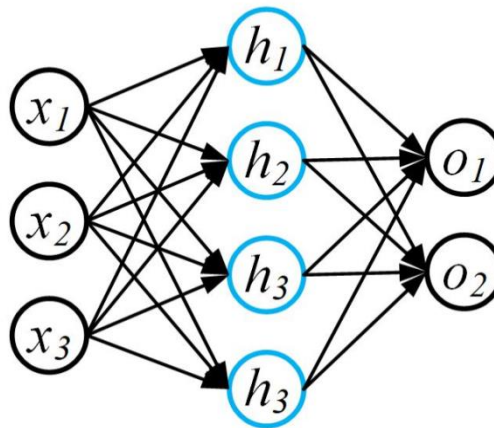


Рисунок 1.2 - Модель многослойного персептрона

Входной слой: это набор нейронов, который напрямую получает информацию, поступающую из внешних источников сети. Следовательно, количество нейронов во входном слое в большинстве случаев совпадает с количеством входных объясняющих переменных, предоставляемых сети. Обычно за входными слоями следует, как минимум, один скрытый слой. Только в нейронных сетях с прямой связью входные слои полностью связаны со следующим скрытым слоем [175].

Скрытые слои: состоят из набора внутренних нейронов сети, которые не имеют прямого контакта с внешним миром. Количество скрытых слоев может варьироваться от 0 до ∞ . Нейроны каждого скрытого слоя обмениваются информацией одного и того же типа; по этой причине они называются скрытыми слоями. Нейроны скрытых слоев могут быть связаны между собой по-разному; это определяет, вместе с их количеством, различные топологии ИНН и ГНС (глубокая нейронная сеть). Изученная информация, извлеченная из обучающих данных, сохраняется и захватывается весовыми значениями связей между слоями искусственной нейронной сети. Кроме того, важно отметить, что скрытые слои являются ключевыми компонентами для более эффективного захвата сложного нелинейного поведения данных.

Выходной слой: это набор нейронов, которые передают информацию, обработанную сетью, наружу. Это означает, что выходной слой дает ответ или прогноз модели ИНС на основе входных данных из входного слоя. Окончательный вывод может быть непрерывным, двоичным, порядковым или счетным в зависимости от настройки ИНС, которая управляется функцией активации (или обратной связью в статистической области).

Каждый нейрон в одном слое связан значением веса (w_{ij}) с каждым нейроном в следующем слое. В типичной модели ММП входные данные распространяются по сети в прямом направлении.

ИНС способны учиться в своей среде и улучшать рабочие характеристики посредством обучения. Для ИНС были введены три разные парадигмы обучения, состоящие из разных абстрактных задач обучения: обучение с учителем, обучение без учителя и обучение с подкреплением.

В первом случае для разработанной модели ИНС предоставляются как входные данные, так и желаемые выходные данные. Сеть обрабатывает входные данные и сравнивает полученные выходные данные с необходимыми выходными параметрами. В этот момент расчетные ошибки могут быть автоматически переданы обратно в модель, а веса могут быть снова скорректированы в соответствии с этими значениями [233]. Эти процессы могут повторяться до тех

пор, пока не будут получены желаемые результаты с отрегулированными весами. Обучение с учителем используется моделями ММП [202; 201]. Одним из алгоритмов обучения ММП является алгоритм обратного распространения ошибки (АОРП), в котором в обучающих примерах должны быть заданы целевые значения (рисунок 1.3).

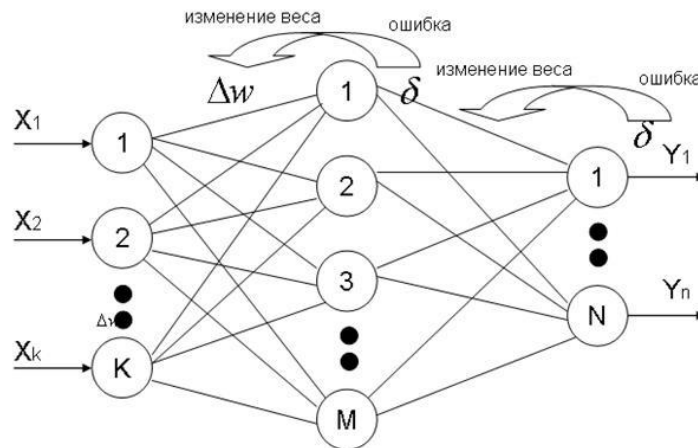


Рисунок 1.3 - Алгоритм обратного распространения ошибки

Основа АОРП – распространение сигналов ошибки от выходов сети к её входам. Обучение продолжается не до точной настройки ИНС на минимум функции ошибки, а до тех пор, пока не будет достигнуто достаточно точное его приближение.

При неконтролируемом обучении для разработанной модели предоставляются только входные данные. В этом случае модель должна решить, какие признаки она будет использовать для группировки входных данных. Такое поведение часто называют «самоорганизацией» или «адаптацией». В моделях самоорганизующихся карт используется неконтролируемое обучение.

Обучение с подкреплением — это метод, основанный на обратной связи с окружающей средой. В этой модели не указывают, какие действия предпринять, вместо этого она сама должна определить, что приносит наибольшую выгоду, попробовав все возможные комбинации [340]. Парадигма обучения с подкреплением используется в моделях квантования векторов обучения.

Таким образом, сегодня искусственные нейронные сети используются учеными и инженерами для проведения различных исследований и разработки приложений или систем, поэтому важно изучить основы ИНС и иметь возможность применять полученные знания для решения различных типов проблем, в том числе в медицине.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Пациенты и методы исследования

Исследование проводилось на базе Воронежской детской клинической больницы ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России в период с 2019 по 2022 годы.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Стадии исследования соответствуют законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций. Исследование проводилось после подписания законными представителями ребенка информированного согласия на участие в исследовании.

Проведено ретроспективное и проспективное сплошное открытое контролируемое исследование, в котором принимали участие 5821 ребенок в возрасте от 1 года до 18 лет, проживающих на территории Воронежской области. Среди исследуемых у 5200 детей проведена оценка физического развития для исследования распространенности ожирения, 621 пациент, участвующий в проспективном этапе исследования, был разделен на 2 группы:

- группа пациентов с ожирением (450 детей),
- группа сравнения: здоровые дети (100 человек) и пациенты с сахарным диабетом 1 типа (71 ребенок).

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

На первом этапе проводились эпидемиологические исследования распространенности и заболеваемости ожирением среди детей Воронежской области. Использовались данные статистических отчетов по городу Воронежу и Воронежской области (форма 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации») за период 2012 – 2021 гг. и результаты собственных

исследований физического развития детей в организованных детских коллективах (детских садах и школах) города Воронежа и Воронежской области.

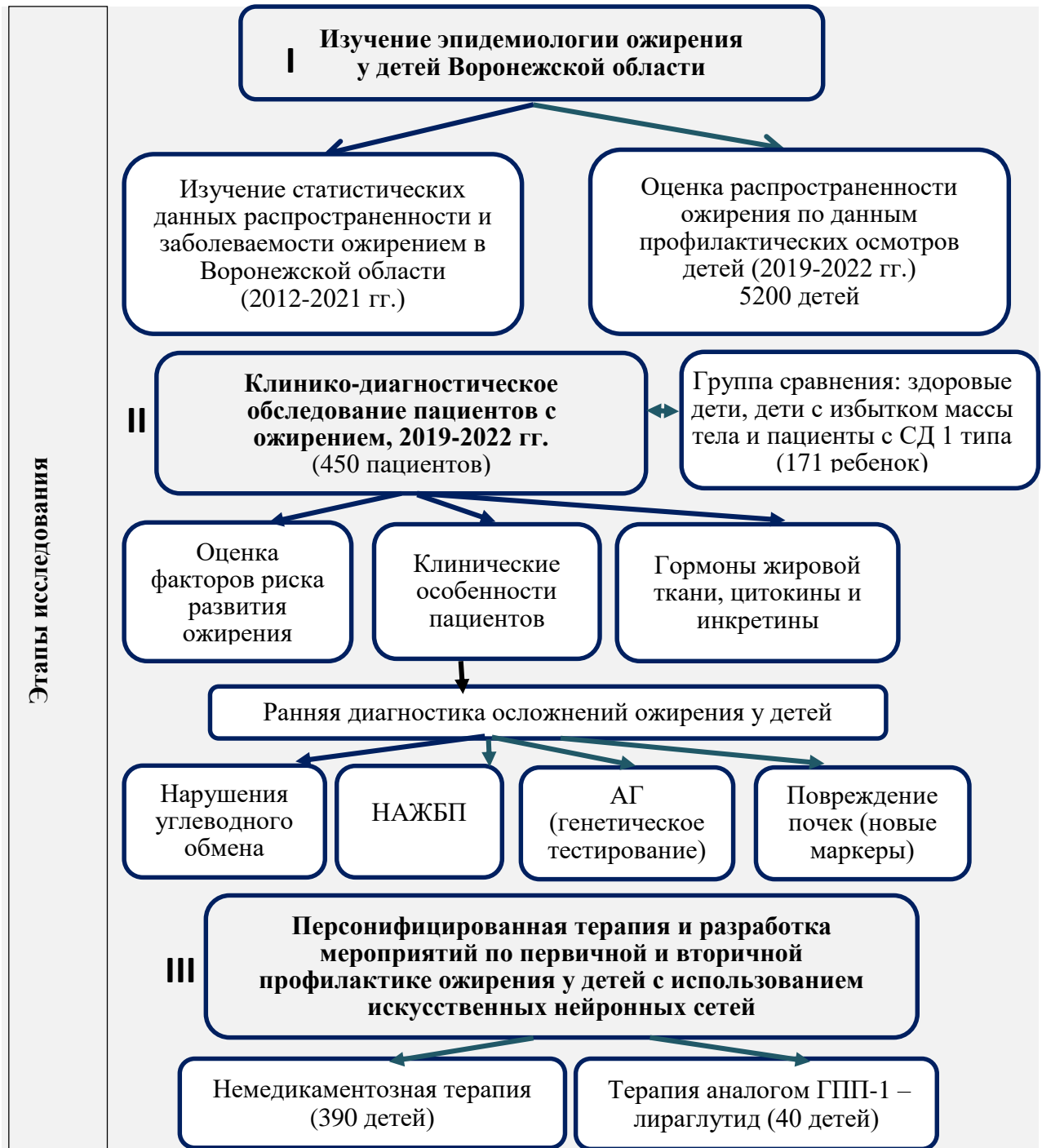


Рисунок 2.1 - Дизайн исследования

Для сравнения показателей физического развития у детей использовали Z-оценки (Z-score) длины тела для возраста (Height-for-Age-Z-score, HAZ), массы тела

для возраста (Weight-for-Age-Z-score, WAZ) и ИМТ для возраста (Body-mass-index-for-Age-Z-score, BAZ), вычисленные по стандартной методике ВОЗ с использованием программ WHO AntroPlus и WHO Antro.

Оценка нарушений питания проводили на основании рекомендаций ВОЗ [Курс по оценке]. К возрастной норме длины тела для возраста (HAZ) относили значения Z-score от -2 до +2, индекса массы тела для возраста (BAZ) - от -1 до +1. Легкую недостаточность питания определяли при BAZ от -1 до -2, недостаточность питания - при BAZ менее -2, избыток массы тела - BAZ от +1 до +2, ожирение – при значениях BAZ от +2 и выше.

Избыточная масса тела определялась у детей и подростков при значениях ИМТ от +1,0 до +2,0 SDS (standart deviation score), ожирение – более +2,0 SDS («Клинические рекомендации по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков» (2021). К первой степени ожирения относили значения SDS ИМТ от 2,0 до 2,5, ко второй степени – от 2,6 до 3,0, к третьей степени – 3,1 – 3,9. Значения SDS ИМТ $\geq 4,0$ соответствовали морбидному ожирению.

Расчет необходимого размера выборки для изучения реальной распространенности ожирения у детей Воронежской области проведен с использованием методики К.А. Отдельновой с учетом численности детского населения Воронежской области в возрасте до 18 лет в 2019 г. – 408,2 тыс., уровня значимости 0,05, необходимой мощности исследования 95%. На основании используемых данных необходимый объем выборки детей в каждой ежегодной возрастной группе составил 150 человек, всего необходимо осмотреть не менее 5100 детей в возрасте от 1 года до 18 лет.

Антропометрические измерения проводились с помощью ростомера с точностью измерения 0,1 см и медицинских весов (шкала веса с точностью изменения 50 гр.) специально обученным медицинским персоналом.

Исследования физического развития детей в возрасте от 1 года до 17 лет проводились с 2019 по 2022 гг. в поликлиниках, детских садах и школах г. Воронежа. Группы детей разделены по возрастам (таблица 2.1).

Таблица 2.1 - Группы детей для изучения распространенности ожирения

Возраст, лет	Девочки		Мальчики		Всего
	абс.	%	абс.	%	
1	152	49,4	156	50,6	308
2	148	49,0	154	51,0	302
3	154	50,3	152	49,7	306
4	154	50,7	150	49,3	304
5	150	49,2	155	50,8	305
6	150	49,7	152	50,3	302
7	154	49,0	160	51,0	314
8	156	50,3	154	49,7	310
9	150	49,3	154	50,7	304
10	154	50,3	152	49,7	306
11	150	49,0	156	51,0	306
12	151	50,2	150	49,8	301
13	156	50,6	152	49,4	308
14	154	49,5	157	50,5	311
15	150	48,9	157	51,1	307
16	152	50,0	152	50,0	304
17	152	50,3	150	49,7	302
Всего	2587	49,8	2613	50,3	5200

Показатели распространенности ожирения пересчитывались на 1000 человек детского населения и сравнивались с данными официальной статистики (форма 12).

Для изучения клинико-лабораторных особенностей детей с ожирением использовались результаты обследования пациентов, госпитализированных в Воронежскую детскую клиническую больницу ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко с 2019 по 2022 гг. Расчет необходимого размера выборки пациентов с

ожирением проведен с использованием методики К.А. Отдельновой [92] с учетом численности детского населения Воронежской области в возрасте до 14 лет в 2019 г. – 348 627 человек, подростков от 14 до 18 лет – 59 628 человек, показателей распространенности ожирения в 2019 г. у детей до 14 лет 20,74 на 1000 детского населения, у подростков 14-18 лет – 52,32 соответственно, уровня значимости 0,05, необходимой мощности исследования 95%. На основании используемых данных необходимый объем выборки пациентов с ожирением составил 385 пациентов. В исследование включили 450 детей с ожирением.

Критерии включения пациентов в группу исследования:

1. Установленный диагноз ожирения.
2. Письменное согласие законных представителей или пациента старше 15 лет на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Возраст младше 1 года и старше 18 лет.
2. Больные любого возраста с коморбидным, синдромальным ожирением, ожирением эндокринной этиологии и ожирением, связанным с лекарственной терапией.

Характеристика группы пациентов представлена в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Пациенты с ожирением (половой состав)

Период наблюдения	Девочки		Мальчики		Всего
	абс.	%	абс.	%	
2019 год	48	36,9	82	63,1	130
2020 год	56	40,0	84	60,0	140
2021 год	39	39,0	61	61,0	100
2022 год	27	33,8	53	66,2	80
Всего	170	37,8	280	62,2	450

Для проведения исследования разработана карта больного, и сформирована база данных пациентов, которые включили следующие сведения: пол и возраст ребенка, место проживания, образование и место работы родителей, их возраст на момент рождения ребенка, полнота семьи, наследственный анамнез, течение беременности и родов у матери, вскармливание на первом году жизни, динамика длины и массы тела от рождения до настоящего времени, наличие сопутствующей патологии (приложение 2).

Всем детям проведен клинический осмотр с определением физического развития: длины, массы тела, индекса массы тела (ИМТ), определением Z-оценок длины и массы тела (SDS). ИМТ рассчитывался, используя параметры роста и веса, измеренные инструктированным и квалифицированным персоналом, применяющим стандартные процедуры и регулярно калибруемые приборы (ростомер с точностью измерения 0,1 см и медицинские весы с точностью изменения 50 гр.) Учитывались данные оценки половой формулы, измерения артериального давления.

Каждому пациенту, включенному в исследование, выполнены общие анализы крови, мочи, определена глюкоза крови натощак (неоднократно), проведен тест толерантности к глюкозе, сделан биохимический анализ крови, который включал исследование показателей функции печени, почек, состояние белкового и жирового обмена – общий белок с фракциями, общие липиды, холестерин, липопротеиды высокой и низкой плотности, триглицериды и индекс атерогенности, выполнены исследования гормонального статуса (инсулин и кортизол натощак, по показаниям – исследование тиреоидного статуса, половых гормонов).

Инструментальное обследование включало определение костного возраста, денситометрии и биоимпедансметрии, суточное мониторирование артериального давления. В отдельный блок «Ультразвуковое обследование» вынесены результаты ультразвуковой диагностики органов брюшной полости (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка), щитовидной железы, яичек у мальчиков.

Параметры функционального состояния почек оценивали по пробе Зимницкого и по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле Шварца (2009). Функция фильтрации считалась сохранной при расчетной СКФ не менее 90 мл/мин.

На всех детей заполняли разработанные карты (приложение 2), куда включались анамнестические данные и клинико-лабораторные параметры (показатели артериального давления, клинического и биохимического анализов крови, оценки гормонального статуса, анализов мочи, параметры функционального состояния почек, данные ультразвукового исследования, биоимпедансметрии, другие исследования). У детей с сахарным диабетом проводилось исследование гликемического профиля, гликозилированного гемоглобина; альбуминурия определялась количественным турбодиметрическим методом.

У 80 пациентов с ожирением, которые имели артериальную гипертензию (АГ) и 50 здоровых детей проводилось исследование крови на выявление генетических маркеров АГ методом ПЦР:

- ген AGTR1 (кодирует ангиотензиновый рецептор 1),
- ген AGTR2 (кодирует ангиотензиновый рецептор-2),
- гены ангиотензиногена (AGTC521T и AGTT704C),
- гены ангиотензиновых рецепторов 1 и 2 типа (AGTR1 (A1166C) и AGTR2 (G1675A),
- ген альдостерон-синтазы CYP11B2 (C(-344) T),
- ген ADD1 (G1378T), кодирующий белок альфа-аддуцин,
- ген GNB3, кодирующий G-белок,
- ген NOS3 (эндотелиальной синтазы азота).

Для исследования выбраны панели генов, которые оказывают значимое влияние на формирование артериальной гипертензии и могут играть роль в подборе антигипертензивной терапии. В таблице 2.3 представлена характеристика групп детей, у которых проводилось исследование маркеров артериальной

гипертензии. Здоровые дети подбирались в группы с учетом эквивалентности группе детей с ожирением по возрастным и половым характеристикам.

Критерии соответствия для включения пациентов с ожирением в группу исследования:

1. Установленный диагноз ожирения;
2. Письменное согласие законных представителей или пациента старше 15 лет на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Больные любого возраста с коморбидным, синдромальным ожирением, ожирением эндокринной этиологии и ожирением, связанным с лекарственной терапией.

Таблица 2.3 – Группы пациентов для проведения генетических исследований артериальной гипертензии (возрастно-половой состав)

Группы детей	Ожирение (n=50)	Здоровые дети (n =30)
Мальчики, абс. (%)	37 (74,0)	21 (70,0)
Девочки, абс. (%)	13 (26,0)	9 (30,0)
Возраст, Ме [25-75, 1-3 квартиль]	14,8 [10,2; 16,9]	15,0 [10,7; 17,2]

В исследование маркеров повреждения почек включены 155 детей в возрасте от 3 до 18 лет, распределенные на 3 группы (таблица 2.4).

Таблица 2.4 - Группы обследованных детей (возрастно-половой состав)

Группы детей	Ожирение (n= 34)	Контрольная группа	
		Здоровые дети (n =50)	Сахарный диабет 1 типа (n=71)
Мальчики, абс. (%)	21 (61,8)	25 (50,0)	47 (66,2)
Девочки, абс. (%)	13 (38,2)	25 (50,0)	24 (33,8)
Возраст, Ме [25-75, 1-3 квартиль]	11,0 [10,0; 14,0]	10,0 [6,0; 15,0]	12,5 [4,0; 17,9]

Контрольную группу (50 здоровых детей) составили дети от 3-х до 17-и лет, не имеющие острой и хронической патологии; у них отмечались нормальные показатели физического развития, артериального давления, мочи и УЗИ почек.

Группу детей с ожирением представляли пациенты от 3 до 17 лет, находившиеся на обследовании и лечении в эндокринологическом отделении ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко «Воронежская детская клиническая больница». Группа пациентов была представлена экзогенно-конституциональным ожирением. Ожирение первой степени выявлено у 12 больных (35,3%), второй степени - у 13 детей (38,2%), третьей степенью ожирения страдали 8 пациентов (23,6%), морбидное ожирение наблюдалось у одного больного (2,9%), то есть большинство пациентов имели первую и вторую степени ожирения (25 из 34, 73,5%) и значения SDS ИМТ находились в диапазоне $\geq 2,0 < 3$.

Критерии соответствия для включения пациентов в группу исследования:

1. Установленный диагноз ожирения;
2. Письменное согласие законных представителей или пациента старше 15 лет на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Наличие у пациентов острой или хронической патологии мочевой системы, иммуно-воспалительных заболеваний почек, сосудов, соединительной ткани, кардиальной патологии, вирусных и/или бактериальных инфекций в остром периоде.
2. Возраст младше 1 года и старше 18 лет.
3. Больные любого возраста с коморбидным, синдромальным ожирением, ожирением эндокринной этиологии и ожирением, связанным с лекарственной терапией.

Группу детей с сахарным диабетом 1 типа представил 71 пациент в возрасте от 3-х до 18 лет. Дети с СД 1 типа находились на обследовании и лечении в эндокринологическом отделении.

Критерии исключения:

1. Наличие у пациентов: острой или хронической патологии мочевой системы, иммуно-воспалительных заболеваний почек, сосудов, соединительной ткани, кардиологической патологии, вирусных и/или бактериальных инфекций в остром периоде.

2. Наличие у пациента состояния кетоацидоза по клиническим и лабораторным данным.

3. Возраст младше 3 и старше 18 лет.

Обследование было проспективным в период с января 2019 по ноябрь 2022 года.

Исследовались следующие маркеры повреждения почек:

- молекула повреждения почек-1 (KIM-1),
- нейтрофильная желатиназа, ассоциированная с липокалином (NGAL),
- β 2-микроглобулин,
- интерлейкин-18 (IL-18).

Для прогнозирования степени риска развития ожирения у детей и оценки эффективности немедикаментозной терапии ожирения использованы клинические наблюдения, полученные в результате наблюдения 50 здоровых детей и 441 пациента с ожирением, находившихся на лечении и обследовании в эндокринологическом центре Воронежской детской клинической больницы ВГМУ им. Н.Н. Бурденко с 2019 по 2021 гг. Из общей группы пациентов (450 детей) с ожирением 9 детей достигли возраста 18 лет и перешли под наблюдение терапевтической службы.

Для обработки данных применяли метод машинного обучения – искусственную нейронную сеть.

Анализ эффективности лечения проведен у 441 ребенка с конституционально-экзогенным ожирением. Медиана возраста пациентов – 13,3 лет [10,8 - 14,8] лет. Сравнивались клиничко-лабораторные данные пациентов при первой госпитализации по поводу ожирения и при повторной с оценкой эффективности проводимой терапии. Повторные госпитализации были спустя 9,3 мес [6,6; 16,9] месяцев.

Большая часть пациентов получала немедикаментозную терапию ожирения и лечение выявленных осложнений и коморбидных состояний (антигипертензивные препараты, гепатопротекторы, препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, витамин Д и другие лекарственные средства). Немедикаментозная терапия ожирения включала диетотерапию и дозированные физические нагрузки, формирование мотивации к снижению массы тела. Часть пациентов (11 детей, 8,5%) с нарушением толерантности к глюкозе получала метформин. Терапию аналогом глюкагоноподобного пептида-1 лираглутидом получали 40 пациентов. Распределение детей по видам получаемой терапии для лечения ожирения представлено в таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Группы пациентов с учетом получаемой терапии для лечения ожирения

Терапия	Девочки		Мальчики		Всего
	абс.	%	абс.	%	
Немедикаментозная терапия	148	37,9	242	62,1	390
Метформин	4	36,4	7	63,6	11
Лираглутид	14	35,0	26	65,0	40
Всего	166	37,6	275	62,4	441

В исследуемой группе с ожирением 1 степени наблюдался 121 ребенок (27,4%), с ожирением 2 степени – 128 детей (29,0%), ожирение 3 степени установлено у 129 пациентов (29,3%), 4 степени – у 63 детей (14,3%).

Биоимпедансный анализ выполнялся на приборе «Диамант-АИСТ», производства ООО «Диамант», г. Санкт-Петербург. Метод исследования - импедансометрия. Способ измерения - тетраполярный. Измерение импеданса: 10 - 500 Ом. Частоты зондирующего тока: 28 кГц, 115 кГц, 460 кГц. Измерения проводились у пациентов после 10-минутного покоя в состоянии лежа с наложенными по инструкции электродами. Предупреждали пациента о

необходимости лежать спокойно и расслабленно, дышать естественно без форсирования дыхания.

Биохимические исследования выполнены кинетическим и колориметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Accent 200 (CORMAY, Польша) с использованием реагентов диагностических производства RANDOX (Великобритания).

Тест толерантности к глюкозе или оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) был проведен по стандартизованной методике: после взятия крови натощак (тесту должно предшествовать ночное голодание в течение 8-14 часов (можно пить воду) и последний вечерний прием пищи должен содержать 30-50 г углеводов) пациент выпивает не более чем за 5 минут 75 г безводной глюкозы или 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенных в 250-300 мл воды. Для детей младше 14 лет нагрузка составляет 1,75 г безводной глюкозы (или 1,925 г моногидрата глюкозы) на кг массы тела, но не более 75 г (82,5 г) (при массе ребенка 43 кг и выше выдавалась обычная доза (75 г). Взятие крови производилось каждые 30 минут (30, 60, 90, 120 минут) с определением глюкозы и инсулина в сыворотке крови. Для определения глюкозы в сыворотке крови использовались реагенты Randox, Великобритания, метод определения глюкозы – глюкозооксидазный, чувствительность 0,5 ммоль/л, линейность до 18,5 ммоль/л. Исследование проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе Accent 200 (CORMAY, Польша). Концентрацию инсулина в сыворотке крови определяли с помощью автоматического ИХЛА анализатора Immulite 2000XpiSiemens, США и наборов реагентов для определения инсулина в сыворотке крови, Siemens, США.

Выделение ДНК для исследования генетических маркеров артериальной гипертензии проводилось с использованием набора реагента «Проба-рапид-генетика» (производство ДНК-Технология, Россия), этап амплификации был выполнен в формате «Real-time» с использованием набора реагента «КардиоГенетика Гипертония» (производитель ДНК-Технология, Россия) на амплификаторе DT-Lite (ДНК-Технология, Россия). Кровь пациентов была собрана

стандартизованным методом с использованием вакуумных пробирок с наполнителем K2ЭДТА.

Для исследования новых мочевых маркеров повреждения почек первая утренняя порция мочи собиралась в две пластиковые пробирки «Vacurette» (одна пробирка предназначалась для определения креатинина мочи, вторая - для исследования мочевых маркеров повреждения почек: NGAL, KIM -1, IL-18, β 2-m). Моча больных детей, как и детей контрольной группы, хранилась в морозильной камере при температуре - 70°C, максимально до 6 месяцев. Исследование проводили на анализаторе «Multiskan Go», (ThermoFisher Scientific, Финляндия). Промывку планшета осуществляли с помощью планшета-отмывателя для иммуноферментного анализа Wellwash (ThermoFisher Scientific, Финляндия), инкубацию (в случае необходимости) – с использованием термошейкера PST-60HL-4 (Biosan, Латвия). Использовали анализатор биохимический фотометрический кинетический АБХФк-02 «НПП-ТМ» со встроенным принтером по ТУ 9443-010-11254896-2002 (определение содержания креатинина) (ООО НПП «Техномедика», Россия).

Мочу центрифугировали 10 минут при 3000 об/мин для получения надосадочной жидкости, использовавшейся в дальнейшей работе.

Исследование специфических маркеров в моче проводили с использованием наборов реагентов для:

1) определения содержания креатинина кинетическим методом в моче методом реакция Яффе без депротеинизации, колориметрический, кинетика по двум точкам (производитель АО «Диакон-ДС», Россия). Длина волны в пределах диапазона 490-510 нм, линейность в диапазоне от 35,4 до 1350 мкмоль/л. Чувствительность 25 мкмоль/л. Мочу разводили в 50 раз (полученные концентрации умножили на 50);

2) количественного определения липокалина - NGAL в моче методом иммуноферментного анализа. Длина волны – 450 нм. Чувствительность 0,02 нг/мл. Разведение мочи 1:10 (полученные концентрации умножили на 10), произведено: BioVendor Research and Diagnostic Products, Чешская Республика;

3) количественного определения бета-2-микроглобулина в моче методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа. Фотометрия при длине волны 450 нм. Чувствительность – 0,1 мкг/мл. Разведение в 10 раз (полученные концентрации умножили в 10 раз). Производитель Orgentec Diagnostika GmbH, Germany;

4) количественного определения КИМ-1 в моче методом иммуноферментного анализа. Фотометрия при длине волны 450 нм. Чувствительность – 3,13 пг/мл, производитель Cioud-Clone Corp., Китай. Разведение 1:4 (полученные концентрации умножили на 5);

5) количественного определения человеческого интерлейкина 18 (ИЛ-18, IL-18) в моче методом иммуноферментного анализа. Фотометрия при длине волны 450 нм. Чувствительность – 9 пг/мл, invitrogen, BenderMwdSystems GmbH, производство Австрия. Разведение не требуется.

Для определения концентрации адипокинов и инкретинов было выполнено взятие венозной крови у пациентов методом венепункции с использованием двух вакуумных пробирок с активатором свертывания и с К2ЭДТА. Взятие крови проводилось строго натощак, после 12-ти часового голодания. После центрифугирования с ускорением 1000g (3000 об/мин) 15 мин, полученная сыворотка и плазма была разделена на 4 одноразовые пробирки по 1,5 мл типа Эппендорф для последующей заморозки и хранения при температуре -20С° (до 3 месяцев) и -80С° (более 3 месяцев). Для определения концентрации интерлейкина-8, грелина, 25-ОН-витамина Д, гастроингибирующего полипептида (инкретина, ГИП), лептина, кальцитонина, глицентина (GLI), оксинтомодулина была использована сыворотка крови. Для определения концентрации спексина, обестатина, глюкагоноподобного пептида, глюкагона была использована плазма крови. Для проведения данных исследований использовался метод конкурентного иммуноферментного анализа (ИФА, enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), проведенный на автоматическом ИФА анализаторе открытого типа Awareness Technology ChemWell 2910 (Combi), США.

Для количественного определения интерлейкина-8 (ИЛ-8) в сыворотке крови был использован набор реагентов «Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ», АО «Вектор-Бест», Россия. Принцип метода основан на «сэндвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к ИЛ-8. На первой стадии анализа исследуемые и контрольные образцы инкубировали в лунках с иммобилизованными моноклональными антителами. Имеющийся в образцах ИЛ-8 связался с иммобилизованными антителами. Связавшийся ИЛ-8 на второй стадии взаимодействует при инкубации с поликлональными антителами к ИЛ-8 человека с биотином. На третьей стадии связавшийся конъюгат взаимодействует при инкубации со стрептавидином и пероксидазой хрена. Количество связавшегося конъюгата определили цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы хрена и хромогена – тетраметилбензидина. Интенсивность окрашенного раствора пропорциональна концентрации содержащегося в образце ИЛ-8. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочного графика рассчитывается концентрация ИЛ-8 в анализируемых образцах с помощью автоматического ИФА анализатора открытого типа Awareness Technology ChemWell 2910 (Combi), США.

Для количественного определения грелина в сыворотке крови был использован набор реагентов RayBioHumanGhrel/GhrelinELISAkit, RayBiotech, Inc, США. Принцип метода основан на твердофазном иммуноферментном анализе с применением моно- и поликлональных антител к грелину человека.

Для количественного определения 25-ОН витамина Д в сыворотке крови был использован набор реагентов «25-ОН VitaminD Elisa, Euroimmun AG, Германия. Принцип метода основан на твердофазном иммуноферментном анализе с применением моно- и поликлональных антител к 25-ОН витамину Д. На первой реакционной стадии в лунках инкубировали калибраторы и исследуемые образцы, разведенные 25-ОН витамином Д, меченым биотином. В течение инкубации неизвестное количество 25-ОН витамина Д из образца пациента и известное количество меченого биотином витамина конкурируют за ограниченное число

сайтов связывания с иммобилизованными антителами. Несвязавшийся 25-ОН витамин Д удаляли промывкой. Для выявления связавшегося, меченного биотином 25-ОН витамина Д проводили вторую инкубацию, используя стрептавидин, меченный пероксидазой. Связавшаяся пероксидаза вызывает цветное окрашивание во время третьей реакции с субстратом ТМБ (тетраметилбензидином). Интенсивность формирующегося окрашивания обратно пропорциональна концентрации 25-ОН витамина Д в образце. Результаты рассчитывали, измерив оптическую плотность (OD) окрашенного раствора и построения калибровочной кривой с помощью автоматического ИФА анализатора открытого типа Awareness Technology ChemWell 2910 (Combi), США.

Для количественного определения гастроингибирующего полипептида (инкретина) в сыворотке крови был использован набор реагентов RayBioHuman/Mouse/RatGIP Enzyme Immunoassay Kit, RayBiotech, Inc, США. Принцип метода основан на конкурентном ИФА анализе. В ходе анализа образцы и стандарты насыщались биотилированным пептидом ГИП. Затем образцы и стандарты вносились в лунки микропланшета, где биотилированный пептид ГИП конкурировал с эндогенным (немеченным) ГИП за связывание с антителами к ГИП. После стадии промывки любой связанный биотилированный ГИП взаимодействует с пероксидазой хрена, что катализирует реакцию образования окрашенного продукта. Интенсивность колориметрического сигнала прямо пропорциональна количеству захваченного биотилированного пептида ГИП и обратно пропорционально количеству эндогенного ГИП в стандарте или образцах. После построения калибровочной кривой с помощью автоматического ИФА анализатора открытого типа Awareness Technology ChemWell 2910 (Combi), США, рассчитали концентрацию ГИП в исследуемых сыворотках пациентов.

Для количественного определения лептина в сыворотке крови был использован набор реагентов LeptinElisa, Diagnostics Biochem Canada Inc, Канада. Принцип метода основан на «сэндвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к лептину. После проведения всех этапов ИФА реакции и построения калибровочной

кривой с помощью автоматического ИФА анализатора открытого типа Awareness Technology ChemWell 2910 (Combi), США, рассчитали концентрацию лептина в исследуемых образцах.

Для количественного определения кальцитонина в сыворотке крови был использован набор реагентов Calcitonin Elisa, Biometrica, США. Принцип метода основан на «сэндвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к кальцитонину. После проведения всех этапов ИФА реакции и построения калибровочной кривой с помощью автоматического ИФА анализатора открытого типа Awareness Technology ChemWell 2910 (Combi), США, рассчитали концентрацию кальцитонина в исследуемых образцах.

Для количественного определения глицентина в сыворотке крови был использован набор реагентов Human Glicentin GLI, Blue Gene Biotech, Китай. Принцип метода основан на конкурентном методе ИФА, использующем поликлональное антитело к глицентину и конъюгат с пероксидазой хрена. Образцы инкубировались с ферментным конъюгатом в планшете, затем несвязавшиеся компоненты отмывали пятикратной промывкой. После добавления хромогенного субстрата фермент связывается, образуется окрашивание раствора. Интенсивность окрашивания обратно пропорциональна концентрации глицентина. После проведения всех этапов ИФА реакции и построения калибровочной кривой с помощью автоматического ИФА анализатора открытого типа Awareness Technology ChemWell 2910 (Combi), США, рассчитали концентрацию глицентина в исследуемых образцах.

Для количественного определения оксинтомодулина в сыворотке крови был использован набор реагентов Human Oxintomodulin, BlueGene Biotech, Китай. Принцип метода основан на конкурентном методе ИФА, использующем поликлональное антитело к оксинтомодулину и конъюгат с пероксидазой хрена. Образцы инкубировались с ферментным конъюгатом в планшете, затем несвязавшиеся компоненты отмывали пятикратной промывкой. После добавления хромогенного субстрата фермент связывается, образуется окрашивание раствора.

Интенсивность окрашивания обратно пропорциональна концентрации оксинтомодулина. После проведения всех этапов ИФА реакции и построения калибровочной кривой с помощью автоматического ИФА анализатора открытого типа Awareness Technology ChemWell 2910 (Combi), США, рассчитали концентрацию оксинтомодулина в исследуемых образцах.

Для количественного определения спексина в плазме крови был использован набор реагентов Spexin/NeuropeptideQ, Phoenix Pharmaceuticals Inc, США. Принцип метода основан на «сэндвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к спексину. После проведения всех этапов ИФА реакции и построения калибровочной кривой с помощью автоматического ИФА анализатора открытого типа Awareness Technology ChemWell 2910 (Combi), США, рассчитали концентрацию спексина в исследуемых образцах.

Для количественного определения обестатина в плазме крови был использован набор реагентов Human Obestatin EIA, Yanaihara Institute Inc., Япония. Принцип метода основан на конкурентном иммуноферментном анализе с использованием комбинации высокоспецифичных антител к обестатину человека и аффинной системы биотин-авидин. 96-луночный планшет покрыт козьими антителами против кроличьего IgG, к которому добавляют биотилированный обестатин человека, образец сыворотки и кроличье антитело против обестатина человека для конкурентной иммунореакции. После инкубации и промывки планшета добавляют меченный пероксидазой хрена стрептавидин, так что на поверхности лунок образуется комплекс меченных антител. Активность реакции определяли с помощью тетраметилбензидина и с помощью автоматического ИФА анализатора открытого типа Awareness Technology ChemWell 2910 (Combi), США, рассчитали концентрацию обестатина в исследуемых образцах.

Для количественного определения глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в плазме крови был использован набор реагентов Human GLP-1EIA, Yanaihara Institute Inc, Япония. Принцип метода основан на конкурентном иммуноферментном анализе с использованием высокоочищенных антител к амиду

ГПП-1 и аффинной системы биотин-авидин. 96-луночный планшет покрыт козьими антителами против кроличьего IgG. После внесения образцов, конъюгата антигена и ГПП-1-антител, проведения серий инкубации и промывок микропланшета и образования иммунокомплекса антиген-антитело определили ферментную активность пероксидазы хрена и с помощью автоматического ИФА анализатора открытого типа Awareness Technology ChemWell 2910 (Combi), США, рассчитали концентрацию глюкагоноподобного пептида-1 в исследуемых образцах. Данный метод высокоспецифичен по отношению к ГПП-1 человека и не выявлено перекрестной реактивности в отношении глюкагонов человека, глицентина, ГПП-2 человека. Предел обнаружения 0.206 нг/мл ГПП-1.

Для количественного определения глюкагона в плазме крови был использован набор реагентов Human Glukagon EIA, Yanaihara Institute Inc, Япония. Принцип метода основан на конкурентном иммуноферментном анализе с использованием комбинации высокоспецифичных антител к глюкагону и аффинной системы биотин-авидин. 96-луночный планшет покрыт кроличьими антителами против глюкагона. После внесения образцов, меченного антигена, проведения серий инкубации и промывок микропланшета и образования иммунокомплекса антиген-антитело определили ферментную активность пероксидазы хрена и с помощью автоматического ИФА анализатора открытого типа Awareness Technology ChemWell 2910 (Combi), США, рассчитали концентрацию глюкагона в исследуемых образцах.

2.2. Методы статистической обработки результатов

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета программ Microsoft Office «Excel 2010», STATISTICA 12. Обработка данных проводилась с расчетом средней арифметической (M), стандартного отклонения (CO), 95%-х доверительных интервалов, а также медианы и интерквартильного размаха (Me [25; 75]). Для качественных признаков вычислялись значения абсолютной и относительной частоты встречаемости.

Расчет объема выборки проводился с использованием методики К.А. Отдельновой с учетом уровня значимости 0,05, необходимой мощности исследования 95% [92].

Проверка соответствия наблюдаемых распределений с нормальным осуществлялась с использованием теста Шапиро-Уилкса. При выявлении различий между группами показателей, имеющих нормальное распределение использовался t-критерий Стьюдента. При наличии малых выборок и опровержении гипотезы о нормальности распределения для выявления различий между двумя группами применялся непараметрический критерий Манна-Уитни.

Для качественных признаков вычислялись значения абсолютной и относительной частоты встречаемости. Анализ влияния различных факторов на основе их частоты встречаемости в исследуемых группах проводился по χ^2 -критерию. Поправка Йетса использовалась при сравнении групп с малым числом наблюдений. Для выявления корреляционной связи между показателями, имеющими нормальное распределение, рассчитывались коэффициенты парной корреляции Пирсона, во всех остальных случаях – непараметрический коэффициент корреляции Спирмена.

При проверке статистических гипотез принимался 5% уровень значимости.

Для выявления наличия отклонений в состоянии здоровья обследуемых пациентов использовался однофакторный и многофакторный регрессионный анализ, а также построение ROC-кривых.

Для прогнозирования риска развития ожирения у детей и прогнозирования эффективности применяемой терапии использовалось нейросетевое моделирование.

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

Наиболее значимыми критериями оценки эпидемиологических данных являются: заболеваемость (первичная заболеваемость) – количество впервые выявленных и нигде неучтенных случаев за отчетный период и распространенность - совокупность впервые выявленных случаев и случаев, накопленных за предыдущие отчетные периоды.

Проведен анализ данных Росстата, который демонстрирует рост заболеваемости ожирением в России среди детского населения до 14 лет в 2010-2019 годах с небольшим снижением в 2020 году. Среди подростков 15-17 лет наблюдается сохранение высоких цифр заболеваемости ожирением с небольшим увеличением в 2019 году (рисунок 3.1).

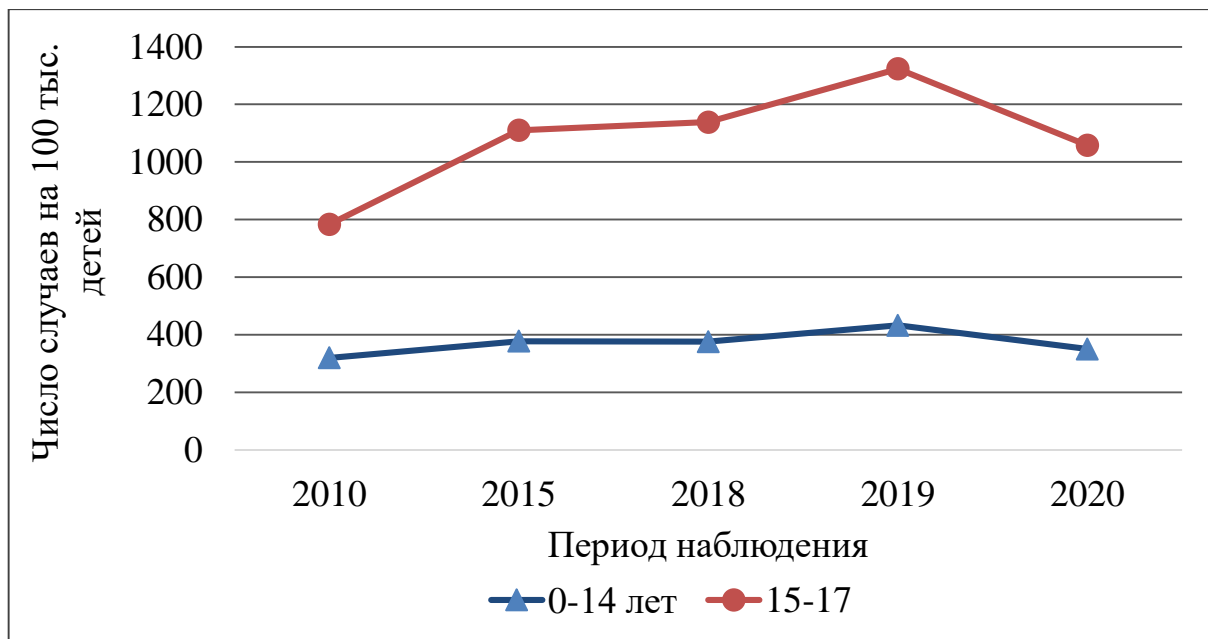


Рисунок 3.1 - Заболеваемость ожирением в Российской Федерации (число случаев на 100 тыс. детей от 0 до 14 лет и подростков 15-17 лет)

Объективная оценка эпидемиологической ситуации по Воронежской области, выполненная на основании отчетной формы 12, представлена на рис. 3.2 и 3.3.

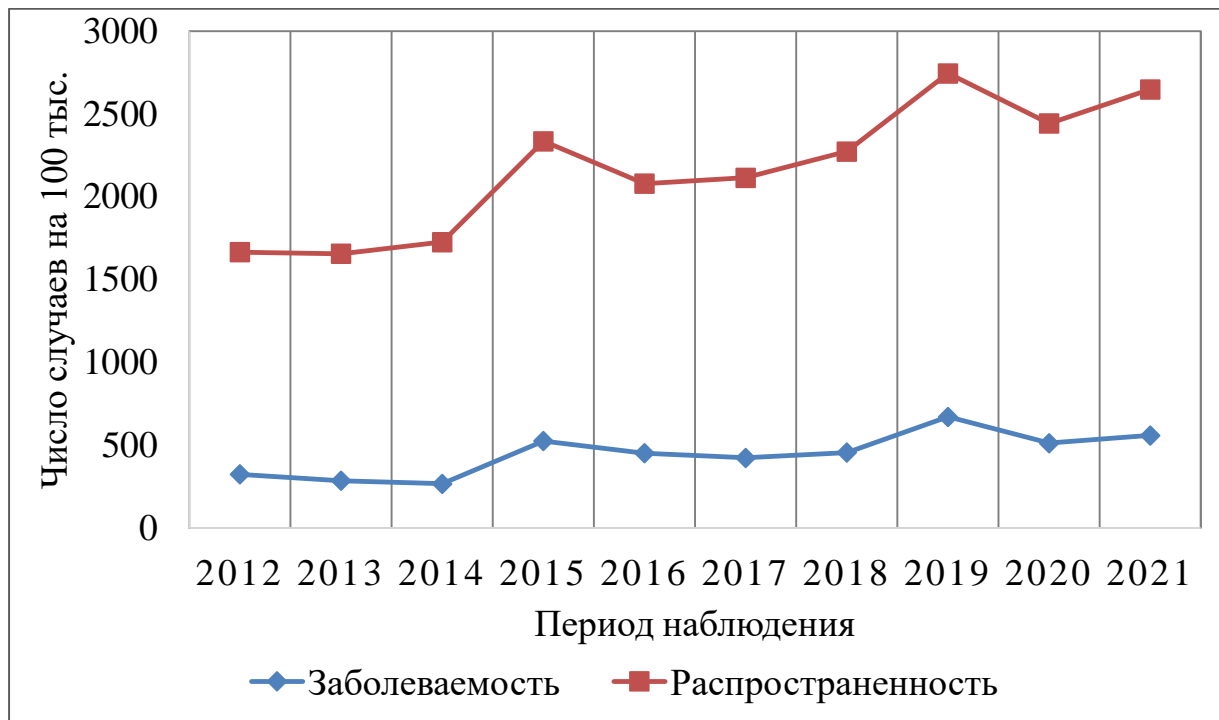


Рисунок 3.2 - Заболеваемость и распространенность ожирения среди детей 0-14 лет Воронежской области в 2012-2021 гг. (число случаев на 100 тыс. детского населения)

Из представленных данных видно, что заболеваемость ожирением детей в возрасте до 14 лет на протяжении 10 лет имела постоянную тенденцию к прогрессированию. Пиковые значения заболеваемости отмечались в 2015 и 2019 годах.

Распространенность ожирения среди детей Воронежской области в 2012-2021 гг. также ежегодно увеличивалась с пиковыми значениями в 2015 и 2019 годах.

Заболеваемость ожирением подростков 15-17 лет, проживающих в Воронежской области, увеличивалась с 2014 по 2019 год, в 2020-2021 годах наблюдалось снижение данного показателя (рисунок 3.3). Распространенность

ожирения увеличивалась с 2012 по 2019 годы с некоторым снижением в 2020-2021 годах (рисунок 3.3). Среди детей 15-17 лет наибольший пик распространенности был зафиксирован в 2015 году. Снижение заболеваемости ожирением в 2020-2021 гг. может не отражать реальной динамики данного показателя в связи с длительным дистанционным обучением школьников и недостаточным диспансерным наблюдением детей из-за эпидемиологической ситуации.

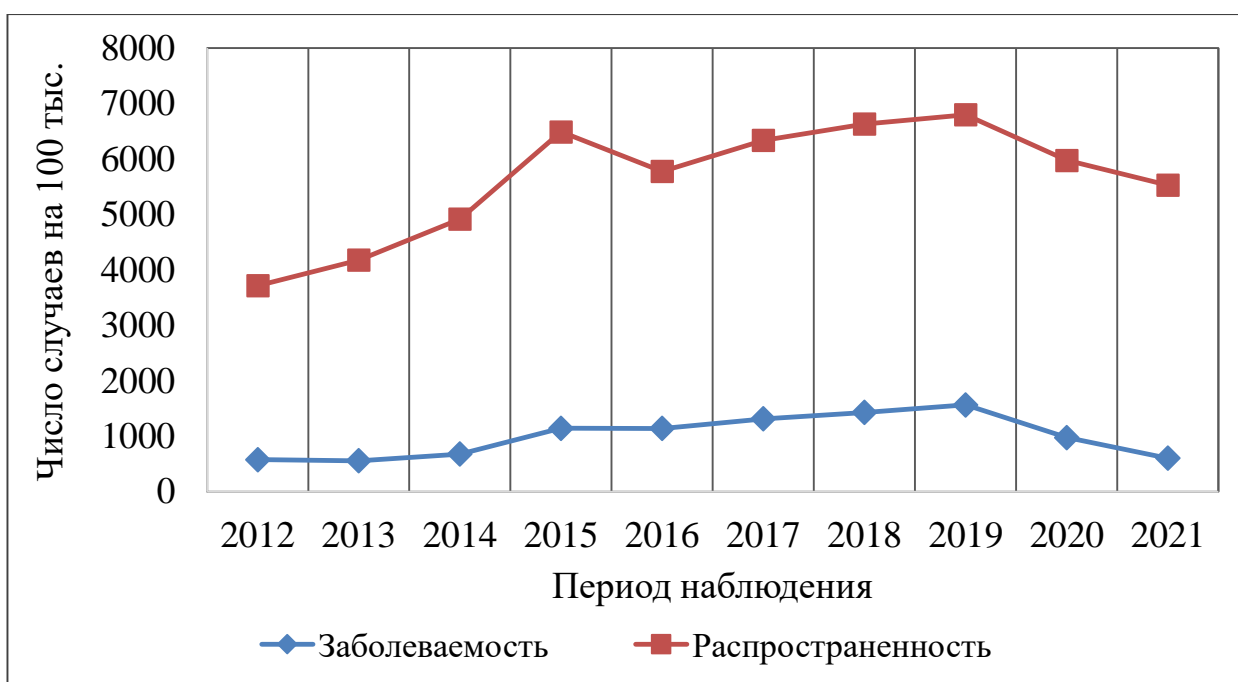


Рисунок 3.3 - Заболеваемость и распространенность ожирения среди подростков 15-17 лет Воронежской области в 2012-2021 гг. (число случаев на 100 тыс. детского населения)

Увеличение вновь зарегистрированных случаев ожирения у детей и подростков Воронежской области в 2015 году возможно обусловлено увеличением профилактической работы среди детей по выявляемости ожирения, созданием эндокринологических центров, повышением информированности врачей первичного звена о важности данной проблемы.

Темп прироста заболеваемости ожирением детей и подростков Воронежской области с 2012 по 2021 годы представлен в таблице 3.1. Темп прироста у детей до 14 лет составил 72,2%, а у подростков 15-17 лет – 5,0%

Таблица 3.1 – Темп прироста заболеваемости ожирением детей Воронежской области

Период исследования (год)	Темп прироста (%)	
	дети до 14 лет	дети 15-17 лет
2012	-	-
2013	-12,04	-3,13
2014	-5,96	21,68
2015	95,52	68,48
2016	-13,93	-0,26
2017	-6,21	15,07
2018	7,57	8,83
2019	47,47	9,52
2020	-23,69	-37,57
2021	8,98	-38,08
Итого за 10 лет	72,2	5,03

Данные показатели отражают средние значения без учета всплеска выявляемости ожирения в 2014-2019 годах. При анализе данных показателей с 2012 по 2019 год отмечалось увеличение впервые выявленных случаев ожирения более чем в 2 раза и темп прироста составил 171,7%.

На рисунке 3.4 представлены данные о сравнительной заболеваемости ожирением детей до 14 лет и подростков 15-17 лет в Воронежской области.

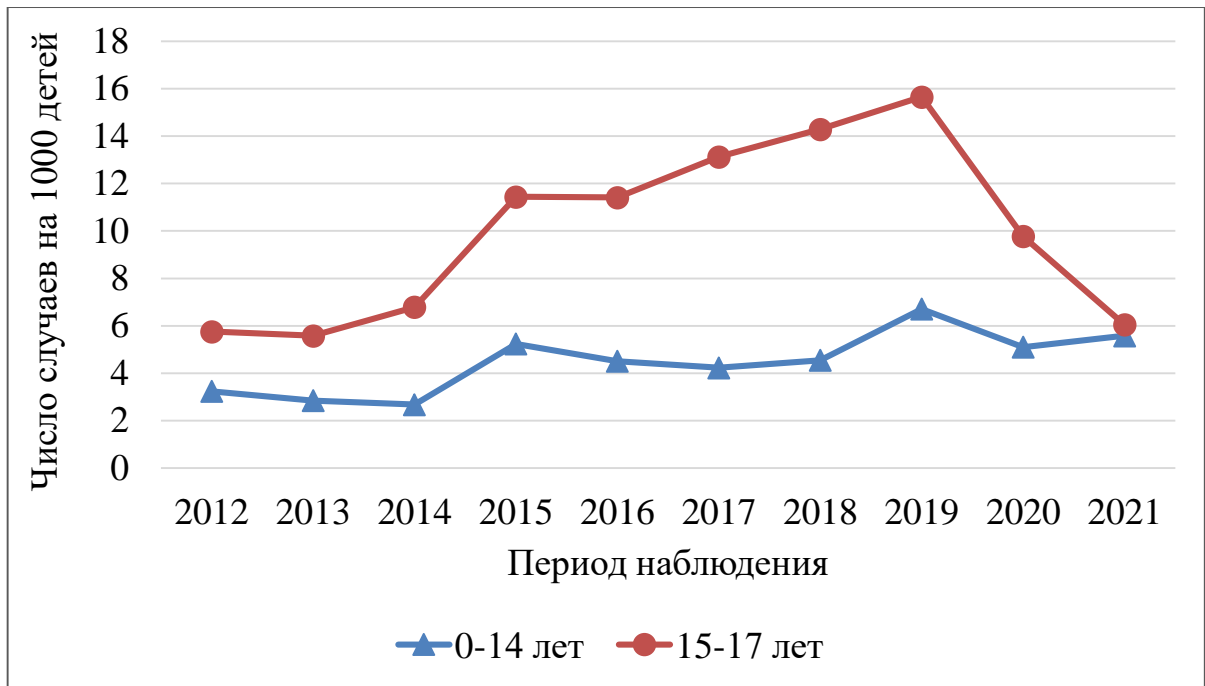


Рисунок 3.4 - Число впервые выявленных случаев ожирения среди детей до 14 лет и подростков 15-17 лет в Воронежской области в 2012-2021 гг. (на 1000 детского населения)

Полученные данные свидетельствуют о более высокой заболеваемости подростков ожирением по сравнению с детьми до 14 лет, наиболее выраженные отличия получены в 2015 – 2019 годах. В 2020-2021 годах в связи со снижением заболеваемости подростков ожирением, наблюдалось уменьшение различий между детьми разного возраста и в 2021 году показатели заболеваемости ожирением детей до 14 лет и подростков практически сравнялись.

Проведен анализ заболеваемости ожирением детей разного возраста Воронежской области и Российской Федерации в целом (рисунок 3.5).

Заболеваемость ожирением детей Воронежской области выше средних значений по Российской Федерации. Данная тенденция наблюдается как у детей в возрасте до 14 лет, так и у подростков, причем у подростков 15-17 лет наиболее выраженные отличия получены в период максимального пика заболеваемости в 2018-2019 годах.

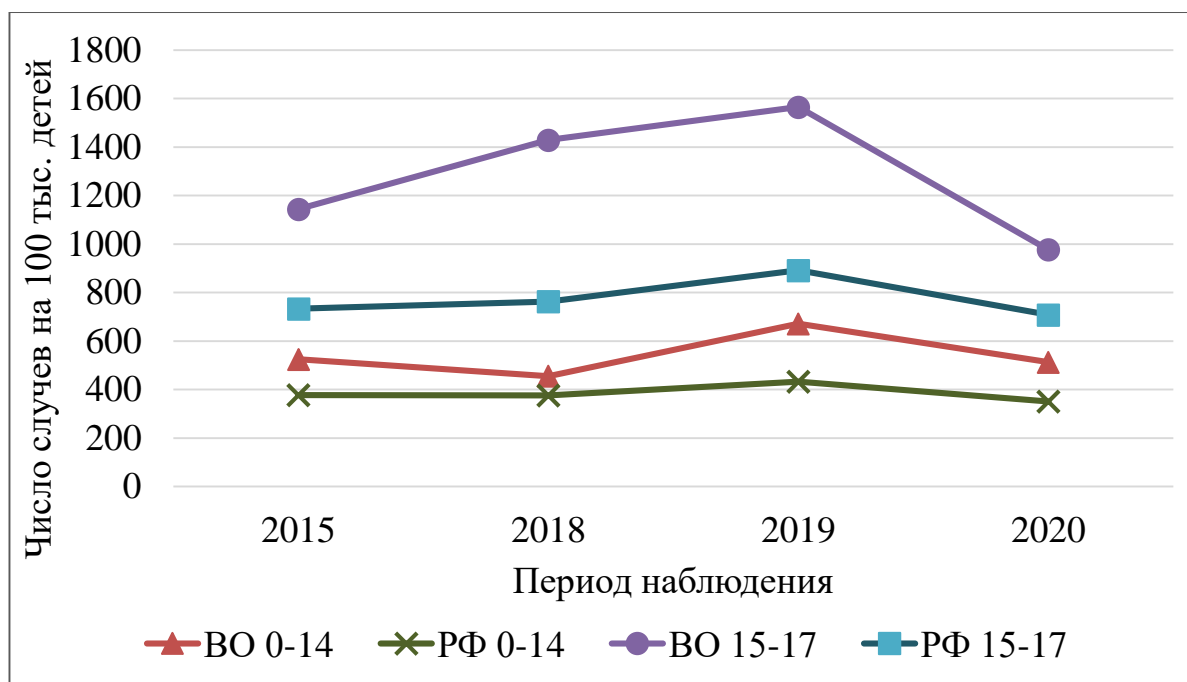


Рисунок 3.5 - Сравнительный анализ заболеваемости ожирением детей Воронежской области (ВО) и Российской Федерации (РФ) (число случаев на 100 тыс. детского населения)

Распространенность ожирения по районам Воронежской области и городу Воронежу в динамике за 10 лет представлена в таблице 3.2.

Таблица 3.2 - Динамика распространенности ожирения по районам Воронежской области (2012-2021 гг.), число случаев на 1 тыс. детского населения

Районы области	Дети от рождения до 14 лет			Подростки 15 – 17 лет		
	2012	2021	Прирост (%)	2012	2021	Прирост (%)
1	2	3	4	5	6	7
Аннинский	17,66	22,29	26,2	48,10	66,19	37,6
Бобровский	32,73	42,90	31,1	42,33	43,98	3,9
Богучарский	14,37	11,00	-23,5	29,82	14,21	-52,3
Борисоглебский	8,17	10,63	30,1	14,08	12,51	-11,2
Бутурлиновский	19,59	16,52	-15,7	64,75	164,07	153,4
Верхнемамонский	6,14	18,85	207,0	9,38	17,73	89,0

Продолжение таблицы 3.2

1	2	3	4	5	6	7
Верхнехавский	3,75	117,13	3023,5	28,49	40,88	43,5
Воробьевский	20,93	22,10	5,6	12,88	45,05	249,8
Грибановский	16,50	41,69	152,7	39,13	72,56	85,4
Калачеевский	19,51	11,67	-40,2	27,89	31,72	13,7
Каменский	17,83	30,20	69,4	30,44	35,79	17,6
Кантемировский	16,68	35,93	115,4	15,97	28,66	79,5
Каширский	32,23	13,77	-57,3	63,64	163,64	157,1
Лискинский	13,00	19,70	51,5	29,45	40,93	39,0
Нижедевицкий	22,51	37,89	68,3	46,02	78,52	70,6
Новоусманский	30,45	15,18	-50,1	52,03	39,59	-23,9
Новохоперский	2,99	8,32	178,3	7,94	19,07	140,2
Ольховатский	35,04	22,67	-35,3	49,79	59,49	19,5
Острогожский	5,51	10,32	87,3	7,41	0,00	-100,0
Павловский	10,29	19,92	93,6	18,97	13,08	-31,0
Панинский	13,48	33,22	146,4	51,88	46,90	-9,6
Петропавловский	21,66	65,44	202,1	40,08	59,87	49,4
Поворинский	12,90	24,99	93,7	24,54	61,70	151,4
Подгоренский	6,71	28,36	322,7	26,38	38,08	44,4
Рамонский	8,36	14,14	69,1	35,90	28,75	-19,9
Репьевский	33,06	32,94	-0,4	25,94	63,22	143,7
Россошанский	6,27	10,27	63,8	17,83	54,18	203,9
Семилукский	22,21	36,55	64,6	105,75	64,88	-38,6
Галовский	30,29	31,60	4,3	30,17	18,23	-39,6
Терновский	0,00	91,23	-	38,17	149,51	291,7
Хохольский	14,73	47,01	219,1	17,43	52,42	200,7
Эртильский	10,62	11,27	6,1	19,98	54,60	173,3
Итого по районам	15,78	24,43	54,8	33,29	46,96	41,1

Продолжение таблицы 3.2

1	2	3	4	5	6	7
г. Воронеж	10,05	17,52	74,3	29,12	53,94	85,2
Всего по области	13,41	20,89	55,8	31,38	49,24	56,9

Среди районов Воронежской области наибольшая распространенность ожирения среди детей, с 2012 по 2021 годы, регистрировалась в Верхнехавском районе (среднее значение для детей в возрасте от рождения до 14 лет - 51,26 на 1000 детей, подростков 15-17 лет – 46,86 соответственно), Терновском районе (среднее значение для детей в возрасте от рождения до 14 лет – 45,25 на 1000 детей, подростков 15-17 лет – 106,18 соответственно) и Бутурлиновском районе для подростков (средние значения для детей 15-17 лет – 108,47 на 1000 детей). Наименьшая распространенность отмечалась в Новохоперском районе (среднее значение для детей в возрасте от рождения до 14 лет – 4,9 на 1000 детей и 15-17 лет – 12,17 на 1000 детей).

При сравнении суммарной распространенности ожирения у детей в возрасте от рождения до 14 лет по районам Воронежской области и городу Воронежу отмечалась статистически достоверная ($p=0,0001$) более высокая распространенность ожирения среди областного населения (рисунок 3.6).

Для детей в возрасте 15-17 лет статистически значимой разницы обнаружено не было ($p=0,305$), рисунок 3.7.

Реальная картина распространенности ожирения была оценена по данным формы № 026/у-2000 у детей в поликлиниках, дошкольных учреждениях и школах г. Воронежа. В таблице 3.3 представлены средние значения Z-score ИМТ у детей разных возрастных групп.

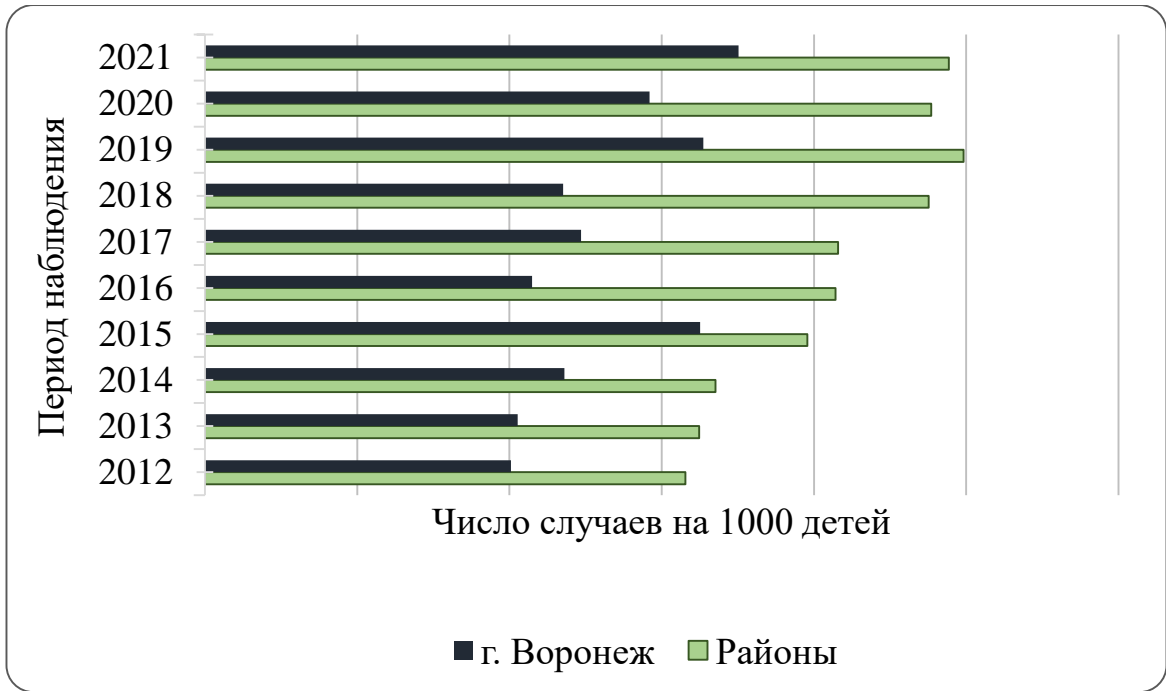


Рисунок 3.6 - Распространенность ожирения среди детей от 0-14 лет, проживающих в районах Воронежской области и г. Воронежа (число случаев на 1000 детского населения)

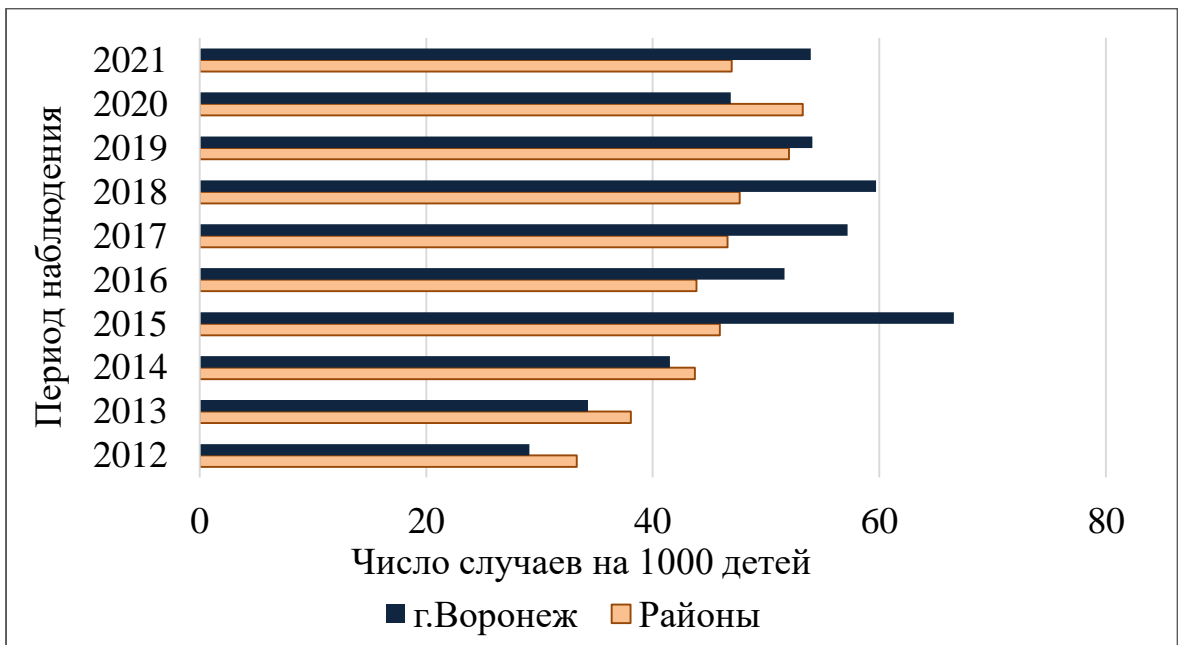


Рисунок 3.7 - Распространенность ожирения среди детей от 15-17 лет, проживающих в г. Воронеже и районах Воронежской области (число случаев на 1000 детского населения)

Таблица 3.3 - Z-score ИМТ у девочек и мальчиков разного возраста г. Воронежа (по данным медицинских осмотров)

Возраст, лет	Девочки (M±CO)	Мальчики (M±CO)	p
1-2	0,52±0,88	0,64±1,14	0,619
3-4	0,47±0,93	0,47±1,00	0,989
5-6	0,39±0,12	0,64±0,29	0,095
7-8	0,26±1,18	0,55±1,44	0,034
9-10	0,49±0,77	0,18±0,94	0,001
11-12	0,07±1,17	0,91±1,09	0,0001
13-14	0,22±1,15	0,15±1,23	0,544
15-17	-0,03±1,25	0,05±1,19	0,550

Примечание: М – среднее значение, СО – стандартное отклонение

Средние значения Z-score ИМТ в популяции здоровых детей представлены значениями $0 \pm 1,0$. У мальчиков и девочек г. Воронежа практически во всех возрастных группах отмечается значительное превышение средних значений Z-score ИМТ над показателями здоровых детей, что говорит о наличии в популяции детей пациентов с избытком массы тела и ожирением. Близкие к нормальным значения Z-score ИМТ получены у девочек 11-12 лет и подростков 15-17 лет. В группах детей с 7 до 12 лет получены достоверные отличия Z-score ИМТ у мальчиков и девочек (таблица 3.4). В возрасте 7-8 лет и 11-12 лет более высокие средние значения Z-score ИМТ получены у мальчиков, в 9-10 лет – у девочек.

При сравнении полученных значений Z-score ИМТ обследованных детей г. Воронежа со стандартными показателями ВОЗ получены достоверные отличия в возрастных группах 1-2 года, 3-4 лет, 5-6 лет, 7-8 лет, 9-10 лет, девочек 13-14 лет и мальчиков 11-12 лет (рисунок 3.8). Это указывает на то, что большая часть детей в данных возрастных группах имеет значения массы тела выше нормативов, соответствующих возрасту и находится в группе риска развития ожирения.

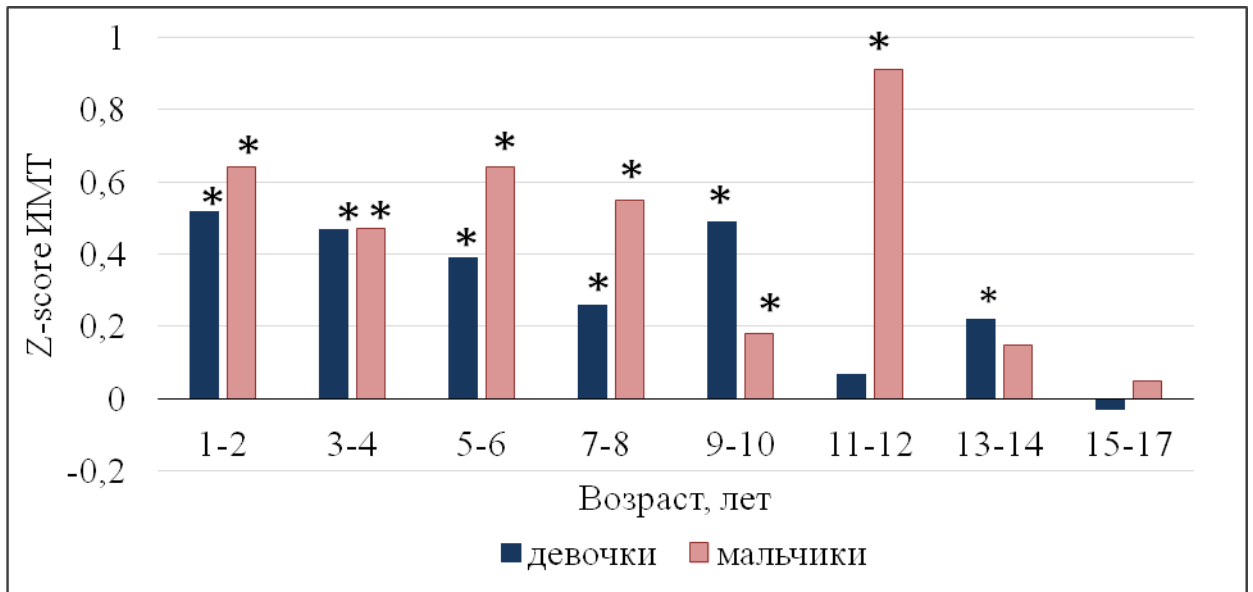


Рисунок 3.8 – Средние значения Z-score ИМТ у детей города Воронежа (* отмечены достоверные отличия от стандартных показателей ВОЗ $0\pm 1,0$)

Наиболее выраженные отличия от стандартов ВОЗ получены у мальчиков 11-12 лет, что указывает на необходимость профилактической работы по предупреждению формирования ожирения у данной категории детей. В популяции подростков, как девочек, так и мальчиков, средние значения Z-score ИМТ мало отличаются от стандартов ВОЗ, среди данной группы детей, особенно девочек, возможно наличие пациентов как с избытком, так и с недостатком массы тела.

Проведен анализ распространенности нарушений питания (избытка массы тела, ожирения и недостаточности питания) у обследованных детей города Воронежа. Анализ частоты встречаемости различных значений Z-score ИМТ у детей дошкольного и младшего школьного возраста представлен на рисунке 3.9.

Среди детей дошкольного возраста выявлена значительная часть детей с избытком массы тела (значения Z-score ИМТ и SDS ИМТ от +1 до +2) – от 16 до 31%, больше у мальчиков 1-2 лет и 5-6 лет по сравнению с девочками соответствующего возраста. Ожирение (значения Z-score ИМТ и SDS ИМТ более +2) наиболее часто встречалось у детей 7-8 лет, особенно мальчиков – 11,1%. Полученные данные у детей школьного возраста представлены на рисунке 3.10.

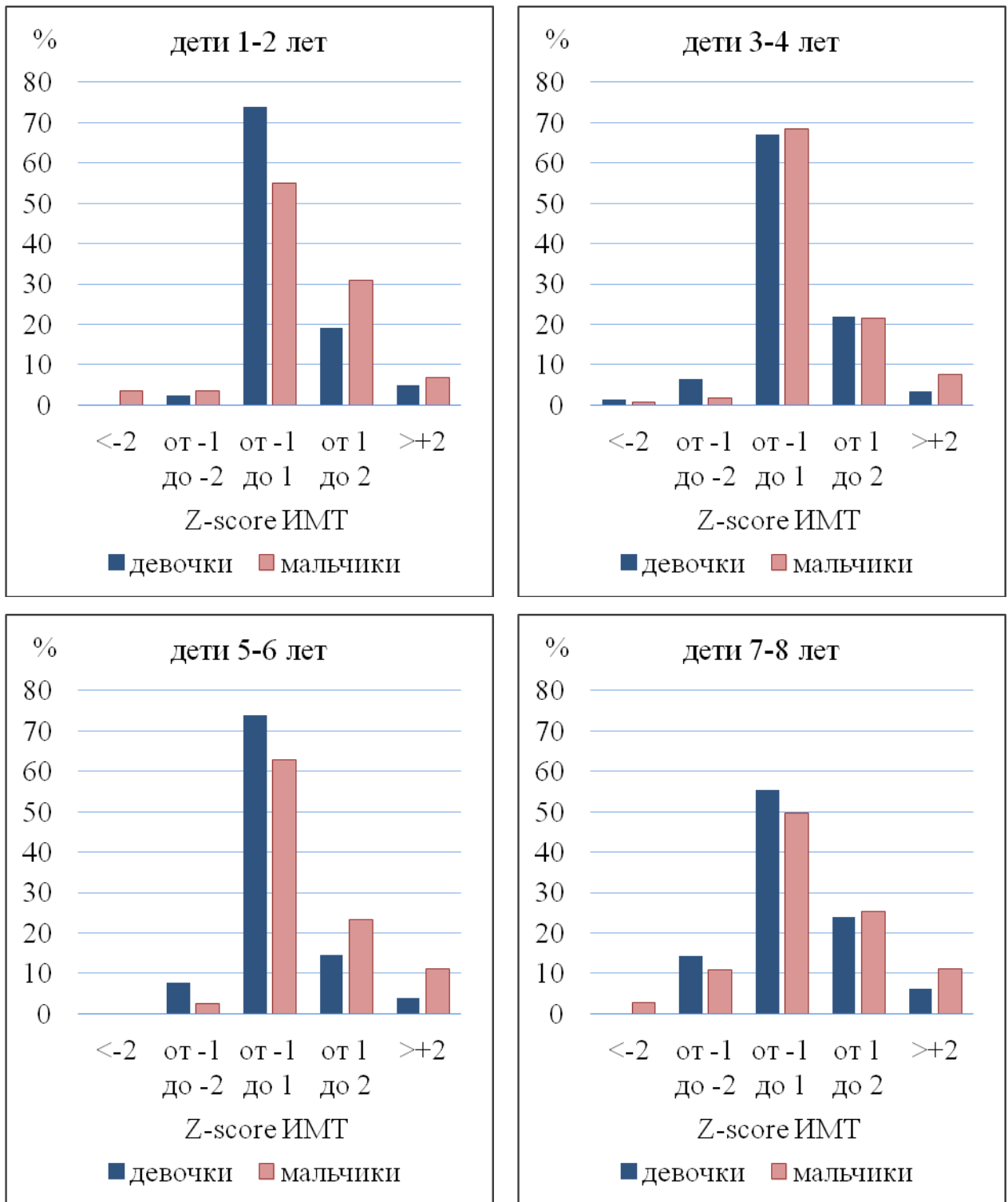


Рисунок 3.9 - Частота встречаемости различных значений Z-score ИМТ у детей дошкольного и раннего школьного возраста города Воронежа

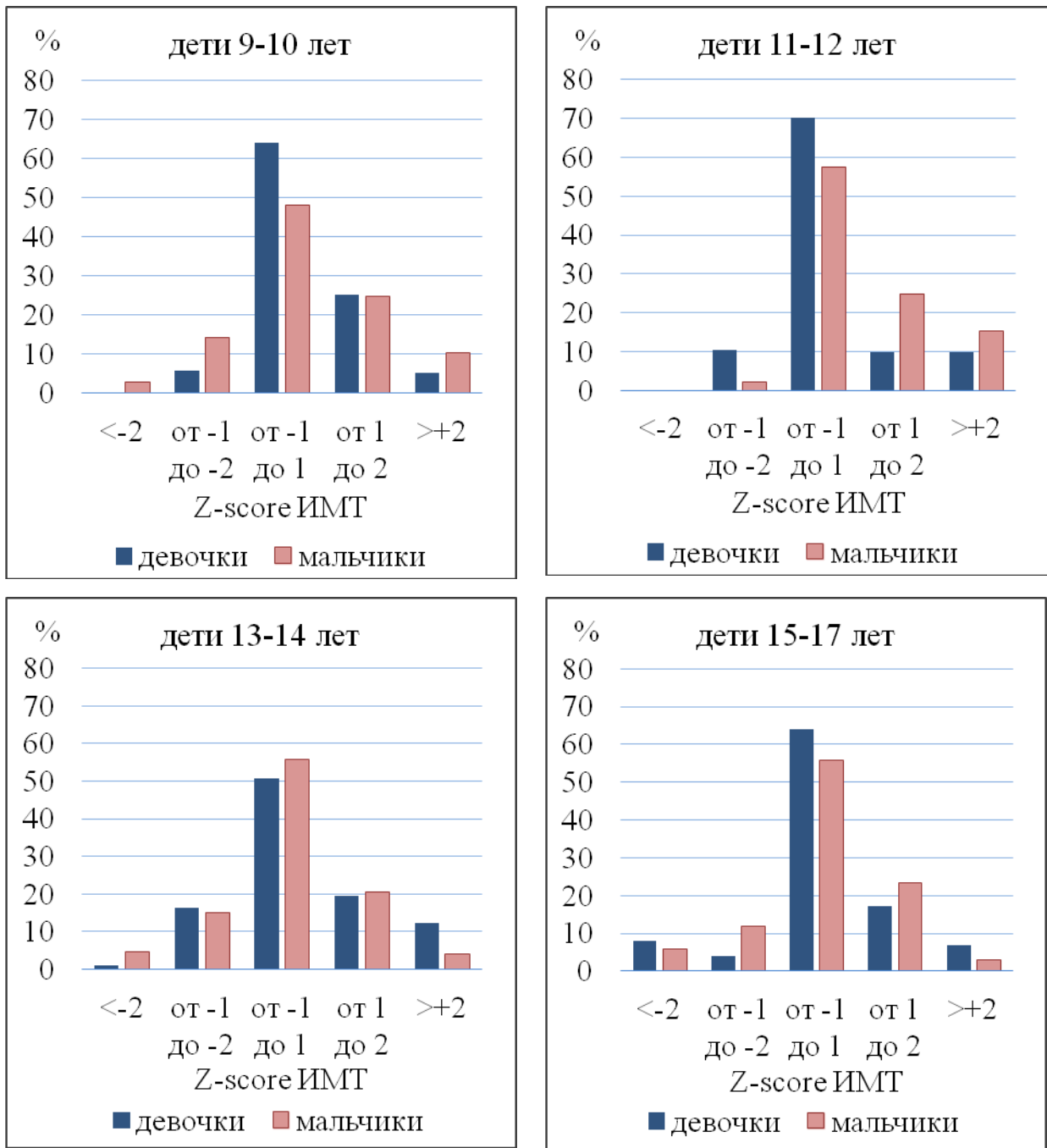


Рисунок 3.10 - Частота встречаемости различных значений Z-score ИМТ у детей школьного возраста города Воронежа

Среди школьников отмечалось уменьшение числа детей с нормальными значениями ИМТ за счет увеличения детей, как с избытком массы тела и ожирением, так и с недостатком массы, особенно среди девочек старше 11 лет. Наименьшие отклонения ИМТ от стандартных показателей наблюдались у

подростков 15-16 лет, в остальных группах доля детей с избытком массы тела составляла от 4,8% до 26,9%, с ожирением – от 2,8 до 8,4%.

Распространенность избыточной массы тела и ожирения у мальчиков и девочек разных возрастных групп представлена в таблице 3.5. Данный показатель рассчитывался относительно общей группы обследованных детей (таблица 2.1).

Избыточная масса тела чаще регистрировалась у мальчиков, начиная с 4-6 лет и 15-17 лет. В возрасте 7-8 лет, 9-10 лет и 13-14 лет частота встречаемости избыточной массы тела у мальчиков и девочек практически не отличалась. Ожирение чаще наблюдалось у мальчиков практически всех возрастных групп, достоверные отличия получены в 4-6 лет, 7-8 лет, 9-10, 11-12 и 15-17 лет (таблица 3.4).

Таблица 3.4 - Распространенность ожирения и избыточной массы тела у детей города Воронежа в 2019-2021 гг.

Группа детей	Избыток массы тела (%)				p	Ожирение (%)				p
	девочки		мальчики			девочки		мальчики		
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	
1-3 года	88	19,1	72	16,6	0,392	34	7,4	35	8,1	0,779
4-6 лет	70	14,5	104	23,4	0,000	19	3,9	50	11,2	0,000
7-8 лет	74	23,9	80	25,4	0,744	19	6,2	35	11,1	0,039
9-10 лет	76	25,3	63	24,9	0,197	16	5,3	32	10,4	0,029
11-12 лет	31	9,8	78	24,8	0,000	29	9,2	52	16,6	0,008
13-14 лет	59	19,4	61	20,2	0,887	37	12,2	44	14,1	0,454
15 – 17 лет	75	17,2	108	23,6	0,023	29	6,7	13	2,8	0,011
Всего	473	18,5	566	22,7		183	7,3	261	10,6	

Проведена сравнительная оценка данных о распространенности ожирения у детей города Воронежа, полученных при профилактических осмотрах, с данными статистических форм (форма 12), рисунок 3.11.

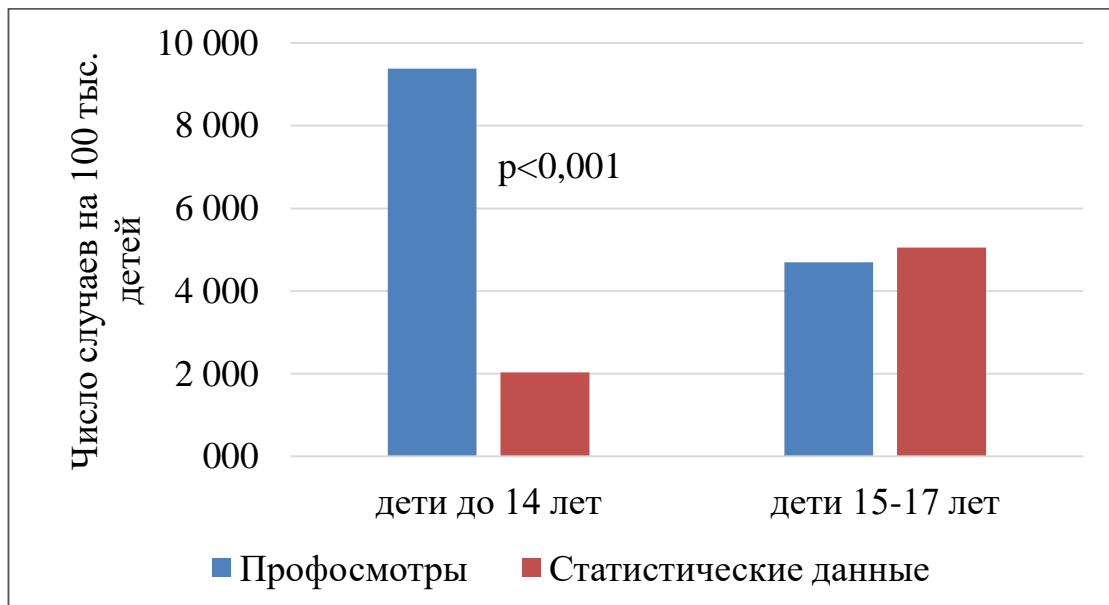


Рисунок 3.11 - Сравнительная характеристика распространенности ожирения у детей по статистическим данным и результатам обследований (2019-2021 гг., число случаев на 100 тыс. детского населения)

Сравнительный анализ распространенности ожирения у детей по данным проведенного выборочного обследования детей и данным официальной статистики показал достоверные различия у детей от рождения до 14 лет. Оценка физического развития детей, выполненная при проведении профилактических осмотров в детских учреждениях города Воронежа выявила больше случаев ожирения, чем подано в данные официальной статистики ($p < 0,001$). Распространенность ожирения среди подростков, выявленная при профилактических осмотрах, практически не отличалась от статистических данных.

Резюме. В Воронежской области по данным официальной статистики на протяжении 10 лет, с 2012 по 2021 год отмечается рост заболеваемости и распространенности ожирения среди детей до 14 лет и подростков 15-17 лет, превышающий средние значения данных показателей по Российской Федерации. Наиболее высокие значения заболеваемости и распространённости получены в 2015 и 2019 годах. Среди подростков 15-17 лет в 2020 и 2021 годах наблюдается уменьшение регистрации вновь выявленных случаев ожирения. Распространенность ожирения среди детей до 14 лет достоверно выше в районах области, чем в городе Воронеже ($p=0,0001$), среди подростков 15-17 лет высокие значения данного показателя регистрировались как в районах области, так и в городе Воронеже, достоверных отличий не получено. Распространенность нарушений питания, выявленная при профилактических осмотрах детей города Воронежа, показала значительную частоту встречаемости избытка массы тела у детей всех возрастных групп, наиболее высокие значения получены у мальчиков. Частота выявления ожирения по данным профилактических осмотров у детей от рождения до 14 лет достоверно превышает значения распространенности ожирения, представленные в данных официальной статистики ($p<0,001$).

ГЛАВА 4. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ И КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

4.1. Оценка факторов риска развития ожирения

Ожирение развивается в результате взаимодействия генетических и средовых факторов. На базе отделения детской эндокринологии ВДКБ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко проведено анкетирование всех поступающих детей с ожирением в возрасте от 8 до 17 лет, а также их родителей для определения основных факторов риска, приводящих к развитию ожирения (приложение 1). Анализ проведен в двух группах респондентов. В первую группу включены дети с ожирением, во вторую – их родители.

В исследование включено 406 детей 8-17 лет (90,2% среди всех пациентов, включенных в исследование), 262 из них (64,5%) – мальчики, 144 (35,5%) – девочки. Большинство детей – 278 человек (68,5%) проживали в городе. Характеристика группы пациентов, прошедших анкетирование, представлена в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Характеристика группы пациентов, прошедших анкетирование для выявления факторов риска развития ожирения

Степень ожирения	Мальчики (абс., %*)	Девочки (абс., %*)	Всего
1 степень	62 (54,4)	52 (45,6)	114
2 степень	74 (59,7)	50 (40,3)	124
3 степень	87 (70,2)	37 (29,8)	124
Морбидное ожирение	39 (88,6)	5 (11,4)	44
Всего	262 (64,5)	144 (35,5)	406

*- указан % мальчиков и девочек соответствующей степени ожирения

Из полученных данных видно, что с увеличением степени ожирения среди всех пациентов увеличивалась доля мальчиков с ожирением ($p < 0,001$).

Анализ соблюдения рекомендаций по питанию и физической активности проведен анализ в двух подгруппах детей – до 14 лет – 223 ребенка (54,9%) и старше 14 лет – 183 пациента (45,1%).

Для выявления основных факторов риска изучались следующие показатели:

- наличие ожирения у родителей и других родственников,
- избыточное потребление калорий в результате изменений пищевого поведения,
- недостаток физической активности,
- информирование родителей и ребенка об имеющемся заболевании, регулярность соблюдения рекомендаций по модификации образа жизни.

Для выявления ожирения и связанной с ним коморбидной патологии в семейном анамнезе родителям и ребенку задавались вопросы о наличии ожирения в семейном анамнезе.

На вопросы родителям – «есть ли у ближайших родственников ожирение» - 237 человек (58,2%) ответили «да». Среди родителей и родственников, имевших ожирение, 103 человека (43,5%) страдали и сопутствующей ожирению патологией – у 63 (26,7%) родственников детей с ожирением имелся сахарный диабет 2 типа, у 76 (32,0%) - артериальная гипертензия, у 24 (10,2%) - гиперхолестеринемия, у 11 (4,6%) - неалкогольная жировая болезнь печени.

Сравнительная характеристика ответов детей и родителей на вопрос «Есть ли у близких родственников (брат, сестра, отец, мать, бабушка, дедушка) следующие заболевания/синдромы: ожирение, диабет, повышенное давление, высокий холестерин, жировая болезнь печени, ишемическая болезнь сердца?» приведена на рисунке 4.1.

Большая часть детей - 178 пациентов (43,8%) - указывала на наличие ожирения у родителей и других близких родственников. Родители реже информированы о наличии ожирения в семейном анамнезе ребенка, полученные

данные статистически достоверны ($p < 0,001$). Но родители, в отличие от детей, имели больше информации о наличии у себя или ближайших родственников патологии, связанной с ожирением, такой как артериальная гипертензия, НАЖБП, сахарный диабет и другая), рисунок 4.1.

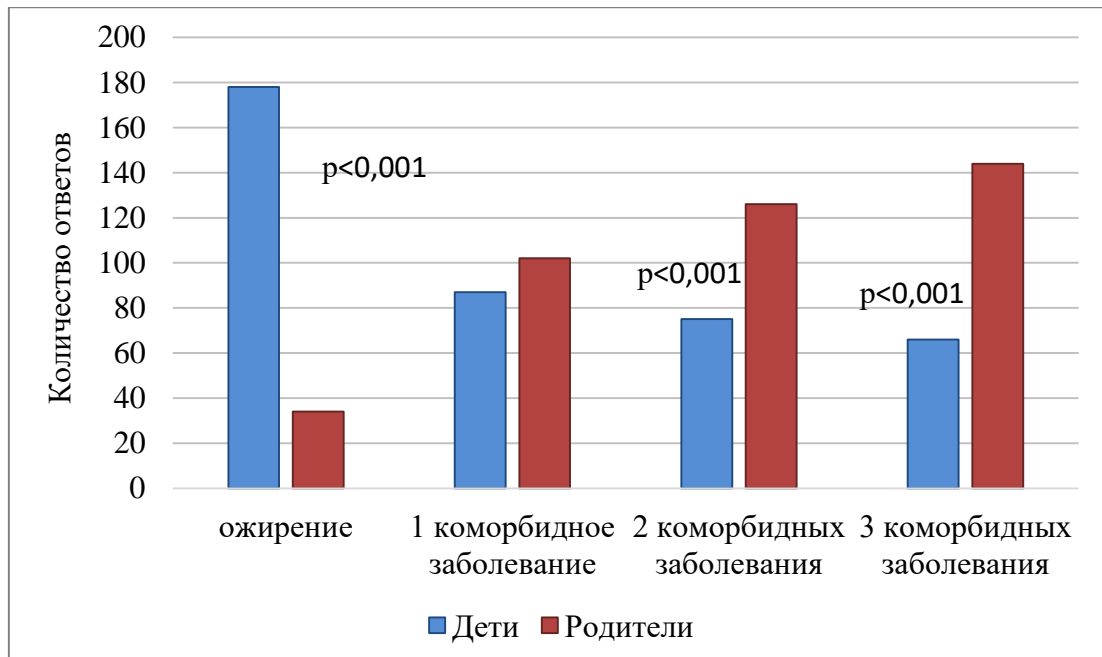


Рисунок 4.1 – Наличие ожирения и сопутствующей патологии в семьях детей с ожирением (по данным ответов детей и родителей)

Для выявления факторов риска, связанных с нарушением пищевого поведения и избыточным потреблением «простых» углеводов и высококалорийной пищи, детям задавали следующие вопросы:

- Стараешься ли ты соблюдать диетические рекомендации?
- Какие продукты ты чаще всего кушаешь на завтрак/ обед/ ужин?
- Кто выбирает тебе продукты для перекусов?

Согласно данным анкетирования, большинство из опрошенных детей - 270 пациентов (66,5%) - старались соблюдать диетические рекомендации в основных приемах пищи, но часто употребляли продукты быстрого приготовления (фастфуд) – 82,3% опрошенных школьников (334 ребенка).

Анализ ответа на данный вопрос анкеты, проведенный в двух возрастных группах детей, показал достоверные отличия – дети до 14 лет реже соблюдали диетические рекомендации (107 пациентов, 48,0%) по сравнению с детьми старшего возраста - 40 детей, 21,9% ($p < 0,001$).

Соблюдение детьми рекомендаций по питанию было связано с выполнением требований по правильному питанию родителями. При опросе родителей, на вопрос, разрешаете ли вы своему ребенку фаст-фуд, только 73 человека (18,0%) ответили «нет», остальные 82,0% ответили «иногда» и «часто».

Анализ ответов на вопросы анкеты о качестве питания, продуктах, употребляемых на завтрак (обед или ужин), проводился на основании балльной оценки от 0 до 3 баллов. Максимальный балл (3 балла) соответствовал отсутствию приема пищи, 2 балла – употреблению сладких, мучных продуктов, содержащих преимущественно легкоусвояемые углеводы и жиры (пирожные, булочки, конфеты), 1 балл – приему пищи, содержащему преимущественно углеводы (каши, макароны), 0 баллов – питанию с включением белковых продуктов, овощей.

Большинство опрошенных детей (84,2%) завтракали, только 64 ребенка (15,8%) ответили, что не завтракали или пили только чай или кофе. Завтракали булочками или пирожными небольшое число детей – 17 пациентов (4,2%). Завтрак с преобладанием углеводного питания получали 175 детей (43,1%), с включением белковых и овощных продуктов – 150 человек (36,9%).

Характеристика завтрака у пациентов с ожирением с учетом возраста представлена на рисунке 4.2.

Дети до 14 лет несколько чаще полноценно завтракали, чем подростки старше 14 лет, но достоверных отличий не получено.

Обед у подавляющего большинства опрошенных детей состоял из нескольких блюд и представлял собой полноценный прием пищи с включением белков, жиров и углеводов – 367 детей (90,4%). Только 39 детей (9,6%) ограничивали обед одним блюдом (творог, каша, омлет и т.п.). Не было детей, которые не обедали.

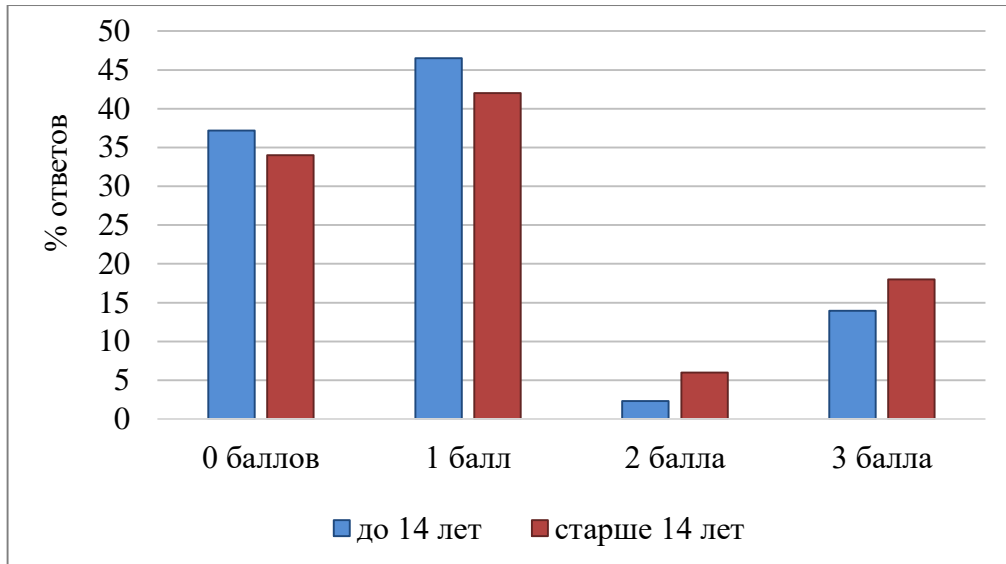


Рисунок 4.2 – Характеристика завтрака у детей с ожирением разного возраста

Анализ ответов детей о продуктах, которые они чаще всего употребляют на ужин, показал, что ужин с включением белкового блюда или блюда, содержащего сложные углеводы, предпочитали 92 ребенка (2,7% детей), булочки и пирожные – 13 детей (3,2%). Большинство пациентов с ожирением ужинали с приемом нескольких блюд (суп, каша, картофель, макароны, мясо) – 271 ребенок (66,7%). Не ужинали – 30 детей (7,4%).

На рисунке 4.3 показана характеристика ужина у пациентов с ожирением разных возрастных групп – до 14 и старше 14 лет.

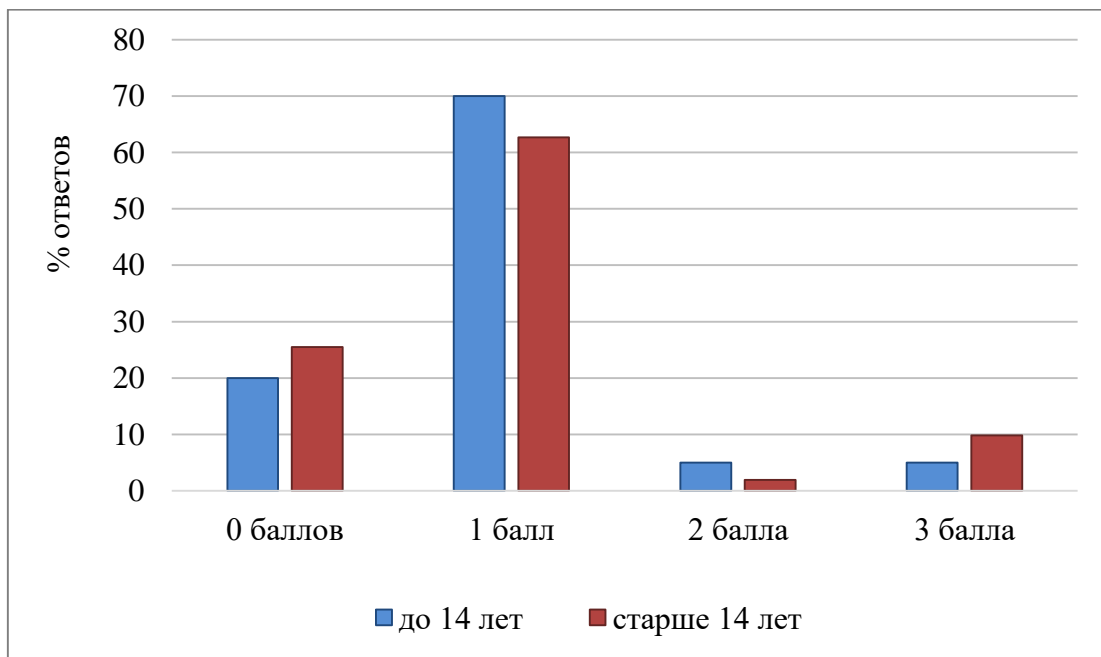


Рисунок 4.3 – Характеристика ужина у детей с ожирением разного возраста

Подростки старше 14 лет несколько чаще, чем дети до 14 лет, не ужинали и реже имели прием пищи, состоящий из нескольких блюд. Дети младше 14 лет чаще предпочитали пирожные, булочки на ужин, но достоверных отличий не получено.

На вопрос о том, «Кто выбирает тебе продукты для перекусов?», детям предлагались три варианта ответов: родители – 1 балл, другие родственники – 2 балла, самостоятельно – 3 балла. Согласно ответам, полученным у детей, родители выбирали продукты для перекусов ребенку в 105 случаях (25,9%), другие родственники – 39 детей (9,6%), ребенок самостоятельно – 262 пациента (64,5%).

Получены отличия в выборе продуктов для перекусов у детей разного возраста (рисунок 4.4). Детям младше 14 лет продукты для перекусов чаще выбирали родители, подростки 14 лет и старше – достоверно чаще приобретали их сами ($p=0,002$).

Родителям также был задан вопрос «Кто выбирает продукты для перекусов ребенка?». При ответе на него 193 человека (47,5%) ответили, что выбирают продукты родители, 28 человек (6,9%) – другие родственники и 185 человек (45,6%) – сам ребенок. Получены достоверные отличия ($p < 0,001$) в ответах детей и родителей – дети чаще отмечали, что сами выбирают продукты для перекусов по сравнению с родителями.

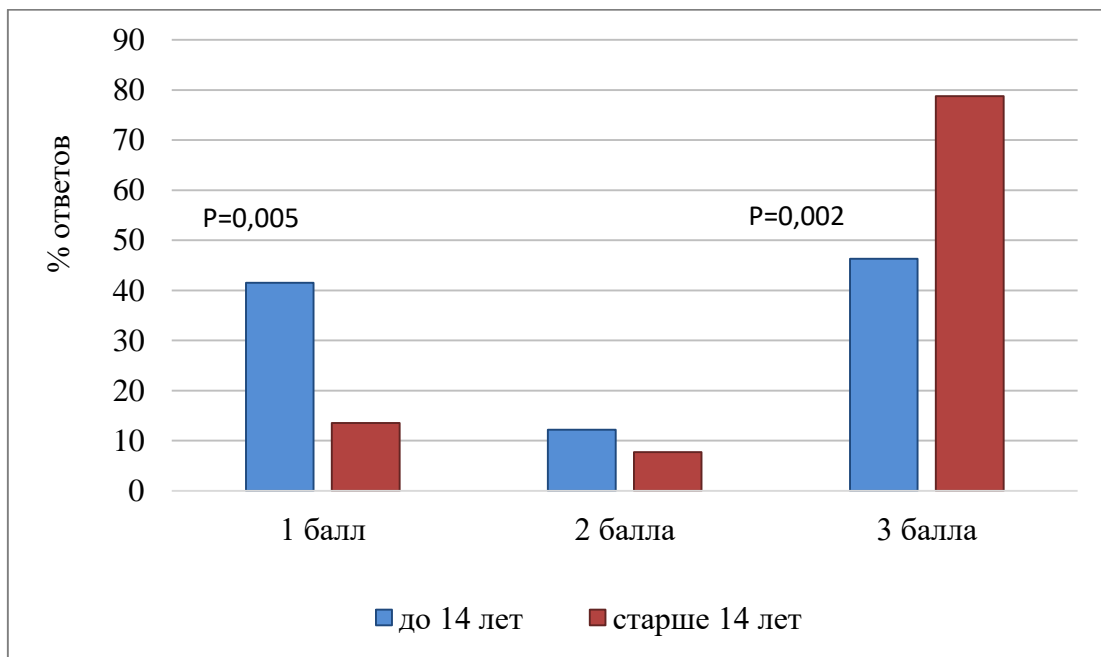


Рисунок 4.4 – Выбор продуктов для перекусов у детей с ожирением

Важным фактором профилактики и немедикаментозного лечения ожирения является достаточная физическая активность ребенка. Для определения уровня физической активности детей, страдающих ожирением, был задан вопрос: «Сколько раз в неделю ты занимаешься спортом?» Не занимались спортом 80 детей (19,7%), занимались спортом 1-2 раза в неделю – 153 ребенка (37,7%), 3-4 раза в неделю – 135 детей (33,3%), ежедневно – 38 детей (9,4%). Частота занятий спортом у детей разного возраста показана на рисунке 4.5. Не выявлено отличий в частоте занятий спортом в неделю у детей разного возраста. Большинство детей занимались спортом от 1 до 4 раз в неделю.

Для ребенка с ожирением, особенно для ребенка в возрасте младше 14 лет в занятиях спортом важен пример родителей. На вопрос родителям: «Занимаетесь ли вы с вашим ребенком совместным спортом?» 259 человек (63,8%) ответили «нет», 113 человек (27,8%) – занимались 1-2 раза в неделю, 34 человека (8,4%) – занимались 3-4 раза в неделю. Никто из родителей не указал, что занимается с ребенком спортом ежедневно.

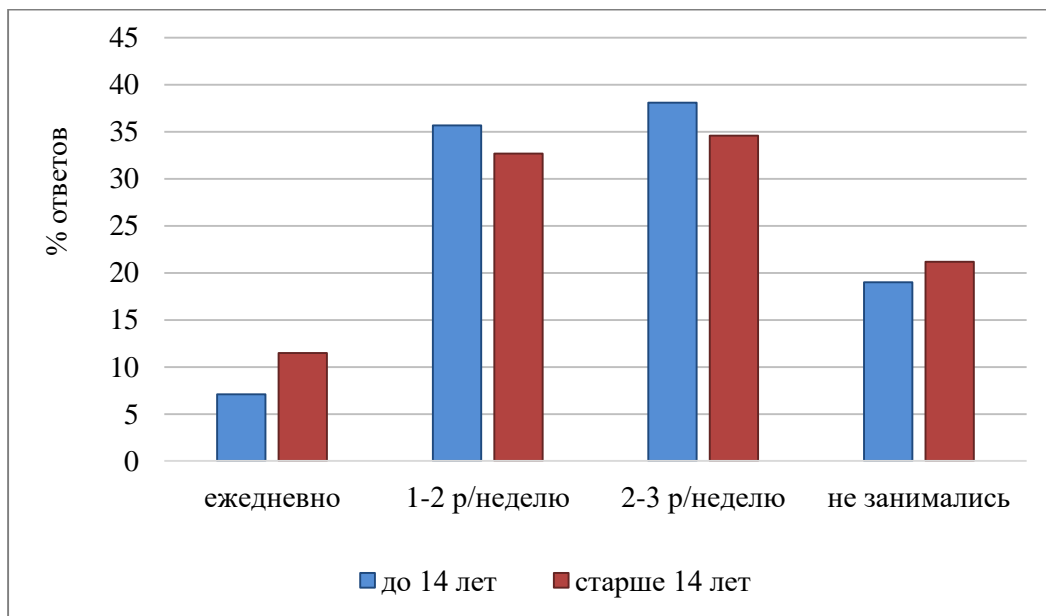


Рисунок 4.5 – Частота занятий спортом у детей с ожирением разного возраста

Важным фактором риска развития и прогрессирования ожирения может являться недостаточное информирование родителей о проблеме ожирения и об осложнениях, которые могут развиваться на фоне этого заболевания. На вопрос:

«Считаешь ли ты, что у тебя ожирение?» 360 детей (88,7%) ответили положительно. Только 47 человек (11,6% родителей) видели проблему лишнего веса своего ребенка при заполнении анкеты во время первичной госпитализации ($p < 0,001$).

На вопрос «Знаешь ли ты об осложнениях, которые могут возникнуть из-за ожирения?» 50 детей (12,3%) ответили отрицательно. Не информированы о последствиях ожирения как дети младше 14 лет (29 детей, 58,0%), так и подростки старше 14 лет – 42 ребенка (21,0%).

Регулярно посещают эндокринолога только 54 пациента (13,3% опрошенных родителей), редко – 291 пациент (71,7%) и не посещали ранее – 61 пациент (15,0%).

Резюме. Основные факторы риска у детей с ожирением, которые были определены по результатам анкетирования:

1. Наличие ожирения в семейном анамнезе ребенка. Родители реже, чем дети, указывали наличие ожирения в семейном анамнезе ребенка (8,4% по сравнению с 43,8%, $p < 0,001$), но имели больше, чем дети, информации о наличии у себя и близких родственников коморбидной патологии, связанной с ожирением ($p < 0,001$).

2. Несоблюдение диетических рекомендаций: частое употребление продуктов быстрого приготовления (фастфуд), что отмечали как дети (82,3%), так и родители (82,0%); недостаточное соблюдение рекомендаций по питанию, особенно детьми младше 14 лет по сравнению с подростками 14 лет и старше (48,0% и 21,9% соответственно, $p < 0,001$); самостоятельный выбор детьми продуктов для перекусов, особенно подростками старше 14 лет ($p = 0,002$).

3. Недостаточная физическая активность: не занимались физической культурой и спортом 19,7% детей, занимались 1-2 раза в неделю 37,7%. Совместные занятия родителей и детей были только у 36,2% анкетированных.

4. Недостаточное информирование родителей о проблеме ожирения и его осложнений, а также отсутствие диспансерного наблюдения: 13,3% пациентов с ожирением регулярно посещали эндокринолога.

4.2 Клинические особенности пациентов с ожирением

Проведен анализ анамнестических и клинико-лабораторных данных 450 пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением, находившихся на лечении в эндокринологическом отделении ВДКБ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко в 2019 – 2021 гг.

Обследовано 278 мальчиков (61,8%), девочек – 172 (38,2%). Средний возраст пациентов составил 13,0 лет (3 года; 17 лет). Средний возраст мальчиков – 13,5 лет, девочек – 12,2 лет. Жителей города было 345 (76,7%), села – 105 (23,3%).

Ожирение первой степени диагностировано у 124 больных (27,6%), второй степени - у 132 пациентов (29,3%), третьей степенью ожирения страдали 130 детей (28,9%), морбидное ожирение наблюдалось у 64 детей (14,2%). Средний показатель ИМТ составил 30,9 кг/м², средний SDS ИМТ = +3,01. Среди мальчиков средний SDS ИМТ составил 3,15, среди девочек – 2,79, $p < 0,05$. Мальчики чаще имели более тяжелую степень ожирения ($p=0,015$). Распределение мальчиков и девочек по степени ожирения представлено на рисунке 4.6.

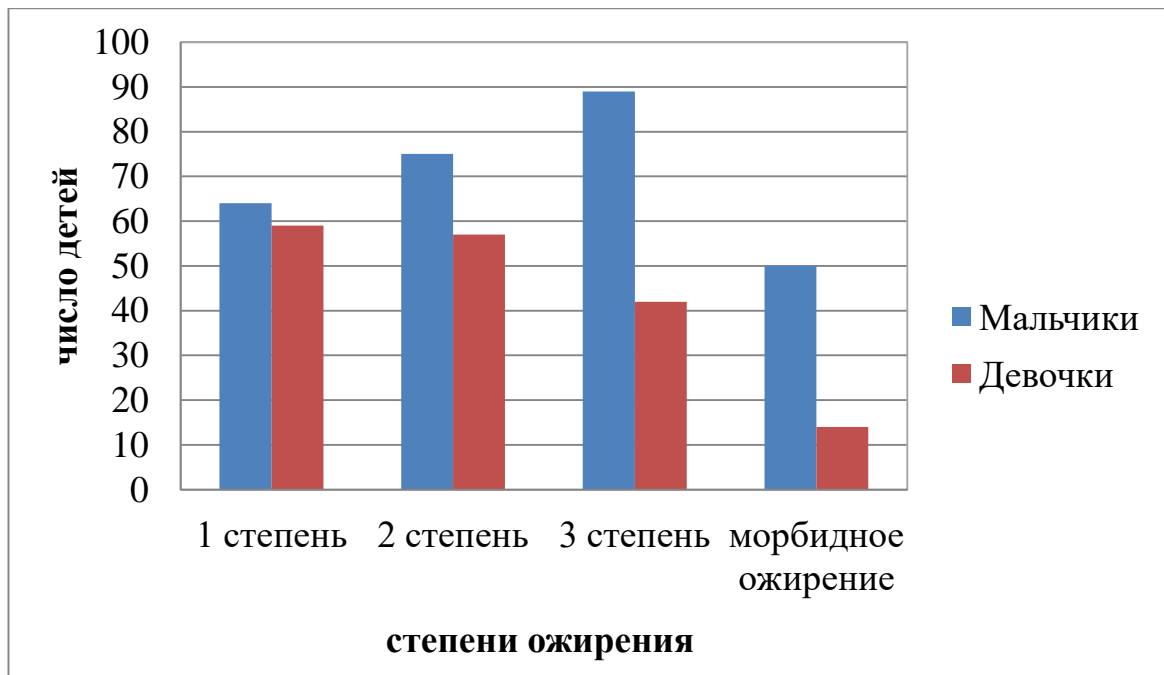


Рисунок 4.6 - Распределение пациентов по степени ожирения

Среди обследованных пациентов рождены путем кесарева сечения 119 детей (26,4%), средний возраст матери – 29,2 лет, отца – 30,4 года. Грудное вскармливание получал 261 ребенок (58,0%), смешанное – 61 (13,6%), искусственное – 128 детей (28,4%). Наследственность по ожирению отягощена у 207 пациентов (46,0%). Средний возраст к началу болезни составил 7,8 [5,0; 11,0] лет.

При оценке структуры коморбидной патологии выявлено, что нарушение углеводного обмена отмечалось у 140 детей (31,1%), сахарный диабет 2 типа установлен у 5 детей (1,1%). Дислипидемия сопутствовала ожирению у 76 детей (16,9%).

Неалкогольная жировая болезнь печени была у 194 пациентов (43,1%), причем данная патология чаще встречалась среди мальчиков ($p < 0,05$), что может быть обусловлено более частой встречаемостью у мальчиков тяжелой степени ожирения. Также у мальчиков отмечались более высокие значения трансаминаз – средний уровень АЛАТ составил $33,9 \pm 3,3$ Ед/л против $22,5 \pm 1,7$ Ед/л в группе девочек ($p < 0,001$), средний уровень АСАТ $27,1 \pm 1,5$ Ед/л, в группе девочек – $23,7 \pm 2,8$ Ед/л ($p = 0,021$).

Артериальная гипертензия сопутствовала ожирению у 80 обследованных детей (17,8%), достоверно чаще в группе мальчиков – 62 человека ($p = 0,017$), что составило 77,5% всех детей с артериальной гипертензией.

Задержка полового развития наблюдалась у 4 человек (0,9%), данную группу составили исключительно мальчики. Преждевременное половое развитие выявлено у 10 детей (2,2%), все из них были девочками ($p < 0,001$).

Дефицит витамина Д отмечен у 15 пациентов, что составило 3,3%.

Структура коморбидной патологии у мальчиков и девочек с ожирением представлена на рисунке 4.7.

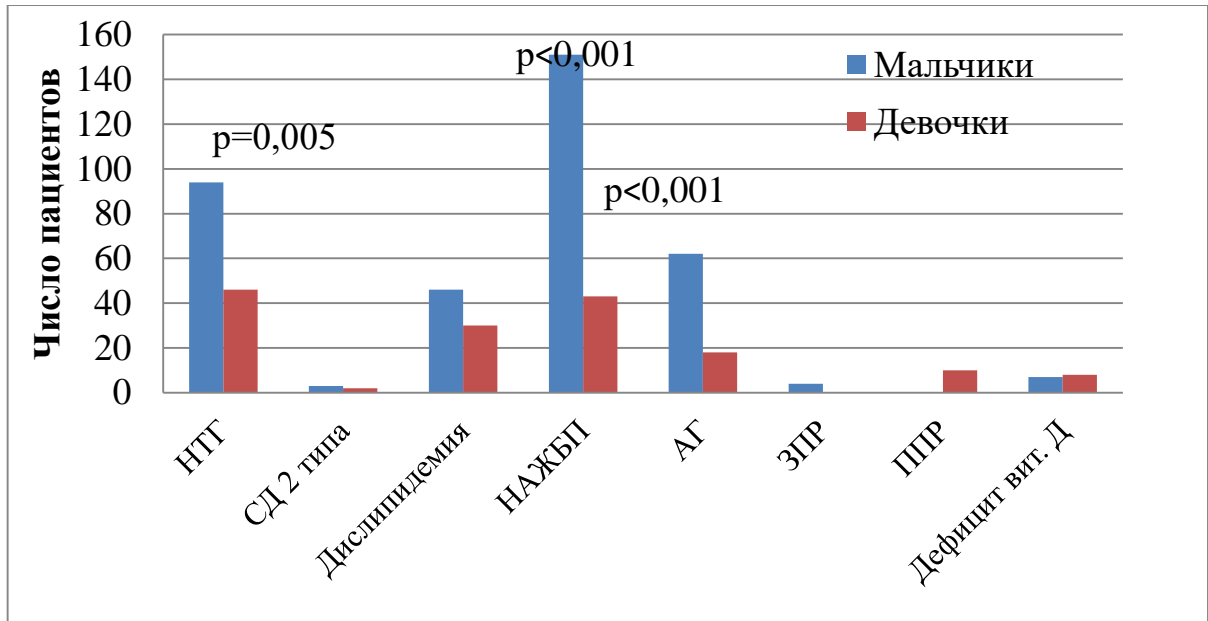


Рисунок 4.7 - Структура коморбидной патологии у мальчиков и девочек с ожирением (НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, СД – сахарный диабет, НАЖБП - неалкогольная жировая болезнь печени, АГ – артериальная гипертензия, ЗПР – задержка полового развития, ППР – преждевременное половое развитие)

Мальчики с ожирением достоверно чаще развивали нарушения толерантности к глюкозе, неалкогольную жировую болезнь печени и артериальную гипертензию по сравнению с девочками (рисунок 4.7).

Показатели систолического и диастолического АД в среднем были выше у мальчиков (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Характеристика артериального давления и частоты сердечных сокращений у детей с ожирением с учетом пола

Показатели	Мальчики*	Девочки*	p
САД	120,5±2,0	112,7±2,1	<0,001
Перцентиль САД	1,6±0,1	1,4±0,2	0,059
ДАД	75,1±1,4	72,1±1,8	0,007
Перцентиль ДАД	1,5±0,1	1,5±0,1	0,549

*- данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, жирным шрифтом выделены достоверные связи при $p < 0,05$

В таблице 2 представлена частота встречаемости перцентелей, соответствующих высокому артериальному давлению и артериальной гипертензии у мальчиков и девочек с ожирением и артериальной гипертензией.

Таблица 4.3 – Перцентили систолического и диастолического АД у обследованных пациентов с ожирением с учетом пола

Перцентиль	Частота встречаемости значений САД, абс. (%*)			Частота встречаемости значений ДАД, абс. (%*)		
	Мальчики	Девочки	p**	Мальчики	Девочки	p**
<90	168 (60,4%)	135 (78,5%)	<0,001	178 (64,0%)	122 (70,9%)	0,160
90-95	48 (17,3%)	19 (4,2%)	0,096	60 (71,43%)	23 (13,4%)	0,040
95-99	36 (12,9%)	12 (2,7%)	0,066	29 (62,5%)	17 (9,9%)	0,979
>99	26 (9,4%)	6 (1,3%)	0,031	11 (53,3%)	10 (5,8%)	0,498

*- указан % среди всех мальчиков или девочек с ожирением

** - указаны статистические различия между мальчиками и девочками

жирным шрифтом выделены достоверные связи при $p < 0,05$

Частота встречаемости нормальных значений САД выше у девочек, мальчики достоверно чаще имели перцентили САД выше 99. Получены достоверные отличия большей частоты встречаемости высокого ДАД у мальчиков по сравнению с девочками (таблица).

В ходе проведения перорального глюкозотолерантного теста в группе мальчиков выявлены более высокие показатели глюкозы натощак ($5,16 \pm 0,08$ ммоль/л, у девочек – $4,90 \pm 0,08$ ммоль/л, $p < 0,001$), инсулина натощак ($20,59 \pm 2,42$ мМЕ/л против $15,92 \pm 1,88$ мМЕ/л в группе девочек, $p = 0,005$). В группе девочек

достоверно чаще выявлялись диффузные изменения в поджелудочной железе по данным УЗИ ($p=0,002$).

Для проведения статистического анализа в одну группу объединили детей с ожирением 1 и 2 степени (256 детей), вторую группу составили пациенты с ожирением 3 степени и морбидным ожирением (194 пациента). Достоверной разницы в возрасте между группами получено не было. Средний возраст первой группы составил 13,2 года [3; 17 лет], второй группы – 13,0 лет [3; 17 лет]. В группе более тяжелого ожирения чаще встречались мальчики ($p=0,001$) (рисунок 4.8).

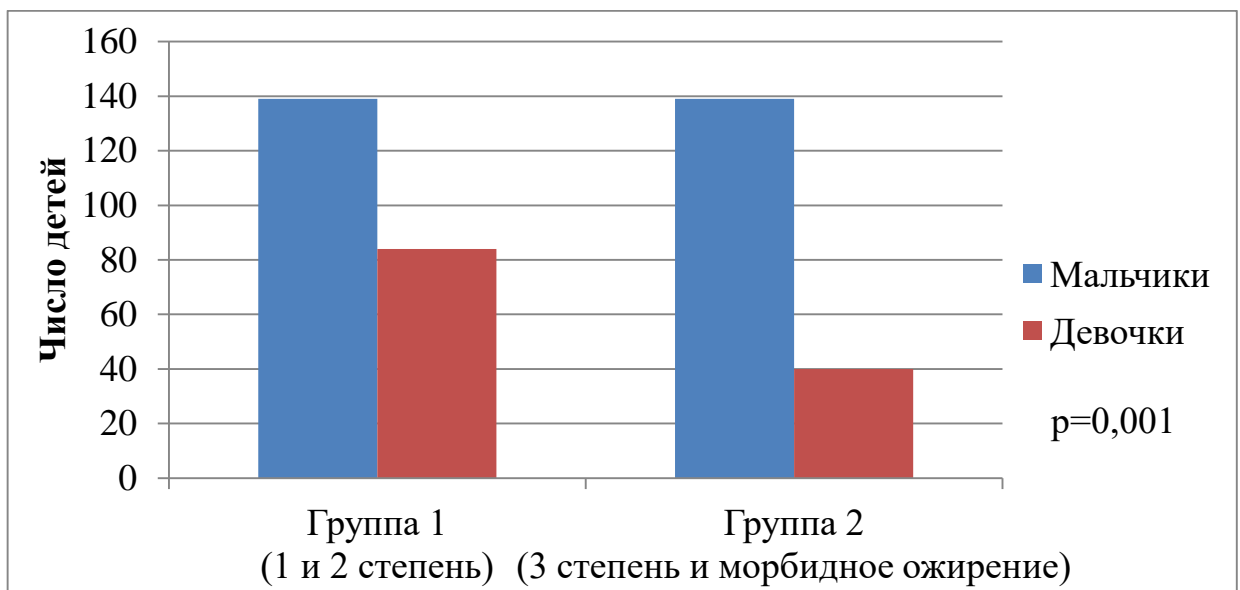


Рисунок 4.8 - Группы пациентов по степеням ожирения

Достоверных различий среди количества сельских и городских жителей не выявлено.

При ожирении 3 степени и морбидном ожирении чаще встречались осложнения - нарушения углеводного обмена, дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени, артериальная гипертензия (рисунок 4.9).

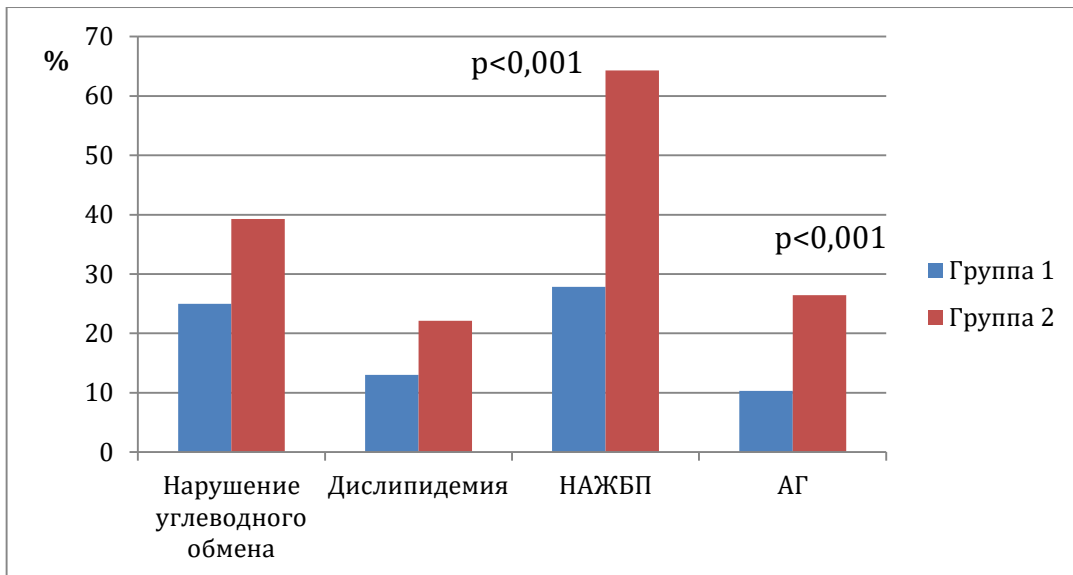


Рисунок 4.9 - Осложнения ожирения у пациентов с учетом степени тяжести заболевания

Нарушение углеводного обмена отмечено у 76 пациентов второй группы, что составило 39,3% в сравнении с 114 детьми (25,0%) группы ожирения 1 и 2 степени. Сахарный диабет 2 типа был у одного ребенка из первой группы - 0,5%, во второй группе наблюдалось 4 таких пациента - 2,2%. Дислипидемия выявлена у 43 пациентов (22,1%) второй группы, в первой группе – у 34 детей (13,0%). Неалкогольная жировая болезнь печени как осложнение ожирения присутствовала у 125 обследованных с более тяжелым ожирением (64,2%), в первой группе таких пациентов было значительно меньше - 27 (27,8%). При этом в обеих группах преобладали мальчики (80% и 74% соответственно). Артериальная гипертензия выявлена у 52 детей второй группы (26,4%), в первой группе – у 28 детей (10,4%). Во второй группе пациенты имели более высокие максимальные значения и систолического, и диастолического артериального давления. Дефицит витамина Д во второй группе наблюдался у 7 пациентов (3,6%), в первой группе – у 8 пациентов (3,3%), различий не получено. Патология желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, реактивные изменения в поджелудочной железе встречались в обеих группах с одинаковой частотой.

Дети с высокой степенью ожирения чаще имели отягощенную по ожирению наследственность. В первой группе наследственный анамнез был отягощен у 66 детей, что составило 25,8% от общего числа обследованных, во второй группе – 83 человека (42,8%), что можно связать как с генетической предрасположенностью, так и со сложившимися пищевыми привычками в семье. Отмечена прямая связь между массой тела при рождении и ИМТ при дальнейшем наблюдении, однако среди сравниваемых групп достоверных различий по данному признаку получено не было.

Корреляции с видом вскармливания и длительностью грудного вскармливания в сравниваемых группах также не выявлено. Патологические состояния в периоде новорожденности чаще встречались в группе детей с меньшей степенью ожирения ($p=0,022$).

Согласно полученным данным, социальный статус семьи, а также возраст родителей не имел корреляции со степенью ожирения пациентов. То, от какой беременности и родов по счету ребенок, не влияло на степень ожирения при дальнейшем наблюдении.

Дети из второй группы имели меньший возраст к началу болезни (101,34 месяц и 82,6 месяца соответственно) и большую длительность наблюдения эндокринологом (51,11 месяца и 71,81 месяц соответственно).

Для детей, составивших вторую группу сравнения, был характерен лейкоцитоз и увеличение СОЭ, более высокие уровни эритроцитов, тромбоцитов, АЛАТ, имелись достоверные различия по уровню ЛПВП и инсулина натощак в сравнении с пациентами с 1 и 2 степенью ожирения (таблица 4.4).

Различий по уровню АСАТ, билирубина, общего белка, глюкозы, мочевины и креатинина в биохимическом анализе крови в сравниваемых группах получено не было.

Таблица 4.4 – Сравнительная характеристика лабораторных показателей у детей с разной степенью ожирения

Показатель (сред.знач.)	1 группа М ± 95%ДИ	2 группа М ± 95%ДИ	р
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,44 ± 0,31	8,49 ± 0,33	< 0,001
Эритроциты, 10 ¹² /л	5,21 ± 0,06	5,31 ± 0,06	0,042
Тромбоциты, 10 ⁶ /л	283 ± 9,61	316,36 ± 13,41	< 0,001
СОЭ, мм/ч	8,37 ± 0,77	10,221 ± 0,99	0,003
АЛАТ, ЕД/л	26,32 ± 2,92	33,1 ± 3,61	0,004
АСАТ, Ед/л	25,52 ± 2,58	27,18 ± 1,71	0,326
ЛПВП, ммоль/л	1,27 ± 0,07	1,15 ± 0,05	0,011
Инсулин натощак, мМЕ/л	15,64 ± 1,67	22,05 ± 2,72	< 0,001

*- жирным шрифтом выделены достоверные связи при $p < 0,05$

Содержание лептина в плазме крови значимо выше у пациентов с высокой степенью ожирения ($p=0,002$), а уровень растворимого рецептора к лептину ниже ($p=0,002$), что говорит о большей распространенности лептинорезистентности при ожирении 3 степени и морбидном ожирении (таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Сравнительная характеристика гормональной активности жировой ткани у пациентов с разной степенью ожирения (М ± 95%ДИ)

Показатель	Лептин, нг/мл	Растворимый рецептор лептина, нг/мл	Индекс инсулинорезистентности
1 группа	36,71 ± 10,82	4,98 ± 0,56	1071,69 ± 318,73
2 группа	60,56 ± 10,44	3,77 ± 0,51	2483,9 ± 575,98
р	0,002	0,002	< 0,001

*- жирным шрифтом выделены достоверные связи при $p < 0,05$

Достоверных различий в концентрации глюкозы крови натощак, триглицеридов, холестерина, ЛПНП не получено. Также не выявлено корреляции с гормональным тиреоидным статусом (тиретропного гормона, Т3 свободного, Т4 свободного, антител к тиреопероксидазе), уровнями адренокортикотропного гормона (АКТГ), 17(ОН)прогестерона, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина и кортизола в сравниваемых группах. Уровень кортизола в моче достоверно не отличался.

По данным биоимпедансметрии у пациентов с ожирением 3 степени и морбидным ожирением были более высокие значения жировой и безжировой массы, содержания общей жидкости, тогда как процент активной клеточной массы (АКМ), напротив, был ниже, чем у пациентов с 1 и 2 степенями ожирения (таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Сравнительная характеристика гормональной активности жировой ткани у пациентов с разной степенью ожирения (М ± 95%ДИ)

Показатель	Основной обмен, ккал	Жировая масса, кг	Безжировая масса, кг	Общая жидкость, л	АКМ, %
1 группа	1892,12 ± 237,84	26,99 ± 1,73	47,49 ± 2,32	31,46 ± 1,49	31,40 ± 1,57
2 группа	2035,13 ± 94,59	41,58 ± 3,02	54,11 ± 3,23	35,08 ± 1,90	36,19 ± 2,15
p	0,245	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

*- жирным шрифтом выделены достоверные связи при $p < 0,05$

По результатам УЗИ печени среди второй группы пациентов размеры правой и левой долей больше, также достоверно чаще выявлялся стеатогепатоз ($p < 0,001$), плотность ткани печени была ниже по сравнению с обследованными из первой группы. Для мальчиков с тяжелым ожирением, согласно полученным данным, характерен меньший размер яичек при УЗИ ($p < 0,05$). Значения костного возраста значимо не отличались в сравниваемых группах.

В структуре ожирения у пациентов с равной частотой встречалось ожирение 1, 2 и 3 степени (27,6 – 29,3%), реже – морбидное ожирение (14,2%). Мальчики имели более тяжелые степени ожирения, чем девочки, заболевание у них чаще сопровождалось развитием осложнений и коморбидной патологии. В структуре коморбидной патологии преобладала НАЖБП (43,1%), нарушения углеводного обмена (34,1%), артериальная гипертензия (17,8%) и дислипидемия (16,9%). Дети с 3 степенью и морбидным ожирением чаще имели отягощенную наследственность по данному заболеванию и развивали лептинорезистентность.

Полученные данные могут помочь в определении ранних маркеров развития и прогрессирования осложнений ожирения у детей.

4.3. Особенности метаболизма жировой ткани у детей с ожирением

4.3.1. Лептин, рецепторы к лептину и индекс лептинорезистентности

Для оценки особенностей метаболизма жировой ткани были выделены 3 группы детей (таблица 4.7). Первую группу составили 80 пациентов с ожирением без артериальной гипертензии, вторую группу – 80 пациентов с ожирением и артериальной гипертензией, группу контроля составили 50 здоровых детей. В группе с ожирением и артериальной гипертензией преобладали мальчики, и группа была старше по сравнению с группой с нормальным давлением и ожирением.

Таблица 4.7 - Основная характеристика групп

Показатели	Группа контроля n=50	Группа с ожирением без АГ n=80	Группа с ожирением и АГ n=80
Возраст, лет, Me (IQR)	13 (10-17)	14 (12-17)	16 (14-17)
Пол, n (%): - мальчики	24 (48,0%)	56 (70,0%)	72 (92,5%)
- девочки	26 (52,0%)	24 (30,0%)	6 (7,5%)

Проведено исследование уровня лептина, растворимых рецепторов лептина, индекса свободного лептина, уровня креатинина в сыворотке крови в исследуемых группах (таблица 4.8). Индекс свободного лептина рассчитывали, как отношение содержания лептина (нг/мл) к уровню лептин-рецептора (нг/мл), умноженное на 100. Гиперлептинемия (у мальчиков более 5,6 нг/мл; у девочек более 11,1 нг/мл) в группе с ожирением и АГ выявлена у 74 детей (92,5%), в группе с ожирением без АГ – у всех детей (100%). В контрольной группе уровень лептина оказался выше нормы у 14 девочек (53,8% девочек).

Таблица 4.8 - Сравнение гормональной активности жировой ткани и уровня креатинина в группах, Me (IQR)

Показатели	Группа контроля n=50	Группа с ожирением n=80	Группа с ожирением и АГ n=80
Лептин, нг/мл	18,5 (3-25,1)	52,4 (36,4-74,5)*	62,35 (51,3-100)*
Растворимые рецепторы лептина, нг/мл	4,38 (2,64-5,01)	4,32 (3,19-4,95)	3,8 (3,32-5,26)
Индекс свободного лептина, ед	388,98 (113,6-489,4)*	1436,9 (846,5-2220,7)*, ^	1576,4 (1346,5-2801,1)*, ^
Креатинин (энзиматический метод определения), мкмоль/л	59,5 (46,8-71,8)	61,5 (51,9-73,8)	77,85 (60,2-88,6)
Креатинин (колориметрический метод), мкмоль/л	66,1 (50,6-73,1)*	65,7 (60,9-78,3)	79,2 (69,9-91,3)*

Примечание. Различия по сравнению: (*) – с нормой, (^) – между группами - $p < 0,05$.

Значение индекса свободного лептина в группе с ожирением и АГ в четыре раза превышало уровень контрольной группы, в группе с ожирением без АГ - в 3,7 раза выше группы с нормальным ИМТ. Расчетный индекс свободного лептина следует использовать для объективной оценки лептинорезистентности, вне зависимости от пола, степени ожирения и других метаболических параметров [59].

Кроме того, лептин связан с адренергической активацией, повышением АД, тахикардией, что объединяет повреждение почек и артериальную гипертензию при ожирении. По результатам исследования выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем растворимых рецепторов лептина и креатинином сыворотки крови у детей, как с ожирением, так и с ожирением и АГ ($r=-0,71$, $p < 0,05$).

Растворимый рецептор лептина (sOB-R) является основным связывающим белком лептина в крови человека и модулирует его биодоступность. Уровень растворимых рецепторов лептина был ниже в группах с ожирением по сравнению с контролем, но достоверных различий получено не было. Более низкая концентрация sOB-R в сыворотке выявлена в группе с ожирением и АГ (3,8 (3,32-5,26) нг/мл). Также выявлена установлена отрицательная корреляция между лептином и его растворимыми рецепторами ($R=- 0,37$, $p < 0,05$).

4.3.2. Гормональные и биохимические показатели у детей с разной степенью ожирения

Для сравнительной характеристики особенностей гормональной активности жировой ткани, обследуемые также были разделены на группы согласно степени ожирения. Выявлена положительная корреляционная связь между SDS ИМТ и лептином ($r=0,4$, $p=0,002$), в также индексом свободного лептина ($r=0,5$, $p=0,0004$), отрицательная с растворимыми рецепторами лептина ($r=-0,4$, $p=0,007$). Значимых различий в концентрации холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП между сравниваемыми группами не получено. Содержание инсулина и индекс инсулинорезистентности НОМА-IR был выше у детей с морбидным ожирением, однако в группах с 1-3 степенью ожирения значимо не различался. Артериальная

гипертензия чаще встречалась у детей с 4 степенью ожирения, по сравнению с пациентами с 1 степенью ($P=0,04$). Изучены гормональные и биохимические параметры у детей с различной степенью ожирения (таблица 4.9)

Таблица 4.9 - Гормональные и биохимические показатели у детей с различной степенью ожирения

Показатель, единица измерения	1 степень n=51	2 степень n=31	3 степень n=48	4 степень n=30
1	2	3	4	5
ИМТ	26,6 (24,8-28,7)	29,8 (27,4-33,6)	37,0 (32,7-38,3)	41,6 (31,7-43,8)
SDS ИМТ	2,1 (2,0-2,3)	2,8 (2,7-3,0)	3,5 (3,3-3,6)	4,5 (4,3-6,3)
уровень глюкозы натощак	5,2 (5,1-5,4)	5,2 (5,0-5,3)	5,4 (5,0-5,7)	4,9 (4,5-4,9)
инсулин натощак, мМЕ/л	17,1 (10,8-26,5)	18,5 (10,2-23,4)	16,6 (12,2-29,3)	23,6 (19,0-30,1)
НОМА IR	3,9 (0,5-4,9)	3,8 (2,4-4,8)	3,8 (2,8-8,6)	4,9 (3,8-5,8)
ТТГ, uIU/ml	1,4 (1,1-2,1)	2,1 (1,4-3,3)	2,0 (1,6-3,6)	2,9 (1,8-3,9)
Кортизол, нмоль/л	287 (254,5-357,5)	262 (215-326)	381,5 (266-477)	403 (345-466)
АКТГ, pg/ml	13,3 (8,0-18,0)	9,0 (5,6-10,9)	17,4 (10,8 – 25,4) p<0,01*	14,8 (11,2 – 20,2) p<0,03*
АГ (%)	4 (26,7%)	3 (33,3%)	2 (14,3%)	5 (55,6%) P1и4=0,04*
САД max, мм рт.ст.	114 (102-130)	128 (110-130)	129 (118- 135)	129 (116- 140)
ДАД max, мм рт.ст.	71 (60-80)	78 (73-80)	80 (75-86)	79 (73-90)
ЛПВП (ммоль/л)	1,1 (0,9-1,2)	1,0 (0,9-1,4)	1,0 (1,0-1,1)	1,2 (1,0-1,2)

Продолжение таблицы 4.9

1	2	3	4	5
ЛПНП (ммоль/л)	2,3 (2,0-2,5)	2,1 (1,8-2,4)	2,5 (2,4-2,7)	2,0 (1,8-2,3)
триглицериды (ммоль/л)	0,9 (0,9-1,1)	1,3 (1,1-1,5)	1,3 (1,1-1,4)	1,0 (0,9-1,2)
холестерин (ммоль/л)	5,2 (5,1-5,4)	4,1 (3,7-5,1)	4,9 (4,5-4,9)	4,4 (4,0-5,1)
лептин, нг/мл	38,4 (26,3- 65,9)	53,2 (36,5- 63,7)	61,5 (51,3- 100,0) p1и3=0,04*	100,0 (53,0- 100,0) p1и4=0,01*
растворимые рецепторы лептина, нг/мл	4,7 (4,4-6,5)	3,6 (3,4-4,3)	3,5 (2,3-4,6)	3,9 (2,4-4,3)
индекс свободного лептина, ед	833,7 (404,1- 1402,1)	1616,8 (883,9- 2309,5) p1и2=0,008*	1865,8 (1346,5- 3309,9) p1и3=0,02*	2518,9 (1366,0- 4184,1) p1и4=0,05*
креатинин, мкмоль/л	68,4 (62,7- 79,8)	74,9 (69,9- 82,9)	75,0 (64,7- 83,7)	66,9 (56,5- 76,5)

*-указаны достоверные различия между группами

Исследование показало, что по мере увеличения степени ожирения достоверно растет концентрация плазменного лептина ($R=0,48$, $p=0,03$) и уменьшается количество его растворимых рецепторов ($R=-0,48$, $p=0,02$). Показатель индекса свободного лептина также достоверно увеличивается с ростом ИМТ ($p=0,03$).

По результатам полученных данных можно сделать вывод о прямой корреляции уровня лептина, индекса свободного лептина и креатинина в сыворотке крови, что может указывать на возможный риск поражения почек у детей с ожирением, особенно в сочетании с артериальной гипертензией. Использование

растворимых рецепторов лептина может использоваться для ранней диагностики ренального поражения при ожирении у детей.

Резюме. Выявлены гендерные различия уровня лептина у здоровых детей и пациентов с ожирением. У девочек данный показатель значимо выше. При условии сочетания ожирения с артериальной гипертензией уровни лептина и индекса свободного лептина максимальные, по сравнению с детьми, где ожирение не сопровождалось АГ. Исследование растворимых рецепторов лептина является перспективным для выявления группы риска поражения почек при ожирении у детей.

ГЛАВА 5. ОСЛОЖНЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Анализ клинико-метаболических особенностей течения ожирения у детей выявил наиболее частые осложнения данного заболевания:

- нарушения углеводного обмена,
- дислипидемия,
- неалкогольная жировая болезнь печени,
- артериальная гипертензия.

Распространенность коморбидной патологии зависела как от степени ожирения, так и от вида сопутствующей патологии. Ожирение более высокой степени ассоциировано с развитием артериальной гипертензии, поражением печени ($p < 0,05$). Важным является вопрос ранней диагностики осложнений ожирения. Родители детей с ожирением часто не осведомлены о возможных последствиях избыточного веса ребенка, что приводит к поздней диагностике заболевания и его осложнений.

5.1. Нарушения углеводного обмена

Всем пациентам, участвующим в исследовании, было проведено исследование углеводного профиля, которое включало определение глюкозы крови натощак, проведение орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) с поределением глюкозы и инсулина в сыворотке крови натощак и через 2 часа после наружки глюкозой, расчет НОМА-IR индекса.

Из общего числа пациентов, с ожирением (450 детей), сахарный диабет 2 типа, был обнаружен у 4 мальчиков (0,95%) с морбидным ожирением. В группе детей с 1 степенью ожирения инсулинорезистентность (ИР) была у 46 детей (48%), нарушенная глюкоemia натощак (НГН) у 2 детей (2%), нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) у 4 детей (8%).

При 2 степени ожирения инсулинорезистентность выявлена у 87 детей (66%), нарушенная толерантность к глюкозе - у 8 (6%), нарушенная гликемия натощак - у 4 (3%) детей. Количество детей с инсулинорезистентностью при ожирении 3 степени составило 88 детей (72%), с нарушенной гликемией натощак – 2 пациента (1,6%), с нарушенной толерантностью к глюкозе - 12 детей (9,8%). Инсулинорезистентность диагностирована у 52 детей (74%), нарушенная толерантность к глюкозе у 2 пациентов (3%) в группе морбидного ожирения.

Показатели углеводного профиля пациентов с разными степенями ожирения представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Сравнительная характеристика показателей углеводного профиля у пациентов с разной степенью ожирения

Показатели	1 степень	2 степень	3 степень	Морбидное ожирение	p*
глюкоза крови натощак, ммоль/л	4,9 [4,7;5,3]	5 [4,8;5,3]	5 [4,8;5,4]	4,9 [4,7;5,2]	0,073
глюкоза крови через 120 минут, ммоль/л	5,6 [4,9;6,4]	5,5 [4,8;6,5]	5,8 [4,9;6,7]	5,6 [5,1;6,2]	<0.001
инсулин натощак, мМЕ/л	13.6 [7,3;22]	16.8 [9,4;23,2]	17,9 [12,5;28]	20,1 [12,8;28,4]	<0.001
НОМА-IR, индекс	2,7 [1,6;4,7]	3,6 [2,1;5,4]	4,1 [2,7;6,4]	4,4 [2,7;5,8]	<0.001

*- уровень достоверности по критерию Краскела-Уоллеса, жирным выделены достоверные отличия

При сравнении данных групп, статистически значимая разница была обнаружена у показателей: глюкоза крови через 120 минут, ммоль/л, инсулин

натошак, мМЕ/л, НОМА-IR ($p < 0.001$). С увеличением степени ожирения увеличивалась частота встречаемости инсулинорезистентности у обследуемых пациентов.

Развитие инсулинорезистентности может являться фактором развития и прогрессирования других осложнений ожирения, в том числе неалкогольной жировой болезни печени.

5.2. Неалкогольная жировая болезнь печени

В период 2019-2020 гг. из 270 находившихся на стационарном лечении пациентов были выявлены 122 пациента с диагнозом НАЖБП на фоне конституционально-экзогенного или морбидного ожирения (45,2%). Из них были исключены 5 пациентов по причине наличия критериев исключения: прием метотрексата (1 пациент), прием дексаметазона (4 пациента). Оставшиеся 117 пациентов были включены в исследование и разделены на 2 группы согласно выявленной стадии НАЖБП, 44 пациента со СГ составили 1 группу, 73 ребёнка со СТ - вторую группу. Общая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 2.

Таблица 5.2 – Сравнительная характеристика пациентов исследуемых групп

	Группа 1 (стеатогепатит)	Группа 2 (стеатогепатоз)
Число пациентов	44	73
Пол (мальчики / девочки)	32 /12	53 /20
Возраст, лет	13 [11; 15,7]	13 [11,5; 15]
Масса тела, кг	96,0 [75; 113,7]	93,5 [77; 109,8]
ИМТ	35,0 [31,5; 39,0]	32,2 [29,8; 35,8]
SDS ИМТ	3,34 [2,8; 4,2]	3,01 [2,7; 3,8]

*-показатели представлены в виде медианы и интерквартильных значений [25; 75 перцентили]

В первой группе были дети от 6 до 17 лет, во второй - от 2 до 17 лет. Группы сопоставимы по возрасту и полу (в обеих группах соотношение мальчиков и девочек – 3:1).

Структура степеней ожирения в 1 группе: 1 степень - 2 ребенка (4,5%), 2 степень - 10 детей (22,7%), 3 степень - 19 детей (43,2%), морбидное ожирение (МО) - 13 детей (29,5%); во 2 группе: 1 степень - 5 детей (6,8%), 2 степень - 26 детей (35,6%), 3 степень - 26 детей (35,6%), МО - 16 детей (21,9%).

Проведен сравнительный анализ показателей общего анализа крови у детей со стеатогепатозом и стеатогепатитом.

Разница общеклинических показателей (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты), за исключением гематокрит ($p=0,007$), оказалась статистически не значима. Уровень гематокрита был выше у пациентов первой группы.

Значение АЛАТ >80 ед/л в группе 1 наблюдалось у мальчиков в возрасте от 6 до 13 лет. Уровень АСАТ был достоверно выше в 1 группе ($p=0,0001$)

Показатели липидного профиля (триглицериды, холестерин) не имели достоверной разницы ($p>0,05$) между группами. Уровень холестерина был выше референсных значений ($> 5,5$ ммоль/л) в 1 группе у 6 детей (13,6%) во 2 группе – у 10 детей (13,7%). Полученные данные представлены в таблице 5.3.

Уровень глюкозы (0 мин. и 120 мин.) при проведении перорального глюкозотолерантного теста между группами достоверно не отличался ($p=0,776$ и $p=0,161$). Для оценки инсулинорезистентности рассчитывали индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) по формуле: $\text{НОМА-IR} = \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$.

Показатели индекса инсулинорезистентности НОМА-IR более 3,1 были выявлены в обеих группах. Значения инсулина и индекса НОМА-IR в ГР1 были достоверно выше, чем в ГР2 (таблица 5.4).

Таблица 5.3 - Общеклинические и биохимические показатели крови у детей двух групп

	ГР1 (стетогепатоз)	ГР2 (стеатогепатит)	p
Общеклинические показатели			
эритроциты, 10 ¹² /л	5,47 [5,2; 5,7]	5,33 [5,0; 5,6]	0,081
гемоглобин, г/л	144,5 [135,3; 157]	144 [132,5; 150,5]	0,188
гематокрит	0,45 [0,4; 0,5]	0,41 [0,31; 0,46]	0,007
тромбоциты, 10 ⁹ /л	302,5 [244,3; 367]	293 [231,5; 339,5]	0,326
Биохимические показатели			
холестерин, ммоль/л	4,6 [3,9; 5,1]	4,7 [4; 5,1]	0,640
триглицериды, ммоль/л	1,19 [0,9; 1,6]	1,23 [1; 1,6]	0,653
билирубин общий, мкмоль/л	10,2 [9,4; 11,5]	10,7 [10,1; 12]	0,053
АЛАТ, ед./л	52,5 [43,3; 68,5]	24 [19; 30]	0,0001
АСАТ, ед./л	32 [27,3; 38]	23 [19; 29]	0,0001

*-показатели представлены в виде медианы и интерквартильных значений [25; 75 перцентили]

Нарушение гликемии натощак (уровень глюкозы натощак >6,1 ммоль/л) в ГР1 имелось у одного ребенка - 6,2 ммоль/л (2,27%) в ГР2 у 4 детей (от 6,2 до 6,3 ммоль/л) (5,5%).

Число пациентов, имеющих нарушение толерантности к углеводам (уровень глюкозы через 120мин. >7,8 ммоль/л), в 1 группе составило 3 (6,8%) (уровень глюкозы от 8,3 до 10,4 ммоль/л) во 2 группе – 4 ребенка (5,5 %) (уровень глюкозы

от 7,8 до 9,2 ммоль/л).

Таблица 5.4 - Пероральный глюкозотолерантный тест у детей двух групп

	ГР1 (стетогепатоз)	ГР2 (стеатогепатит)	p
Глюкоза 0 мин., ммоль/л	5,1 [4,9; 5,3]	5 [4,7; 5,4]	0,776
Глюкоза 120 мин. ммоль/л	6,3 [5,3; 7,2]	5,85 [5,0; 6,7]	0,161
Инсулин натощак, мМЕ/л	23,65 [16,4; 35,3]	17,35 [10,7; 27]	0,007
НОМА-IR	5,15 [3,6; 8,4]	3,71 [2,2; 6,3]	0,007

*-показатели представлены в виде медианы и интерквартильных значений [25; 75 перцентили]

Повышение уровня инсулина натощак больше 24 мМЕ/л в ГР1 у 17 пациентов (38,6%) (от 24,6 до 86,1 мМЕ/л), в ГР2 также у 17 пациентов (23,3%) (от 26,5 до 79,3 мМЕ/л).

Показатели кортизола находились в рамках референсных значений (>690 нмоль/л), однако показатели в группе стеатогепатита были достоверно выше (p=0,01) (таблица 5.5).

Таблица 5.5 - Уровень кортизола венозной крови натощак у пациентов со стетогепатозом и стеатогепатитом

	ГР1 (стетогепатоз)	ГР2 (стеатогепатит)	p
Кортизол (вен. кровь), нмоль/л	406 [320; 567]	335,5 [215,8; 466]	0,01

*-показатели представлены в виде медианы и интерквартильных значений [25; 75 перцентили]

В рамках нашего исследования был проведен корреляционный анализ клиничко-лабораторных показателей (таблица 5.6).

Таблица 5.6 - Корреляционный анализ

	Инсулин натошак, мМЕ/л	НОМ А-IR	Гематокрит	Глюкоза 120 мин. ммоль/л	SDS ИМТ	Возраст начала ожирения (мес.)	Возраст, лет
АЛТ ед./л	0,277	0,294	0,354	-	-	-	-
НОМА-IR	-	-	-	-	-	0,269	-
Инсулин натошак, мМЕ/л	-	-	-	-	0,234	0,250	-
Гематокрит	-	-	-	-	-	-	0,351
Кортизол (вен. кровь), нмоль/л	0,250	0,266	-	0,294	-	-	-

Примечания: полученные значения корреляционной связи достоверны ($p < 0,05$), жирным выделена слабая положительная связь

Выявлена очень слабая положительная связь во всех случаях, кроме корреляции между уровнем гематокрита и уровнем АЛТ и корреляции гематокрита с возрастом пациентов (слабая положительная связь).

Группы отличались по значениям ИМТ ($p=0,036$). Более точным для детей является сравнение не абсолютных значений ИМТ, а стандартных отклонений ИМТ от нормы для пациентов конкретного возраста и пола. При сравнении SDS ИМТ у детей двух исследуемых групп достоверных отличий не получено ($p=0,107$).

В анализируемых медицинских документах содержались данные о возрасте начала и продолжительности ожирения у детей (таблица 5.7). Медиана возраста начала во 2 группе на 6 месяцев больше чем в 1 группе (96 и 90 месяцев соответственно), но достоверных отличий не получено ($p=0,584$). Медиана продолжительности заболевания во 2 группе была больше на 12 месяцев (60 и 48 месяцев соответственно). Однако между этими показателями статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,845$).

Таблица 5.7 – Сравнительная характеристика анамнеза заболевания у пациентов со стеатогепатозом и стеатогепатитом

	ГР1	ГР2	p
Возраст начала заболевания, мес.	90 [63; 141]	96 [60; 140]	0,584
Длительность заболевания, мес.	48 [26,5; 105]	60 [13,5; 96]	0,845

Проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ клинико-лабораторных показателей, выбранных в качестве возможных предикторов наличия стеатогепатита (таблица 5.8).

Таблица 5.8 - Данные однофакторного и многофакторного регрессионного анализов клинико-лабораторных показателей пациентов с ожирением и поражением печени

Показатель	ОШ*	95%ДИ**	p***
Однофакторный регрессионный анализ показателей			
Гематокрит	21,302	1,489-304,820	0,024
АЛАТ, ед./л	1,371	1,196-1,570	<0,0001
АСАТ, ед./л	1,146	1,078-1,219	<0,0001
Инсулин натощак, мМЕ/л	1,008	0,991-1,026	0,344
НОМА-IR	1,057	0,971-1,150	0,204
Кортизол (вен. кровь), нмоль/л	1,003	1,001-1,006	0,015
Многофакторный регрессионный анализ показателей			
Кортизол (вен. кровь), нмоль/л	1,011	1,003-1,019	0,006
АЛАТ, ед./л	1,707	1,221-2,388	0,002

*- ОШ – отношение шансов, ** - 95%ДИ – 95% доверительный интервал, ***- жирным выделены достоверные отличия при $p < 0,05$

Для многофакторного регрессионного анализа отобраны критерии: Гематокрит ($p=0,024$), АЛАТ ($p < 0,0001$), АСАТ ($p < 0,0001$), Кортизол ($p=0,015$).

По данным многофакторного анализа значимыми предикторами стеатогепатита были АЛАТ и Кортизол.

Характеристика многофакторной регрессионной модели включала в себя: - 2Log likelihood 21,541; коэффициент R2 Найджелкерка составил 0,9035; значение χ^2 составило 101,162; уровень значимости $p < 0,0001$.

Для данных показателей (отдельно для АЛАТ и Кортизола) была построена ROC-кривая (таблица 5.9, рисунок 5.1).

Таблица 5.9. Данные ROC-кривой показателей

Переменные	AUC	Se,%	Sp,%	Порог отсечения	Стд. ошибка	p	95%ДИ
Кортизол (вен. кровь), нмоль/л	0,661	73	52	337	0,056	0.01	0,556-0,755
АЛТ, ед./л	0,978	98	83	32	0,012	<0.0001	0,934-0,997

Уровень 0,661 соответствует среднему качеству модели. Значение 0,978 отличному качеству.

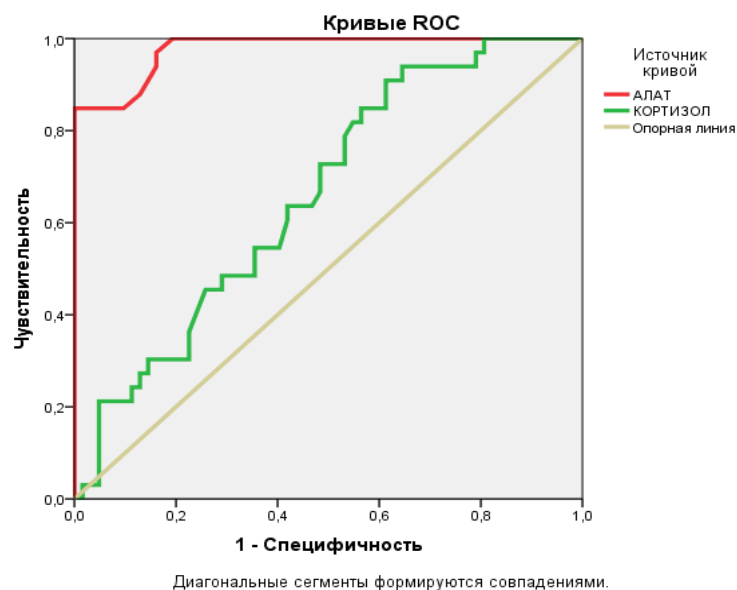


Рисунок 5.1 - ROC-кривая для показателей Кортизол (вен. кровь), АЛАТ.

Для результатов многофакторного анализа так же была построена ROC-кривая (таблица 5.10, рисунок 5.2).

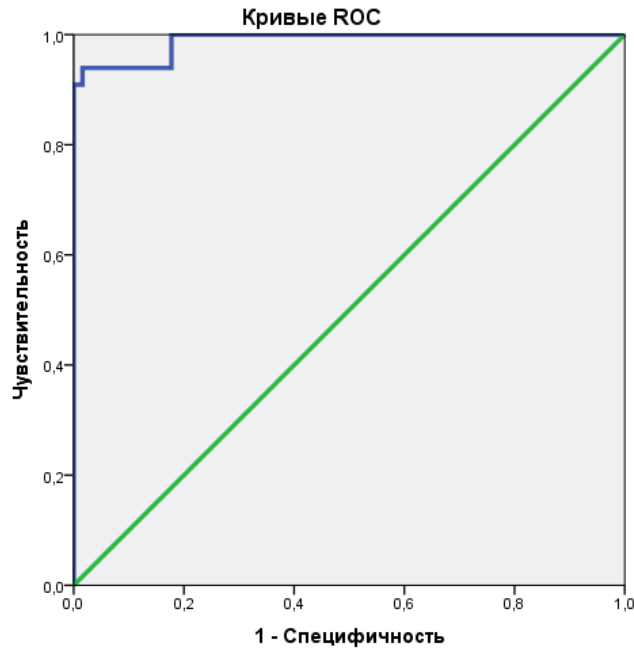


Рисунок 5.2 - ROC-кривая для показателей многофакторного анализа.

Таблица 5.10 - Данные ROC-кривой многофакторного анализа

AUC	Se,%	Sp,%	Порог отсечения	Стд. ошибка	p	95%ДИ
0,989	94	98	>0,37	0,008	<0.0001	0,942-1

Значение 0,989 советует отличному качеству модели.

Резюме. Основываясь на наших результатах, можно сказать, что дети со стеатогепатитом имели более высокие значения показателей углеводного обмена, гематокрита и кортизола. Инсулинорезистентность оказывает повреждающее действие на гепатоциты, а глюкокортикостероиды, возможно, формируют дополнительное негативное влияние на их функционирование. Предикторами повреждения печени у детей с ожирением являются значения кортизола крови выше 337 нмоль/л и уровень АЛАТ более 32 ЕД/л.

5.3. Артериальная гипертензия

В исследование включены дети, которые находились на лечении в Воронежской детской клинической больнице ВГМУ им. Н.Н. Бурденко с диагнозом артериальная гипертензия.

Выборку составили 160 пациентов в возрасте от 9 до 17 лет, средний возраст – 15,9 (14,1; 16,8 лет). Мальчиков было 115 человек (71,875%), девочек - 45 пациентов (28,175%). Жители города Воронежа – 75 детей (46,87%), районов области – 85 детей (53,13%).

В группу детей с нормальной массой тела включены 50 пациентов (31,25%), медиана возраста 16,4 лет (10,7; 17,9 лет), с ожирением – 80 детей (31,25%), медиана возраста 14,8 лет (9,2; 17,9 лет). На основании проведенных наблюдений, дети с ожирением развивали артериальную гипертензию в более раннем возрасте ($p=0,029$).

По данным СМАД патологический уровень систолического артериального давления днем (среднее значение выше 95-го перцентиля) среди детей с нормальной массой тела наблюдались у 22 пациентов (44%), среди детей с ожирением данный показатель составил 32 человека (64%). Полученные различия достоверны, $p=0,031$. Данные наглядно представлены на рисунке 5.3.

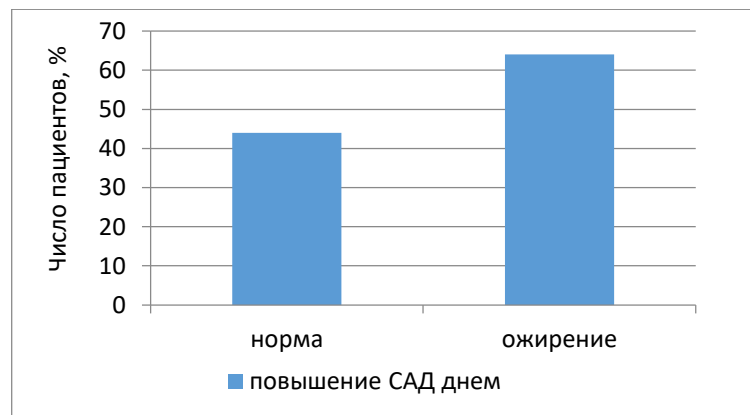


Рисунок 5.3 - Частота встречаемости патологических значений среднего САД днем у пациентов с различной массой тела

Высокое среднее САД ночью отмечалось у 16 детей с нормальной массой (32%), среди пациентов с ожирением – у 28 человек (56%). Достоверных различий между группами не получено, $p=0,130$.

Анализ стойкости артериальной гипертензии проводился с помощью величины индекса времени (ИВ). При ИВ 25-50% течение артериальной гипертензии расценивалось как лабильное, значение ИВ более 50% свидетельствовало о стабильной АГ. Так, в группе детей с нормальной массой тела ИВ САД днем >50% наблюдался у 20 детей (40%), ночью - у 16 детей (26,67%), в группе детей с ожирением - у 28 человек (56%) днем, ночью - у 22 человек (44%). Получены достоверные различия между группами по значениям ИВ САД ночью ($p=0,006$).

ИВ ДАД днем >50% был отмечен только в группе детей с ожирением – 8 пациентов (16%) ($p=0,042$), ночью наблюдался у 4 детей (8%) с нормальной массой тела, в группе детей с ожирением - у 6 человек (12%), достоверных различий среди сравниваемых групп не получено ($p=0,250$), рисунок 5.4.

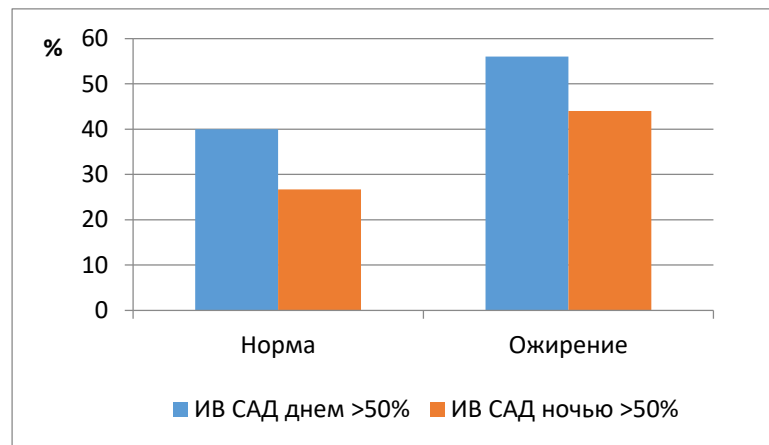


Рисунок 5.4 - Частота встречаемости патологических значений ИВ САД у пациентов с различными значениями индекса массы тела

Для определения адекватности снижения артериального давления ночью использовался суточный индекс (СИ), который в норме составлял 10-20% по сравнению с дневными показателями. Суточный индекс систолического АД менее 10%, который свидетельствует о недостаточном снижении ночного АД, в группе

детей с нормальной массой наблюдался у 12 человек (24%), среди детей с ожирением – у 16 человек (32%). Низкое значение суточного индекса ассоциировано с поражением органов-мишеней. СИ систолического АД более 20% (повышенная степень снижения АД ночью) в группе детей с нормальной массой наблюдался у 1 ребенка (2%), среди детей с ожирением не наблюдалось, $p=0,670$. СИ диастолического АД более 20% (повышенная степень снижения АД ночью) в группе детей с нормальной массой наблюдался у 12 человек (24%), среди детей с ожирением – у 8 человек (16%), $p=0,630$. СИ диастолического АД менее 10% (недостаточное снижение АД ночью) в группе детей с нормальной массой наблюдался у 6 человек (12%), среди детей с ожирением – у 10 человек (20%), $p=0,612$. У одного ребенка (1,67%) с ожирением 1 степени отмечался СИ диастолического АД ночью менее 0%, что говорит об устойчивом ночном повышении диастолического артериального давления.

По результатам эхокардиографии утолщение межжелудочковой перегородки было выявлено у 4 детей с нормальной массой тела (8%), у 4 детей с ожирением (8%), признаки концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка отмечены у одного ребенка с ожирением 1 степени (1,67%). Достоверных различий между группами не получено ($p=0,678$). Все дети с изменениями по данным ультразвукового исследования сердца имели стойкую систоло-диастолическую артериальную гипертензию.

Среди пациентов первой группы у 9 человек (18%) имелся отягощенный наследственный анамнез (хотя бы один из родителей страдал АГ), в третьей группе – 14 детей (28%) имели отягощенную наследственность по гипертензии среди родственников первой линии, $p=0,322$. Отягощенный наследственный анамнез по ожирению согласно данным, полученным из медицинской документации, отмечался у 10 (20%) детей из группы ожирения, не отягощен у детей из группы с нормальной массой тела. Данные значения могут быть связаны с дефектами сбора наследственного анамнеза.

Таким образом, дети с ожирением раньше развивали АГ по сравнению со своими сверстниками с нормальной массой тела, чаще имели неблагоприятный

профиль течения АГ по данным СМАД (среднее систолическое АД днем, стойкое повышение систолического АД ночью), и чаще нуждались в назначении антигипертензивных препаратов. Полученные данные свидетельствуют о том, что ожирение является фактором риска развития и прогрессирования АГ. Следовательно, детей с ожирением следует рассматривать как группу риска артериальной гипертензии, необходимо своевременно обследовать и выявлять данное заболевание для его коррекции и предотвращения поражения органов-мишеней у пациентов в дальнейшем.

80 пациентам с ожирением было проведено генетическое тестирование методом ПЦР для выявления патологических аллелей генов артериальной гипертензии. Оценивались варианты кодирующего альфа-аддуцин гена ADD1: 1378 G>T, гена ангиотензиногена AGT: 521 C>T и AGT: 704 T>C, генов, кодирующих рецепторы к ангиотензину 1 и 2 AGTR1: 1166 A>C и AGTR2: 1675 C>A, гена альдостерон-синтазы CYP11B2: -344 C>T, эндотелиальной синтазы азота 3 типа NOS3: -786 T>C NOS3: 894 G>T (рисунок 5.5).

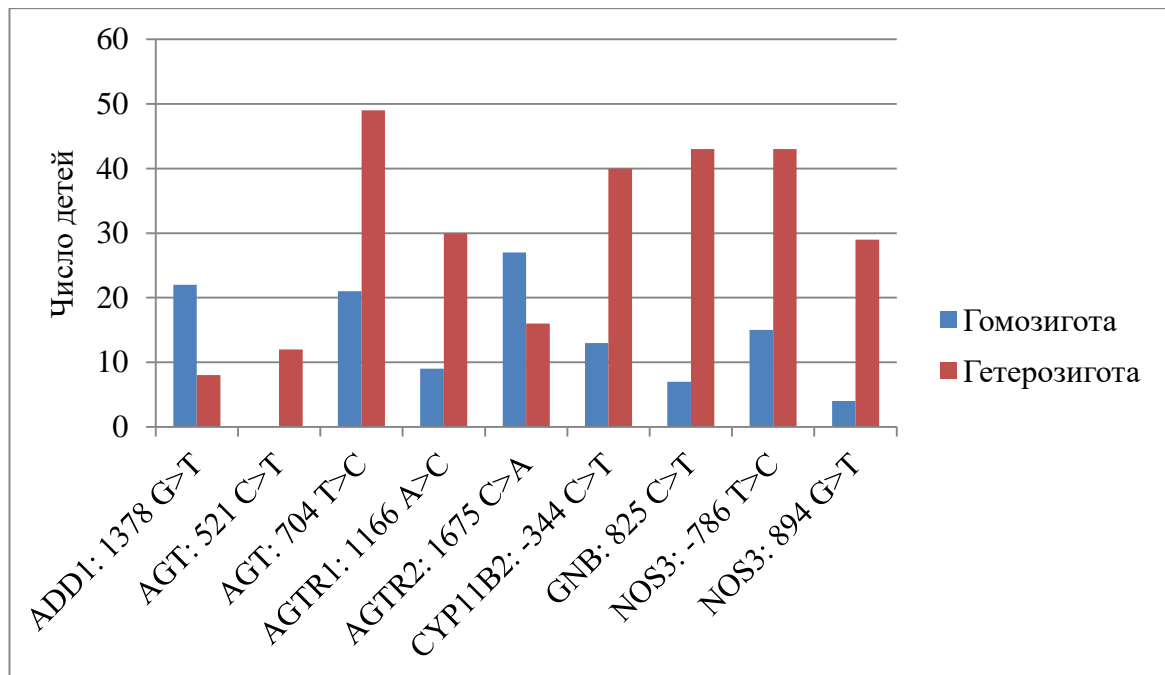


Рисунок 5.5 - Частота встречаемости патологических аллелей генов, ассоциированных с АГ среди детей с ожирением и артериальной гипертензией

У всех пациентов выявлялись патологические аллели генов, ассоциированных с АГ, у 78% пациентов одновременно наблюдались патологические аллели разных генов.

Большая часть обследованных (61,25%) имели гетерозиготный патологический аллель гена AGT: 704 T>C, кодирующего ангиотензиноген, гомозиготный вариант выявлен у 26,25% детей, не имели патологического аллеля лишь 12,5%. Данный вариант гена может проявляться повышенным уровнем ангиотензиногена в крови. Патологические аллели гена, кодирующего рецепторы к ангиотензину 1 и 2 (AGRTR1, AGTR2), которые активируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, встречались в гетерозиготном варианте у 37,5% и 20,0% детей соответственно, в гомозиготном варианте – у 11,25% и 33,75%. Аллель гена альдостерон-синтазы CYP11B2 (C(-344)T), который, согласно литературным данным, увеличивает базальную секрецию альдостерона и ассоциирован с увеличением массы миокарда и расширением полости левого желудочка, выявлен в гомозиготном варианте у 16,25% пациентов, в гетерозиготном – у 50,0%. Ген GNB: 825 C>T кодирует гуанин-связывающий протеин, который повышает сосудистый тонус, определялся у 57,75% обследованных в гетерозиготном варианте, у 8,75% - в гомозиготном.

Ассоциированное с патологическими генетическими маркерами NOS3: -786 T>C и NOS3: 894 G>T нарушение синтеза эндотелиальной синтазы азота 3 типа приводит к дисфункции эндотелия путем снижения выработки оксида азота. Носителями гомозиготного варианта NOS3: -786 T>C были 18,75% пациентов, гетерозиготного - 53,75%. Гомозиготная мутация NOS3: 894 G>T определялась у 5% больных, гетерозиготами были 36,35%.

Реже выявлялись изменения генов белка альфа-аддуцина ADD1: 1378 G>T (у 36,25% детей), участвующего в транспорте ионов натрия в клетках почечных канальцев, гена ангиотензиногена AGT: 521 C>T (у 31,25% обследованных), таблица 5.10.

Таблица 5.10 – Частота выявления патологических аллелей генов, ассоциированных с артериальной гипертензией у детей с ожирением

Аллель	Гомозигота	Гетерозигота	Не выявлен
ADD1: 1378 G>T	8 (10%)	21 (26,25%)	51 (63,75%)
AGT: 521 C>T	0	25 (31,25%)	55 (68,75%)
AGT: 704 T>C	21 (26,25%)	49 (61,75%)	10 (1,25%)
AGTR1: 1166 A>C	9 (11,25%)	30 (37,5%)	41 (51,25%)
AGTR2: 1675 C>A	27 (33,75%)	16 (20%)	37 (46,25%)
CYP11B2: -344 C>T	13 (16,25%)	40 (50%)	27 (33,75%)
GNB: 825 C>T	7 (8,75%)	43 (53,75%)	30 (37,5%)
NOS3: -786 T>C	15 (18,75%)	43 (53,75%)	22 (27,5%)
NOS3: 894 G>T	4 (5%)	29 (36,25%)	47 (58,75%)

Предложен способ терапии артериальной гипертензии у детей с ожирением, характеризующийся тем, что предварительно проводят исследование патологических аллелей генов, ассоциированных с развитием артериальной гипертензии, методом полимеразной цепной реакции, при этом, в случае выявления патологических аллелей генов, отвечающих за избыточную активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ADD1: 1378 G>T, AGT: 521 C>T и AGT: 704 T>C, AGTR1: 1166 A>C и AGTR2: 1675 C>A, CYP11B2: -344 C>T), проводится персонализированная терапия препаратами группы блокаторов рецепторов ангиотензина, а при выявлении аллелей NOS3: -786 T>C, NOS3: 894 G>T назначается средство, стимулирующее высвобождение оксида азота в эндотелии сосудов.

Способ терапии артериальной гипертензии у детей с ожирением на основании исследования патологических аллелей генов, ассоциированных с развитием артериальной гипертензии, осуществляется следующим образом.

На первом этапе собирается анамнез, жалобы ребенка, проводится клиническое обследование, оценивается индекс массы тела и определяется степень ожирения, по результатам клинического обследования и суточного мониторирования артериального давления определяется степень артериальной гипертензии и оценивается риск развития осложнений заболевания.

На втором этапе выполняется генетическое исследование. Производится забор венозной крови, процедура не требует предварительной подготовки со стороны пациента. Далее проводится определение патологических аллелей генов, ассоциированных с развитием артериальной гипертензии методом полимеразной цепной реакции.

На третьем этапе на основании генетических исследований осуществляется выбор терапии. При выявлении патологических аллелей генов, отвечающих за избыточную активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (кодирующий альфа-аддуцин ген ADD1: 1378 G>T, ген ангиотензиногена AGT: 521 C>T и AGT: 704 T>C, генов, кодирующих рецепторы к ангиотензину 1 и 2 AGTR1: 1166 A>C и AGTR2: 1675 C>A, ген альдостерон-синтазы CYP11B2: -344 C>T), обосновано назначение антигипертензивных препаратов из группы блокаторов рецепторов ангиотензина (в частности, валсартана, разрешенного к применению с возраста 6 лет) [53; 330; 331]. При выявлении патологического варианта гена эндотелиальной синтазы азота 3 типа NOS3: -786 T>C, NOS3: 894 G>T рациональным является назначение препарата, который стимулирует высвобождение оксида азота в эндотелии сосудов, например, небиволола. При отсутствии патологических вариантов генов артериальной гипертензии будет проведено лечение согласно клиническим рекомендациям: у детей с артериальной гипертензией 1 степени (перцентиль артериального давления 95-99) проводится немедикаментозная терапия в течение трех месяцев – нормализация уровня физической активности, коррекция питания согласно рекомендациям диетолога, ограничение соли в пище до физиологических значений. У пациентов с артериальной гипертензией 2 степени (артериальное давление более 99 перцентиля для данного пола и возраста) показано назначение препаратов группы ингибиторов

ангиотензин-превращающего фермента - эналаприл в возрастной дозировке. Стабилизация артериального давления и предотвращение поражения органов-мишеней в результате антигипертензивной терапии, подобранной с учетом фармакогенетического тестирования, приведут к замедлению прогрессирования заболевания и формирования осложнений, уменьшению частоты госпитализаций и к повышению качества жизни пациентов.

Сущность изобретения заключается в исследовании панели генов, ассоциированных с развитием артериальной гипертензии, которое позволит подобрать персонализированную патогенетическую антигипертензивную терапию и предотвратить поражение органов-мишеней у детей с ожирением. При выявлении патологических аллелей генов, отвечающих за избыточную активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ADD1: 1378 G>T, AGT: 521 C>T и AGT: 704 T>C, AGTR1: 1166 A>C и AGTR2: 1675 C>A, CYP11B2: -344 C>T), проводится персонализированная терапия препаратами группы блокаторов рецепторов ангиотензина, а при выявлении аллелей NOS3: -786 T>C, NOS3: 894 G>T назначается препарат, стимулирующий высвобождение оксида азота в эндотелии сосудов.

Метод направлен на лечение детей в возрасте от 10 до 17 лет, независимо от пола, с ожирением и артериальной гипертензией.

Данные получены в результате ретроспективного анализа историй болезни пациентов, находившихся на лечении в эндокринологическом и кардиологическом отделениях Воронежской детской клинической больницы ВГМУ им. Н.Н. Бурденко с 2018 по 2021 гг. У всех детей диагностировано ожирение 1-4 степени, а также синдром артериальной гипертензии либо гипертоническая болезнь. Всем детям, включенным в исследование, проводились антропометрия, суточное мониторирование артериального давления, а также генетическое исследование патологических аллелей генов, ассоциированных с развитием артериальной гипертензии методом полимеразной цепной реакции.

Осуществление способа терапии артериальной гипертензии у детей с ожирением на основании исследования патологических аллелей генов,

ассоциированных с развитием артериальной гипертензии, представлено на примере клинического случая.

Больной М, 16 лет. Находился на плановом обследовании и лечении в эндокринологическом отделении Воронежской детской клинической больницы ВГМУ им. Н.Н. Бурденко с 05.10.20 по 16.10.20 г. Из анамнеза известно, что повышение артериального давления беспокоит около 6 месяцев, гипотензивную терапию ранее не получал. В результате клинико-диагностического обследования установлен диагноз: Гипоталамо-гипофизарная дисрегуляция. Ожирение 2 степени (стандартное отклонение индекса массы тела от значений, соответствующих данному полу и возрасту +2,93), осложненная форма. Инсулинорезистентность. Группа риска по развитию сахарного диабета. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатогепатит. Синдром артериальной гипертензии. С учетом «Клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков» пациенту назначен препарат первой линии терапии из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента – эналаприл в возрастной дозировке. При контрольном обследовании в кардиологическом отделении спустя 3 месяца - на фоне терапии ожидаемый гипотензивный эффект не получен, диагностирован симпатикотонический вариант суточного мониторирования артериального давления, при осмотре и анализе дневника самоконтроля артериального давления показатели систолического и диастолического артериального давления выше 99 перцентиля.

Эффективность применения персонализированной терапии артериальной гипертензии показана на следующих примерах:

Больной К., 12 лет. Находился на плановом обследовании и лечении в кардиологическом отделении Воронежской детской клинической больницы ВГМУ им. Н.Н. Бурденко с 22.10.21 по 01.11.21 г. На первом этапе собран анамнез, жалобы, проведено клинико-диагностическое обследование пациента, определена степень ожирения, артериальной гипертензии и риск формирования осложнений заболевания. Беспокоили жалобы на повышение артериального давления до 160/100 мм рт. ст., головные боли, эмоциональную лабильность. Из анамнеза

известно, что ребенок наблюдается эндокринологом по поводу ожирения 3 степени, высокорослости, кардиологом по поводу гипертонической болезни. В течение года получал препарат из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента - эналаприл в возрастной дозировке, без выраженного положительного эффекта. При поступлении рост 177 см (стандартное отклонение длины тела от значений, соответствующих данному полу и возрасту +3,69), масса тела 110 кг (стандартное отклонение индекса массы тела от значений, соответствующих данному полу и возрасту +3,73), артериальное давление 142/95 мм рт. ст. При обследовании в стационаре проведено суточное мониторирование артериального давления, заключение: Симпатикотонический вариант. По данным доплер-эхокардиографии - признаки гипертрофии миокарда левого желудочка. Диагноз: Гипертоническая болезнь 2, степень артериальной гипертензии 2, риск сердечно-сосудистых осложнений средний, с поражением органов мишеней: гипертрофия миокарда левого желудочка. Гипоталамо-гипофизарная дисрегуляция. Высокорослость. Ожирение 3 степени. На втором этапе проведено генетическое исследование. При определении методом полимеразной цепной реакции патологических аллелей генов, ассоциированных с развитием артериальной гипертензии, выявлены аллели AGTR1: 1166 A>C и AGTR2: 1675 C>A, что позволило на третьем этапе осуществления предлагаемого способа терапии обосновать назначение препарата из группы блокаторов рецепторов ангиотензина (валсартан 40 мг 2 раза в сутки). На фоне терапии получен положительный эффект – стабилизация показателей систолического и диастолического артериального давления в пределах 90-95 перцентиля.

Больная Д., 16 лет – находилась на госпитализации в эндокринологическом отделении Воронежской детской клинической больницы ВГМУ им. Н.Н. Бурденко с 20.04.2020 по 30.04.2020 г. На первом этапе собран анамнез, жалобы, проведено клинико-диагностическое обследование пациента, определена степень ожирения, артериальной гипертензии и риск формирования осложнений заболевания. Из анамнеза известно, что пациентка наблюдается кардиологом с 13 лет по поводу артериальной гипертензии, в течение полутора лет находилась на терапии

препаратом из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл) в возрастной дозировке. В течение последних 6 месяцев сохраняются жалобы на повышение артериального давления до 145/95 мм рт. ст., дневник артериального давления не ведет. Установлен диагноз: Ожирение 3 степени (стандартное отклонение индекса массы тела от значений, соответствующих данному полу и возрасту +3,27), осложненное. Реактивный панкреатит (по данным ультразвукового исследования). Синдром артериальной гипертензии. Расстройство вегетативной нервной системы с дизрегуляцией по смешанному типу на резидуально-органическом фоне.

На втором этапе проведено генетическое исследование. По данным исследования патологических аллелей генов, ассоциированных с артериальной гипертензией, выявлены варианты ADD1: 1378 G>T, NOS3: -786 T>C, NOS3: 894 G>T, что являлось обоснованием назначения на третьем этапе осуществления предлагаемого способа терапии препарата небиволол. На фоне терапии отмечена стабилизация артериального давления (менее 95 перцентиля). При повторной госпитализации в августе 2020 г. по данным суточного мониторинга артериального давления от 19.08.2020г. – вариант возрастной нормы.

Проведение немедикаментозной терапии и медикаментозного лечения ожирения, осложненного артериальной гипертензией, у детей без учета предлагаемого способа не всегда приводит к ожидаемому эффекту. Из 30 детей, получавших гипотензивную терапию, положительный эффект отмечен у 12 человек (40%), не было эффекта у 18 человек (60%). При назначении персонализированной терапии на основании исследования методом полимеразной цепной реакции патологических аллелей генов у всех пациентов отмечена стабилизация артериального давления.

Таким образом, предлагаемый способ терапии артериальной гипертензии у детей с ожирением на основании исследования патологических аллелей генов, ассоциированных с развитием артериальной гипертензии, эффективен.

Осуществление способа обеспечивает стабилизацию артериального давления и предотвращение поражения органов-мишеней в результате антигипертензивной

терапии, подобранной с учетом фармакогенетического тестирования, замедляет прогрессирование заболевания и формирование осложнений, уменьшает частоту госпитализаций и повышает качество жизни пациентов.

Преимущества предлагаемого способа заключаются в том, что:

- при персонализированном назначении антигипертензивной терапии обеспечивается стабилизация артериального давления, что в дальнейшем замедлит прогрессирование заболевания и формирование осложнений, уменьшит возникновение неотложных состояний, представляющих угрозу для жизни, связанных с артериальной гипертензией, сократит частоту госпитализаций, связанных с заболеванием, повысит качество жизни детей;

- проведение терапии по данным генетического обследования позволит при первичном назначении подобрать пациенту эффективный препарат и уменьшить риск возникновения побочных эффектов фармакотерапии;

- назначение препарата на основании данных выявления патологических аллелей генов, ассоциированных с развитием артериальной гипертензии, более эффективно по сравнению с назначением лечения на основании существующих клинических рекомендаций.

Резюме: у детей с ожирением раньше развивалась АГ по сравнению с детьми с АГ без ожирения, чаще наблюдался неблагоприятный профиль течения АГ по данным СМАД (высокое среднее систолическое АД днем, стойкое повышение систолического АД ночью), они чаще нуждались в назначении антигипертензивных препаратов. Полученные данные свидетельствуют о том, что ожирение является фактором риска развития и прогрессирования АГ. Следовательно, детей с ожирением следует рассматривать как группу риска по артериальной гипертензии, необходимо своевременно обследовать и выявлять данное заболевание для его коррекции и предотвращения поражения органов-мишеней у пациентов в дальнейшем.

5.4. Повреждение почек

Мочевые маркеры у детей контрольной группы

С учетом неоднозначных показателей мочевых маркеров у здоровых детей, согласно данным зарубежной литературы, нами было решено исследовать их в группе контроля. Контрольную группу составили 50 детей в возрасте от 3 до 17 лет, средний возраст, согласно медиане, составил 10,0 лет. Мальчиков и девочек было поровну, так же, как и жителей города Воронежа и районов области. У детей контрольной группы не было зафиксировано инфекционной и какой-либо другой патологии, кроме аденоидов вне обострения. Все были обследованы, включая анализы крови, мочи, УЗИ почек (таблица 5.11).

Таблица 5.11 - Клинико-лабораторные показатели у детей контрольной группы

Показатели	Единицы изменения	Me [Q1; Q3]
1	2	3
Глюкоза крови	ммоль/л	4,94 [4,58; 5,20]
АЛАТ	Ед/л	16,00 [12,60; 22,00]
АСАТ	Ед/л	26,00 [19,40; 31,00]
Мочевина сыв. крови	ммоль/л	5,32 [3,93; 5,78]
Креатинин сыв. крови	мг/дл	0,74 [0,45; 0,85]
СКФ по формуле Шварца	мл/мин/1,73м ²	119,97 [100,81; 145,28]
Общий белок сыв. крови	г/л	70,8 [68,00; 75,70]
Гемоглобин	г/л	136,00 [128,00; 141,00]
Лейкоциты	тыс/мкл	6,60 [5,00; 7,80]
СОЭ	мм/час	5,00 [3,00; 8,50]
Макс.уд.вес.мочи		1020,00 [1015,00; 1030,00]

Продолжение таблицы 5.11

1	2	3
РН мочи		6,00 [5,50; 6,50]
Белок мочи	г/л	0,00 [0,00; 0,00]
Эритроциты мочи	в п/зр	0,00 [0,00; 0,00w]
Лейкоциты мочи	в п/зр	1,00 [0,00; 1,00]

Примечание. В данной и последующих таблицах приведены значения в виде медианы - Me и интерквартильного размаха [25; 75]

Как видно из таблицы 5.11, основные значения клинического и биохимического анализов крови так же, как и значения анализа мочи, были в норме. Медиана СКФ и максимального удельного веса мочи соответствовали норме. Ни у одного ребенка не было выявлено изменений в моче в виде протеинурии, гематурии, лейкоцитурии.

В таблице 5.12 приведены значения изучаемых мочевых маркеров у детей контрольной группы.

Таблица 5.12 - Уровень NGAL, KIM-1, IL-18, β 2-mg мочи у детей контрольной группы

Показатели	Единицы изменения	Me [Q1; Q3]
NGAL	нг/мл	0,26 [0,04; 1,33]
NGAL/Креатинин мочи	нг/мг	0,17 [0,03; 0,79]
KIM-1	пг/мл	162,35 [95,18; 257,55]
KIM-1/Креатинин мочи	пг/мг	135,99 [60,03; 248,75]
IL-18	пг/мл	55,2 [42,23; 70,01]
IL-18/Креатинин мочи	пг/мг	44,86 [32,85; 60,57]
β 2-микроглобулин	мкг/мл	6,31 [2,38; 11,89]
β 2-микроглобулин/Креатинин мочи	мкг/мг	4,63 [1,75; 9,73]

Примечание. В таблице приведены значения в виде медианы- Ме и интерквартильного размаха [25; 75]

Концентрация всех мочевых маркеров приведена в двух значениях: в виде уровня маркера в 1 мл мочи и в виде отношения к мг креатинина мочи. Последнее значение является стандартизированным, а значит более точно указывает на количество изучаемых показателей в моче. Эти значения принято называть «нормированными» показателями. Как представлено в таблице 3, медианы количественных показателей исследуемых маркеров и нормированных значений близки, но все-таки несколько отличаются между собой. Все нормированные значения мочевых маркеров оказались несколько ниже, чем их количественная концентрация.

Резюме. Таким образом, нами установлены значения мочевых маркеров: NGAL, KIM-1, IL-18 и β 2-mg у детей контрольной группы – условно здоровые дети. Нормированные значения этих показателей (отношение их к креатинину мочи) оказались несколько ниже. Для двух из четырех показателей (NGAL и β 2-m) разброс нормированных значений был меньше, чем разброс показателей их концентрации в моче. В дальнейшем при сравнении нормативных значений мочевых маркеров с показателями пациентов с ожирением и СД1 мы не учитывали возраст и пол детей.

Мочевые маркеры повреждения почек у детей с ожирением

Проанализированы полученные в ходе исследования данные 34 детей с экзогенно-конституциональным ожирением. В группе детей с ожирением наблюдался 21 мальчик и 13 девочек, медиана возраста составила 11,00 [10,00; 14,00] лет. Все дети были жителями Воронежской области, 7 из них проживали в г. Воронеже, 27 – в районах области. Согласно статистическому сравнению, дети двух групп не различались по полу и возрасту (таблица 5.13).

Таблица 5.13 - Пол, возраст, Z-оценки длины и индекса массы тела (ИМТ) обследованных детей

Группы детей	Мальчики/девочки	Возраст	Z-оценки длины тела (HAZ)	Z-оценки ИМТ (BAZ)
Дети с ожирением n=34	21/13 61,76%/38,24%	11,00 [10,00; 14,00]	0,8 [-0,01; 1,66]	2,67 [2,31; 3,08]
Дети контрольной группы n =50	25/25 50,00%/50,00%	10,00 [6,00;15,00]	0,48 [-0,45; 0,94]	0,02 [-0,45; 0,82]
P	0,29**	0,13*	0,0007*	0,000000*

Примечание. Значения приведены в виде медианы и Me [25-75, 1-3 квартиль]. Для определения статистической значимости различий применялись: * U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test) ** критерий χ^2 Пирсона.

Как видно из таблицы 5.13, Z-оценки ИМТ у детей с ожирением превышали нормативные показатели и показатели детей контрольной группы. Ожирение первой степени выявлено у 12 больных (35,3%), второй степени - у 13 детей (38,2%), третьей степенью ожирения страдали 8 пациентов (23,5%), четвертая степень заболевания наблюдалась лишь у одного больного (2,9%), то есть большинство пациентов имели первую и вторую степени ожирения (25 из 34, 73,5%), SDS ИМТ $>2,0 < 3$.

Рост детей с ожирением соответствовал норме (Z = от -1 до +1), но статистически значимо был выше, чем у детей контрольной группы. Таким образом, обследованные дети двух групп статистически значимо не различались по полу и возрасту, хотя в группе детей с ожирением несколько преобладали

мальчики, а в контрольной группе мальчиков и девочек было поровну. Большинство детей с ожирением проживали в районах Воронежской области, в то время как половина детей контрольной группы были жителями города и половина – жителями районов области.

В таблице 5.14 приведены клинико-лабораторные параметры обследованных детей.

Таблица 5.14 - Сравнение некоторых клинико-лабораторных показателей у обследуемых детей

Показатели	Ед. измерения	Дети с ожирением (n=34)	Дети контрольной группы (n=50)	P
1	2	3	4	5
Систолическое АД	мм/рт/ст	63,00 [40,25; 74,25]	64,00 [58,50; 70,25]	0,62
Диастолическое АД	мм/рт/ст	65,00 [53,25; 75,00]	60,00 [53,75; 63,00]	0,62
Глюкоза крови	ммоль/л	4,95 [4,70; 5,31]	4,99 [4,60; 5,23]	0,36
АЛАТ	Ед/л	21,00 [15,32; 33,97]	16,00 [12,80; 22,00]	0,01
АСАТ	Ед/л	24,40 [19,63; 26,72]	26,70 [19,70; 31,00]	0,51
Мочевина сыворотки крови	ммоль/л	3,60 [2,75; 4,20]	5,13 [3,70; 5,70]	0,01
Креатинин сыворотки крови	мг/дл	0,75 [0,66; 0,87]	0,79 [0,64; 0,89]	0,38

Продолжение таблицы 5.14

1	2	3	4	5
Скорость клубочковой фильтрации (СКФ)	мл/мин/ 1,73м ²	122,85 [110,36; 137,31]	117,89 [99,91; 137,85]	0,67
Общий белок сыворотки крови	г/л	74,70 [70,95; 78,00]	70,80 [68,50; 75,35]	0,02
Гемоглобин	г/л	139,50 [130,75; 144,00]	136,00 [128,00; 140,00]	0,2
Лейкоциты крови	тыс/мкл	7,20 [6,22; 8,42]	6,60 [5,700 7,80]	0,07
СОЭ	мм/час	5,0 [3,0; 8,0]	5,0 [3,0; 8,0]	0,3
Макс. уд. вес мочи		1019,0 [1015,75; 1022,25]	1019,0 [1015,00; 1030,00]	0,06
рН мочи		5,0 [5,0; 5,0]	6,0 [5,5; 6,5]	0,02
Белок мочи	г/л	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,24
Эритроциты мочи	в п/зр	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,72
Лейкоциты мочи	в п/зр	1 [0; 1]	1 [0; 1]	0,57

Примечание. Значения приведены в виде медианы (Me и показателей 1 и 3 квартилей. Для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

Согласно данным, приведенным в табл. 5.14, дети двух обследуемых групп достоверно не различались по большинству лабораторных показателей крови и мочи, а также по уровню артериального давления, как систолического, так и диастолического. Отличия в биохимическом анализе крови обнаружены по уровню мочевины и белка сыворотки крови (у детей контрольной группы мочевина была выше, а белок ниже) и уровню АЛАТ, который был выше у детей с ожирением. Но все данные значения не превышали норму ни у одного ребенка.

Данные, полученные при исследовании маркеров повреждения почек (KIM-1, NGAL, IL-18, β 2-m) в моче у детей вышеуказанных двух групп представлены в таблице 5.15.

Таблица 5.15 - Маркеры повреждения почек: NGAL, KIM-1, IL-18, β 2-m мочи у обследованных детей

Показатели Группы детей	NGAL, ng/ml	KIM-1, pg/ml	IL-18, pg/ml	β 2-m, mkg /ml
Дети с ожирением (n=34)	2,79 [1,25; 9,11]	2476,50 [1720,50; 2794,0]	112,05 [96,70; 136,97]	7,39 [2,19; 14,21]
Дети контрольной группы (n=50)	0,26 [0,04; 1,73]	162,35 [95,18; 257,55]	55,20 [42,23; 70,01]	6,31 [2,38; 11,89]
P	K-S < 0,001 M-W = 0,000000	K-S < 0,001 M-W = 0,000000	K-S < 0,001 M-W = 0,000000	K-S > 0,05 M-W = 0,70

Примечания. Значения приведены в виде средних и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), медианы и Me , [25-75, 1-3 квартиль]. K-S: для определения статистической значимости различий применялся метод Колмогорова - Смирнова. M-W: для

определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

Как видно из табл.5.15, установлены статистически значимые различия в исследуемых показателях у детей с ожирением и контрольной группы. Эти различия касаются 3-х из 4-х мочевых маркеров, а именно: NGAL, KIM-1 и IL-18. В группе детей с ожирением данные мочевые маркеры имели достоверно более высокие значения по сравнению с контрольной группой. Только концентрация β 2-m в моче была близкой по значению в обеих группах детей.

Данные нормированных показателей мочевых маркеров у детей 2-х групп представлены в табл. 5.16.

Таблица 5.16 - Маркеры повреждения почек (нормированные показатели): NGAL/Cru, KIM-1/Cru, IL-18/Cru, β 2-m/Cru у обследованных детей

Показатели Группы детей	NGAL/Cru, ng/mg	KIM-1/Cru, pg/mg	IL-18/Cru, pg/mg	β 2-m/Cru, mkg/mg
Дети с ожирением (n=34)	1,27 [0,46; 9,57]	1441,08 [856,50; 2433,30]	79,0 [40,0; 120,0]	4,07 [1,54; 9,68]
Дети контрольной группы (n=50)	0,17 [0,03; 0,79]	135,99 [60,03; 248,75]	40,0 [30,0; 50,0]	4,63 [1,75; 9,73]
P	K-S < 0,001 M-W = 0,00001	K-S < 0,001 M-W = 000000	K-S < 0,005 M-W = 0,0002	K-S > 0,05 M-W = 0,76

Примечания. Значения приведены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [25-75, 1-3 квартиль].

K-S: для определения достоверности различий применялся метод Колмогорова - Смирнова. M-W: для определения достоверности различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

Результаты оказались практически такими же. Статистически значимые различия между двумя группами детей выявлены в отношении NGAL/Cru, ng/mg, KIM-1/Cru, pg/mg и IL-18/Cru, pg/mg. Разброс этих показателей оказался большим, чем у здоровых детей. Отношение β 2-m к креатинину мочи статистически значимо не различалось у детей с ожирением и без него, так же, как и разброс показателей, согласно Q1; Q3.

Резюме. Таким образом, при сравнении двух групп детей: с ожирением и без него, идентичных по возрасту, несколько различавшихся по полу, установлено, что концентрация в моче NGAL, KIM-1 и IL-18 (в том числе нормированные показатели) статистически значимо выше у детей с ожирением. Концентрация β 2-m в моче была близкой по значению в обеих группах детей. Так как ни у одного ребенка в группе с ожирением не было какой-либо патологии мочевой системы, были нормальные значения АД, отсутствовала протеинурия, можно указать на эти маркеры, как ранние для диагностики функциональных изменений в канальцах почек, связанного с ожирением.

Мочевые маркеры повреждения почек у детей с СД1

В исследование были включены 71 детей с СД1 в возрасте от 3 до 18 лет. Их данные были сравнены с данными 50 детей контрольной группы (здоровые). Возрастно-половой состав детей несколько отличался: средний медиана возраста в группе детей с СД1 составила 12,50 [4,00; 17,90]; то есть эти дети были на 2,5 года старше, чем в контрольной группе. Среди пациентов с СД1 преобладали мальчики -47 (66,0%), девочек было 24 (34,0%), в то время как в контрольной группе девочек и мальчиков было поровну. Все 71 больной обследуемой группы находились на лечении в БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» в

эндокринологическом отделении и получали интенсифицированную инсулинотерапию с помощью инсулиновых шприцов-ручек или методом непрерывной подкожной инфузии с применением инсулиновой помпы. Стаж заболевания колебался от впервые выявленного до 7 лет, Me=51 мес [19,5; 78,5]. Все пациенты с СД1 обследованы в стадию декомпенсации без кетоацидоза. У детей с СД1 нами были изучены мочевые маркеры повреждения почек в общей группе и с учетом стажа диабета. Мы выделили подгруппы в зависимости от стажа СД1. Первая подгруппа – стаж СД1 до 1 года – 8 детей, вторая подгруппа – стаж от 1 до 3-х лет – 10 детей, третья подгруппа – стаж заболевания больше 3-х до 5 лет – 12 пациентов, свыше 5 лет - 21 больной – четвертая подгруппа. Распределение детей с учетом стажа заболевания представлено на рис.5.5

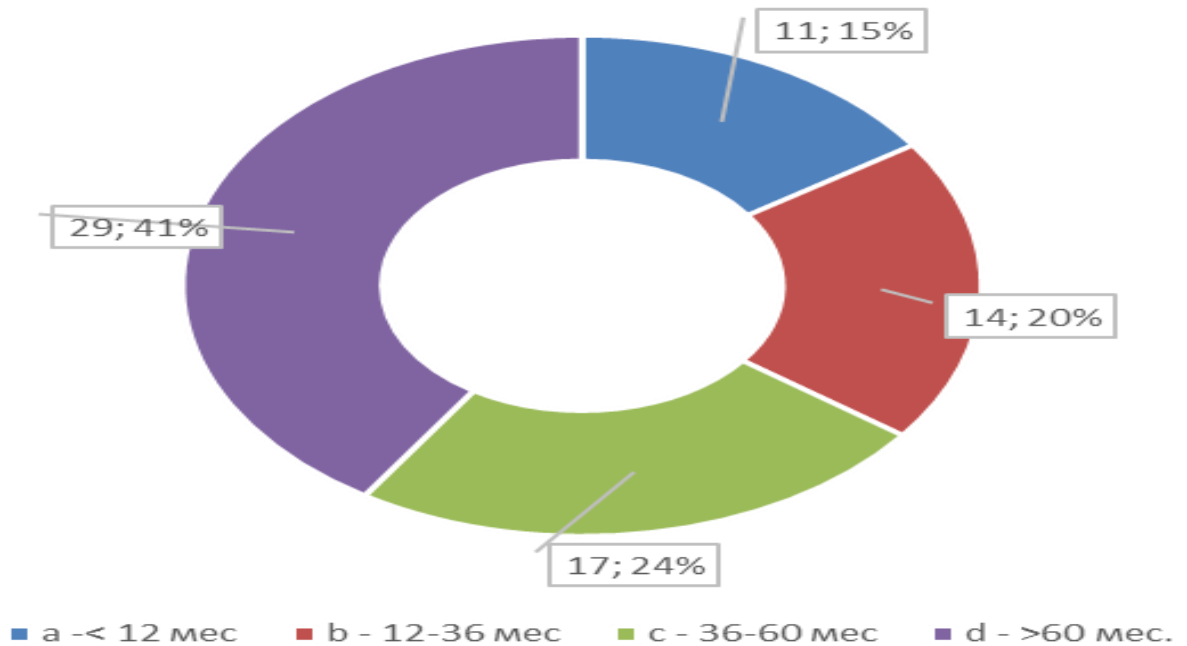


Рисунок 5.5 - Распределение обследованных детей с СД1 согласно стажу заболевания.

В таблице 5.17 приведены клинико-лабораторные параметры обследованных детей с СД1.

Таблица 5.17 - Клинико- лабораторные показатели у обследованных детей

Показатели/ед.измерения	Дети с СД1(n=71) Me [25; 75]	Здоровые дети (n =50) Me [25; 75]
1	2	3
возраст, лет	12,10 [9,36; 14,63]	10,00 [6,00; 15,00]
Мальчики	47 (66%)	25 (50%)
девочки	24 (34%)	25 (50%)
Стаж заболевания, мес.	51 [19,5; 78,5]	
гемоглобин, г/л	137,50 [132,75; 144,00]	136,00 [128,00; 141,00]
гематокрит,%	40,65 [38,97; 42,85]	
MCV, fl	85,20 [83,20; 87,20]	
MCH, fl	28,70 [28,00; 29,95]	
лейк., тыс/мкл	5,95 [5,27; 7,12]	6,60 [5,00; 7,80]
тромб., тыс/мкл	245,00 [214,50; 287,00]	
лимф.,%	38,75 [32,27; 44,30]	
нейтр.,%	46,25 [40,02; 54,50]	
мон.,%	9,00 [7,37; 10,25]	
эоз.,%	2,80 [1,90; 4,55]	
баз.,%	0,80 [0,60; 1,00]	
СОЭ, мм/ч	5,00 [3,00; 7,00]	5,00 [3,00; 8,50]
Общий белок, г/л	70,35 [66,68; 72,88]	70,8 [68,00; 75,70]
Мочевина, ммоль/л	4,50 [3,80; 5,30]	5,32 [3,93; 5,78]
Креатинин, мг%	0,69 [0,59; 0,81]	0,74 [0,45; 0,85]
СКФ по Шварцу k=0,413	89,81 [81,12; 99,42]	91,00 [75,11; 118,24]
АЛАТ, U/l	14,20 [11,63; 17,90]	16,00 [12,60; 22,00]
АСАТ, U/l	24,10 [19,90; 29,20]	26,00 [19,40; 31,00]
Общий.бил., мкмоль/л	12,40 [9,90; 16,70]	

Продолжение таблицы 5.17

1	2	3
Связ.бил., мкМоль/л	2,50 [2,00; 3,50]	
Своб.бил., мкМоль/л	10,00 [7,80; 13,20]	
Амилаза, U/l	54,80 [40,00; 72,40]	
Глюкоза, мМоль/л	9,17 [6,57; 12,71]	4,94 [4,58; 5,20]
Холестерин, мМоль/л	4,80 [4,10; 5,40]	
ТГ, umol/l	0,90 [0,70; 1,20]	
ЛПНП, мМоль/л	2,53 [2,08; 3,11]	
ЛПВП, мМоль/л	1,50 [1,31; 1,79]	
Коэф. атерогенности	2,20 [1,60; 2,70]	
Кальций, мМоль/л	2,46 [2,42; 2,50]	
Кальций ион., мМоль/л	1,09 [1,07; 1,12]	
Na, мМоль/л	140,00 [139,00; 142,00]	
K, мМоль/л	4,50 [4,35; 4,70]	
Cl, мМоль/л	103,00 [101,75; 104,00]	
P, ммоль/л	1,60 [1,50; 1,80]	
НbA1C, %	8,60 [7,60; 10,80]	
МАУ, мг/л	2,90 [0,85; 5,95]	
глюкозурия, ммоль/л	0,00 [0,00; 12,00]	

Примечание. Значения приведены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [25-75, 1-3 квартиль]. Для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

Согласно данным, приведенным в табл. 5.17, дети двух обследуемых групп достоверно не различались по большинству общих лабораторных показателей

крови. Естественно, что уровень глюкозы крови был значительно выше у пациентов с СД1 типа. Необходимо отметить, что все дети с СД1 были обследованы в период декомпенсации без кетоацидоза.

Данные, полученные при исследовании маркеров повреждения почек (KIM-1, NGAL, IL-18, β 2-m) в моче у детей вышеуказанных двух групп представлены в таблице 5.18.

Таблица 5.18 - Маркеры повреждения почек: NGAL, KIM-1, IL-18, β 2-m мочи у обследованных детей с СД1

Показатели Группы детей	NGAL, ng/ml	KIM-1, pg/ml	IL-18, pg/ml	β 2-m, mkg/ml
Дети с СД1 (n=71)	0,55 [0,15; 1,69]	474,22 [314,67; 785,18]	74,90 [53,27; 113,60]	3,06 [0,99; 7,21]
Здоровые дети (n =50)	0,26 [0,04; 1,73]	162,35 [95,18; 257,55]	55,20 [42,23; 70,01]	6,31 [2,38; 11,89]
P	0,03	0,000000	0,005	0,08

Примечания. Значения приведены медианы и интерквартильного размаха – Me, [25-75, 1-3 квартиль]. M-W: для определения статистической значимости различий применялся U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

Как видно из табл.5.18, значения трех из четырех исследованных маркеров в группе детей с СД1 имели статистически значимо более высокий уровень по сравнению с группой здоровых детей. Это касалось NGAL, KIM-1, IL-18.

При сравнении нормированных показателей данные были несколько другие (табл.5.19). Стандартизированные показатели мочевых маркеров при СД1 отличались от группы контроля только в отношении двух: KIM-1/Cru и IL-18/Cru. NGAL/Cru и β 2-mg/Cru у больных и здоровых детей не имели достоверных различий.

Таблица 5.19 - Маркеры повреждения почек (нормированные показатели):
 NGAL/Cru, KIM- 1/Cru, IL-18/Cru, β 2-m/Cru у обследованных детей

Показатели Группы детей	NGAL/Cru, ng/mg	KIM-1/Cru, pg/mg	IL-18/Cru, pg/mg	β 2-mg/Cru, mkg/mg
Дети с СД1 (n=71)	0,319 [0,123; 1,20]	351,665 [179,28; 566,43]	54,06 [39,76; 78,42]	2,38 [0,77; 4,82]
Здоровые дети (n =50)	0,17 [0,03; 0,79]	135,99 [60,03; 248,75]	40,0 [30,0; 50,0]	4,63 [1,75; 9,73]
P	0,08	0,000000	0,04	0,08

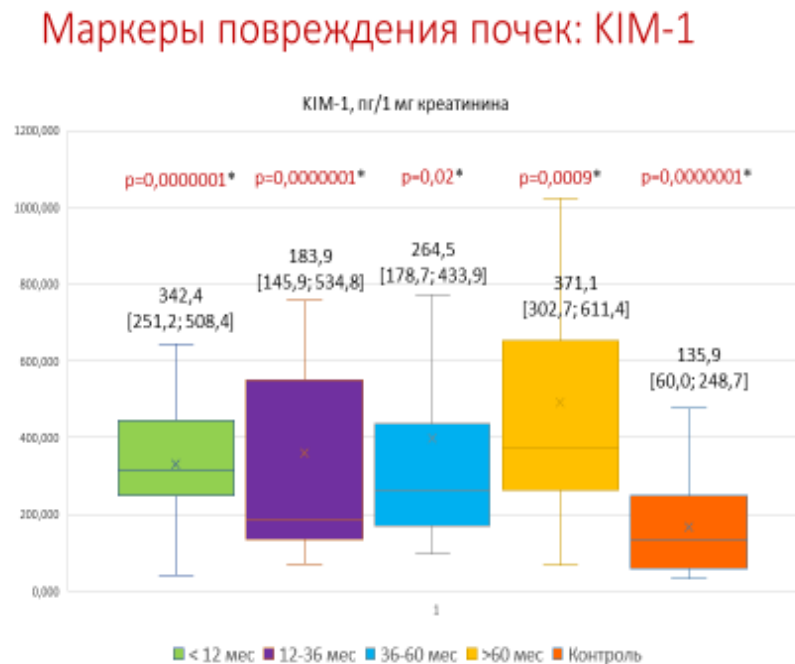
Примечания. Значения приведены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

Резюме. Таким образом, при сравнении группы детей с сахарным диабетом 1 типа и здоровых детей установлено, что концентрация в моче KIM-1 и IL-18, также как их нормированные значения статистически значимо выше. Разброс значений, согласно Q1; Q3, был большим у больных детей. Повышенный уровень этих маркеров повреждения почек у детей с СД1 при отсутствии клинических и лабораторных признаков поражения почек позволяет расценить их диагностическим признаком функциональных нарушений в канальцевой системе почек.

Сравнительная характеристика уровней мочевых маркеров у детей с различным стажем СД1

Как было указано выше, мы изучали мочевые маркеры у детей с различным стажем СД1. Для этого мы выделили подгруппы в зависимости от стажа СД1.

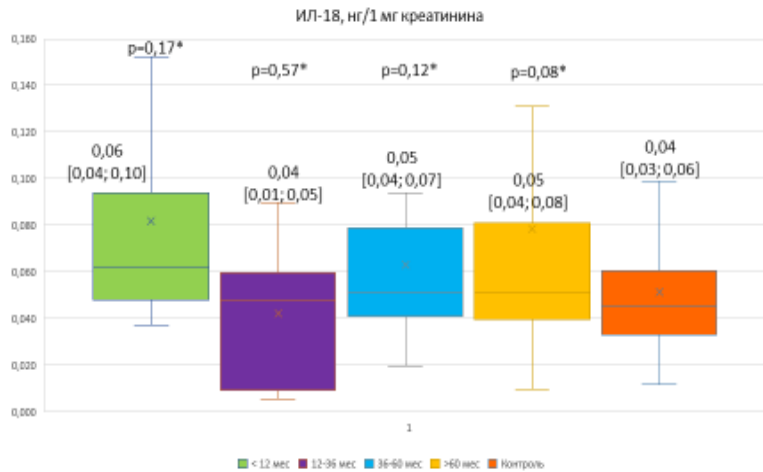
Первая подгруппа – стаж СД1 до 1 года – 8 детей, вторая подгруппа – стаж от 1 до 3-х лет – 10 детей, третья подгруппа – стаж заболевания больше 3-х до 5 лет- 12 пациентов, свыше 5 лет - 21 больной – четвертая подгруппа. На рис.5.6-5.9 представленные данные об уровнях изучаемых маркеров мочи при различном стаже СД1. Так как результаты уровня исследуемых маркеров и их нормированные показатели отличались при сравнительном анализе со здоровыми детьми, мы решили для данного раздела использовать только стандартизированные показатели, то есть их отношение к 1мг креатинина мочи. Рисунок 2 показывает, что нормированные значение КИМ-1 в моче при любом стаже диабета были значимо выше, чем в группе контроля. На рисунке 5.7 изображены нормированные показатели такого маркера, как IL-18 в моче при различном стаже СД1. Результаты были следующие: при различном стаже СД у детей нормированные значения IL-18 были недостоверно, но выше показателя контрольной группы.



*Для выявления статистически значимых различий использовался U критерий Манна – Уитни

Рисунок 5.6 - Нормированные значения КИМ-1 у детей с разным стажем СД1.

Маркеры повреждения почек: IL-18



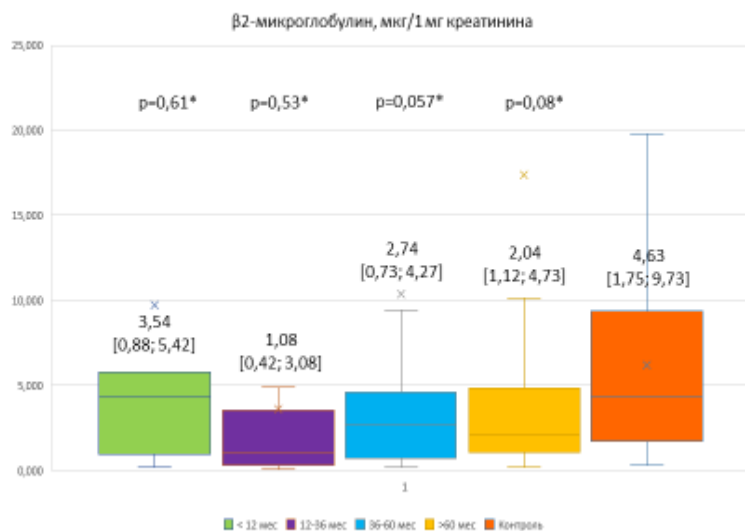
*Для выявления статистически значимых различий использовался U критерий Манна – Уитни

25

Рисунок 5.7 - Нормированные значения ИЛ-18 у детей с разным стажем СД1.

Такой маркер как $\beta 2$ -м/Сгу у детей с различным стажем СД1 не превышал показателя контрольной группы и даже был ниже его.

Маркеры повреждения почек: $\beta 2$ -микроглобулин

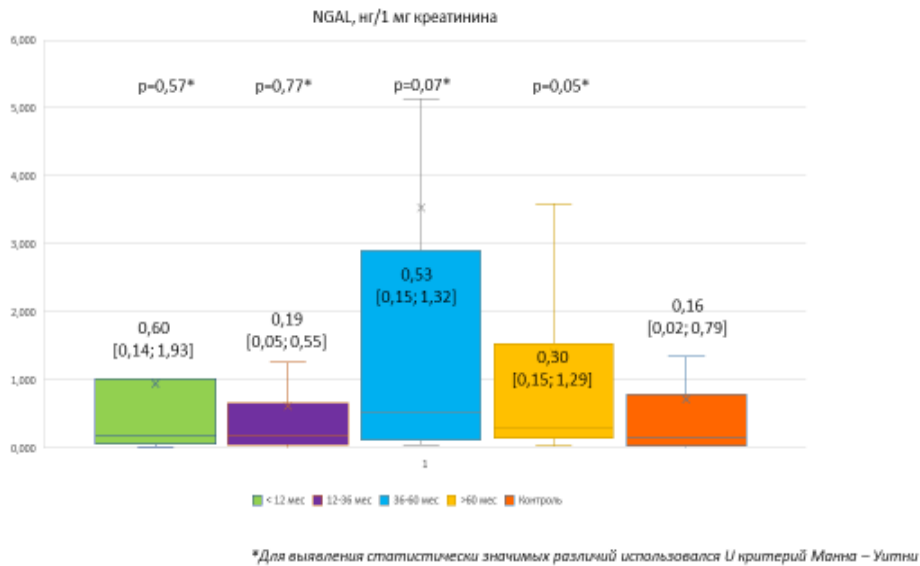


*Для выявления статистически значимых различий использовался U критерий Манна – Уитни

25

Рисунок 5.8 - Нормированные значения $\beta 2$ -м у детей с разным стажем СД1.

Маркеры повреждения почек: NGAL



24

Рисунок 5.9 - Нормированные значения NGAL у детей с разным стажем СД1.

Интересная тенденция нормированного значения NGAL выявлена у детей с разным стажем СД1. Данный показатель в моче увеличивался после 3-го года стажа СД1. При этом после 5-летнего стажа заболевания он оказался достоверно выше показателя здоровых детей (рис.5.9).

Резюме. Таким образом, у детей с различным стажем СД1 типа исследуемые мочевые маркеры повреждения почек (нормированные показатели) изменялись неоднозначно. КИМ-1/Cr_u достоверно повышался, независимо от стажа болезни, даже у детей на первом году заболевания. IL-18/Cr_u повышался во все периоды СД недостоверно, по сравнению с детьми контрольной группы. β2-m/Cr_u у больных детей был даже несколько ниже показателя контрольной группы, а NGAL/Cr_u достоверно повышался только после пятилетнего стажа диабета.

ГЛАВА 6. ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

6.1. Прогнозирование риска развития ожирения у детей

Проблема детского ожирения оказывает не только краткосрочные, но и долгосрочные неблагоприятные последствия на физическое и психосоциальное развитие ребенка. Важным является выявление и профилактика ожирения на ранней стадии. Поэтому необходимость поиска эффективных методов прогнозирования риска развития и профилактики ожирения в более раннем возрасте является актуальной задачей.

На начальном этапе планирования исследования отбирались параметры, которые оказывают значимое влияние на степень риска развития ожирения у детей:

- стандартное отклонение индекса массы тела от нормы,
- пол,
- возраст,
- ожирение у родителей,
- отклонение содержания жировой ткани от нормы (%),
- вес при рождении (г),
- длительность грудного вскармливания (количество месяцев),
- калорийность питания (% отклонения от нормы).

Данные параметры использовались в качестве входных параметров для искусственной нейронной сети.

Сведения о наличии ожирения у одного или обоих родителей, массе тела при рождении и длительности грудного вскармливания (в месяцах) получали из данных анамнеза. Процент отклонения жировой ткани от нормы для ребенка соответствующего возраста и пола определяли по данным биоимпедансного анализа.

При расчете калорийности питания анализировали пищевые дневники, которые вели пациенты в течение трех дней, рассчитывали среднее количество

калорий, потребляемое пациентом в течение суток. Среднюю норму потребления калорий в сутки для ребенка соответствующего возраста и пола вычисляли по формулам ВОЗ. Определяли процент отклонения калорийности питания от нормы.

Используя балльную оценку факторов, присвоили от 0 до 4 баллов, где 0-риск отсутствует, 4-максимально высокий риск. Входные параметры кодировались и им присваивались числовые значения (табл. 6.1).

Таблица 6.1 - Входные параметры и их числовые значения

№	Параметр	Числовое значение	Баллы
1	Стандартное отклонение индекса массы тела	1-1,3	0
		1,4-1,6	1
		1,7-1,9	2
2	Пол: - мужской - женский	1	1
		2	0
3	Возраст*	7-10 лет	2
		11-13 лет	1
		старше 14 лет	0
4	Ожирение у родителей: - да, у одного - нет - да, у двух	1	1
		2	0
		3	2
5	Отклонения жировой ткани от нормы, %	50	1
		более 50	2
		более 100	3
		более 150	4
6	Вес при рождении, г	менее 3000	1
		более 4000	2
7	Длительность грудного вскармливания, количество месяцев	менее 12 и более	0
		менее 6	1

		0 (или смешанное)	2
8	Калорийность питания, %	Норма	0
		Дефицит:	
		- менее 50	1
		- более 50	2

*для кодирования параметра «Возраст» применяли формулу: возраст = (дата госпитализации - дата рождения)/365,25.

Функцией отклика (выходным параметром) являлась степень риска развития ожирения у детей в баллах по шкале от 1 до 10.

Выходной параметр принимал значения от 7 до 10 баллов, если риск развития ожирения у детей – высокий, 4-6 баллов – риск умеренный, до 4 баллов – минимальный. В таблице 6.2 приведена сравнительная характеристика критериев в зависимости от присвоенных баллов.

Таблица 6.2 - Сравнительная характеристика критериев

1 балл	10 баллов
<i>Один из следующих критериев:</i>	<i>Сумма всех следующих критериев:</i>
✓ SDS ИМТ 1,4-1,6	✓ SDS ИМТ 1,7 -1,9
✓ мужской пол	✓ мужской пол
✓ возраст 11-13 лет	✓ 7 лет и младше
✓ ожирение у одного родителя	✓ ожирение у обоих родителей
✓ процент отклонения жировой ткани от нормы по БИ менее 50%	✓ процент отклонения жировой ткани от нормы по БИ 150% и более
✓ вес при рождении 3000 г и менее	✓ вес при рождении 4000 г и более
✓ грудное вскармливание менее 6 месяцев	✓ отсутствие грудного вскармливания или смешанное
✓ процент отклонения калорийности питания от нормы менее 50%	✓ процент отклонения калорийности питания от нормы 50% и более

С целью прогнозирования степени риска развития ожирения у детей закодированные входные параметры были обработаны с использованием пакета прикладных программ StatisticaNeuralNetworks и получены нейросетевые модели. В качестве стратегии построения моделей была выбрана автоматизированная нейронная сеть со следующими настройками: тип сети – многослойный персептрон, минимальное и максимальное количество скрытых нейронов – 4 и 12, соответственно.

После обучения выбрана нейронная сеть MLP-8-7-1 с высокими коэффициентами детерминации 0,999999; 0,999407; 0,984930 для обучающей, тестовой и контрольной выборки. Такие коэффициенты свидетельствуют о высокой производительности обученной сети. Ошибка обучения составила 0,000006, был выбран алгоритм обучения второго порядка точности – BFGS. Функция активации скрытых и выходных нейронов - тождественная.

Адекватность обученной нейронной сети проверяли графическим методом. Для этого строили гистограмму остатков, т.е. разности введенных и полученных сетью значений степени риска развития ожирения у детей (рисунок 6.1).

Видно, что имеются выбросные элементы, т.е. отклонения некоторых введенных значений степени риска развития ожирения у детей от значений обученной сети. Это остатки составляют 1,5; 2,5; 3,5; 4,5; 6,5; 7,5. Основная масса сосредоточена в небольшом интервале остатков от 1,5 до 4,5.

При прогнозировании степени риска развития ожирения целесообразно учитывать граничные условия действия факторов. Для этого изучено попарное влияние параметров на степень риска развития ожирения. На рисунках 6.2-6.9 представлены поверхности отклика выходного параметра (степени риска развития ожирения) в зависимости от попарного влияния различных факторов.

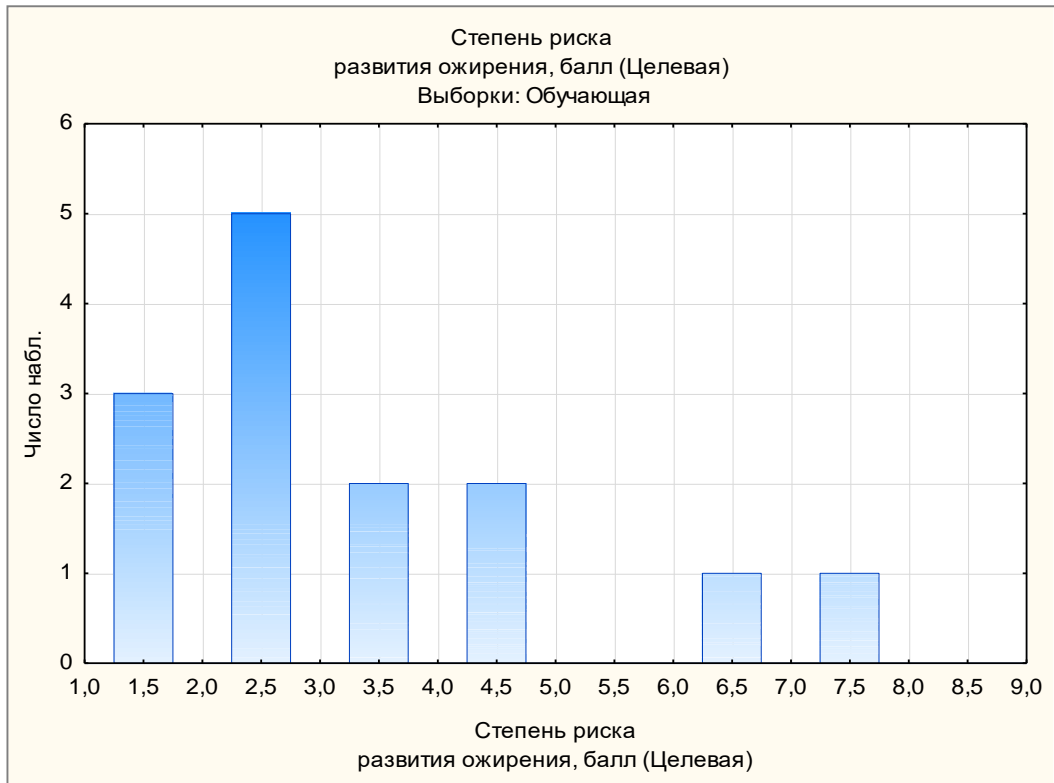


Рисунок 6.1 - Гистограмма зависимости остатков от числа наблюдений.

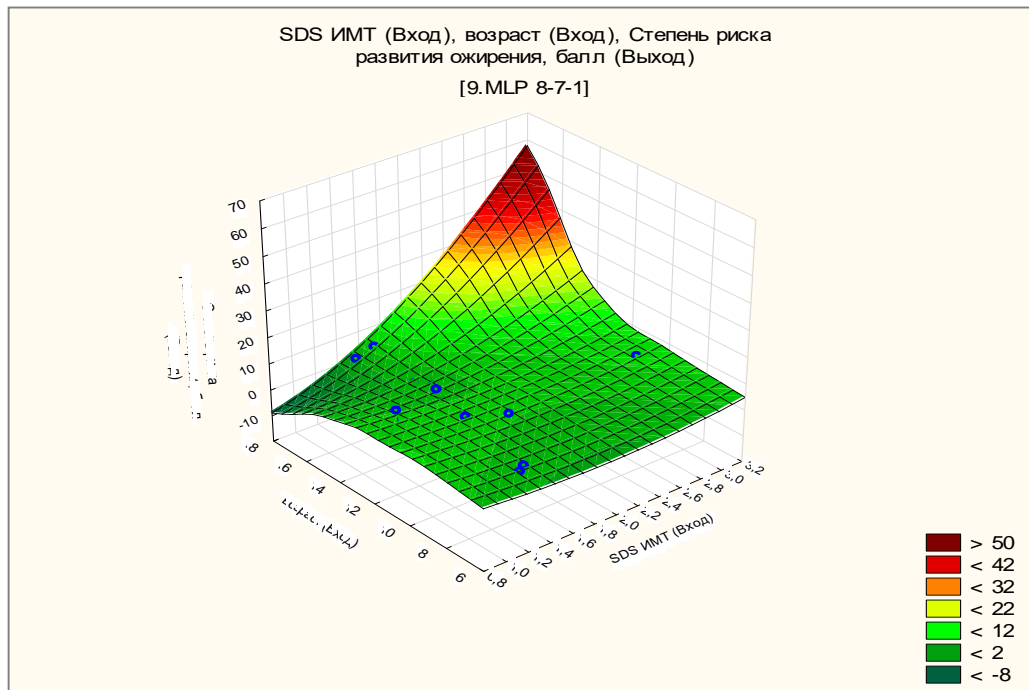


Рисунок 6.2 - Поверхность отклика степени риска развития ожирения от попарного влияния факторов: SDS ИМТ и возраст, лет

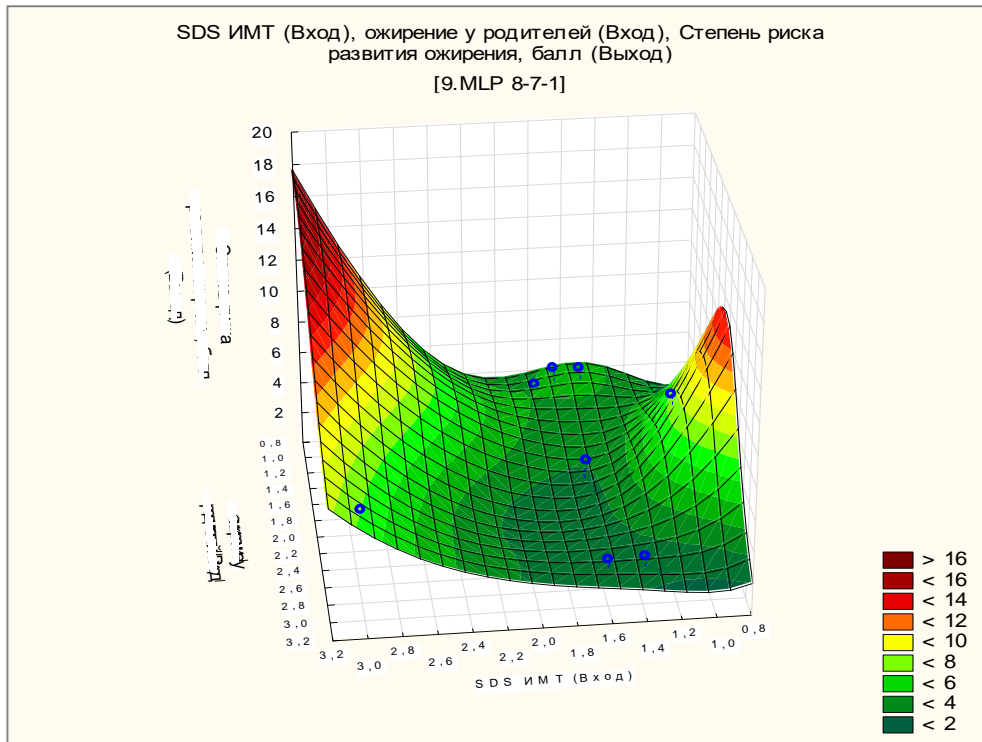


Рисунок 6.3 - Поверхность отклика степени риска развития ожирения от попарного влияния факторов: SDS ИМТ и ожирение у родителей;

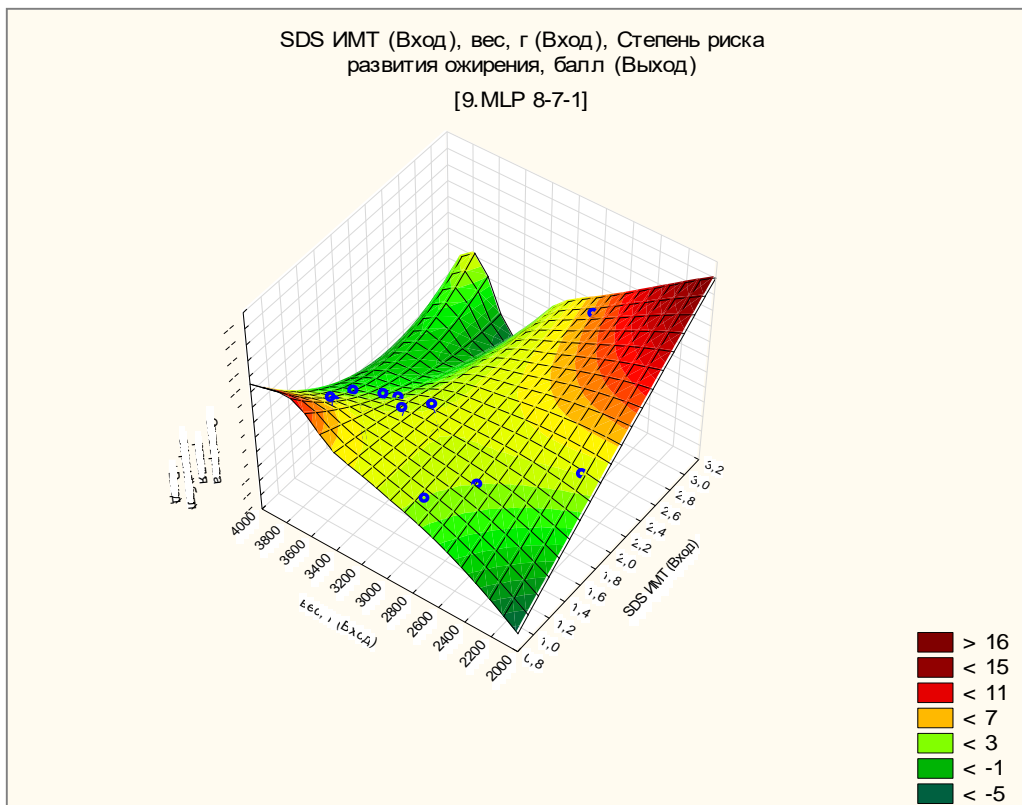


Рисунок 6.4 - Поверхность отклика степени риска развития ожирения от попарного влияния факторов: SDS ИМТ и вес при рождении, г.

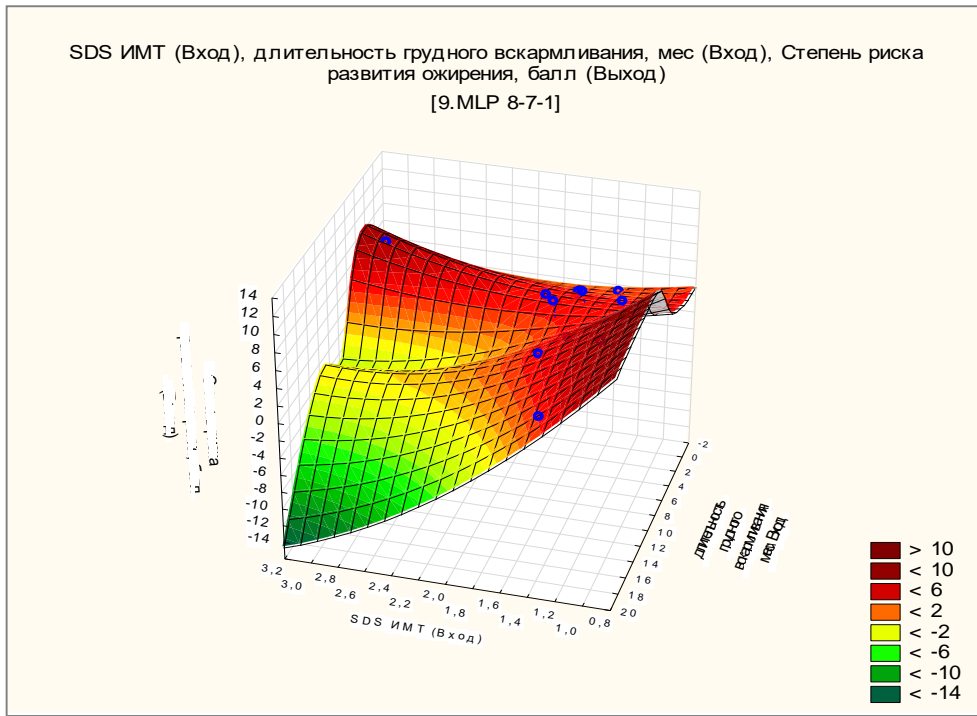


Рисунок 6.5 - Поверхность отклика степени риска развития ожирения от попарного влияния факторов: SDS ИМТ и длительность грудного вскармливания, мес.

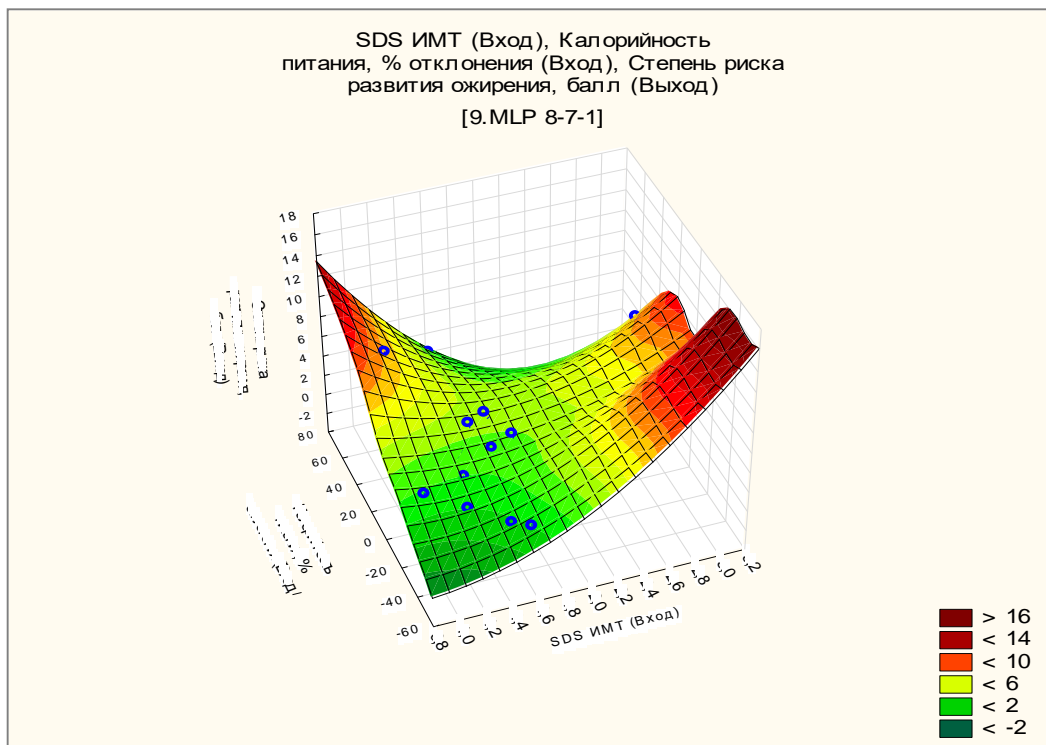


Рисунок 6.6 - Поверхность отклика степени риска развития ожирения от попарного влияния факторов: SDS ИМТ и % отклонения калорийности питания от нормы

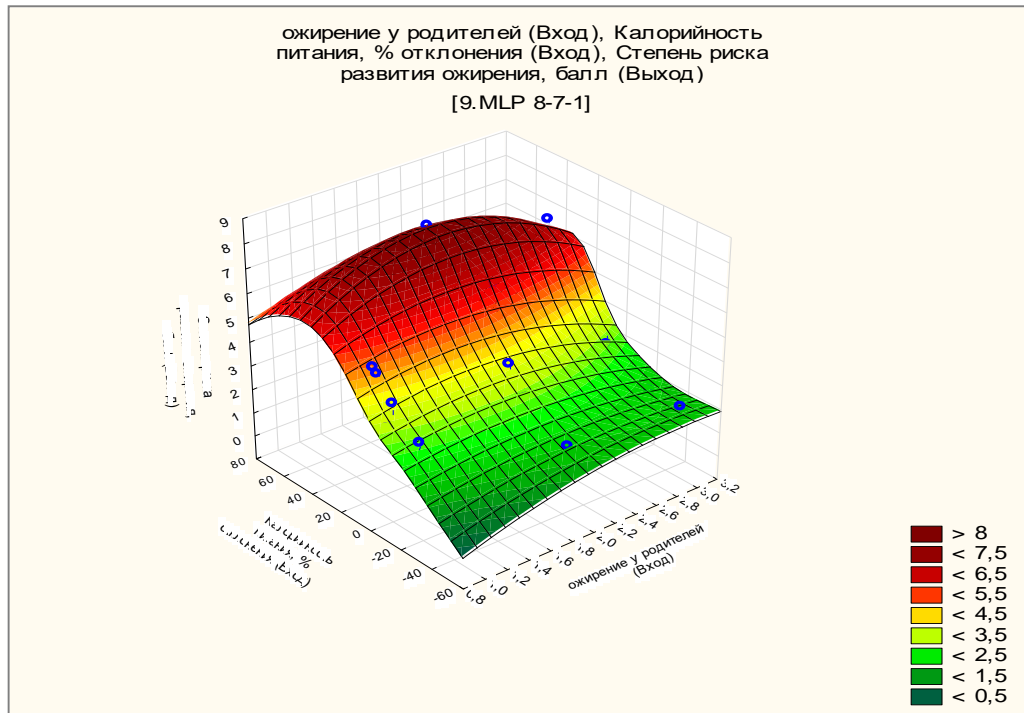


Рисунок 6.7 - Поверхность отклика степени риска развития ожирения от попарного влияния факторов: ожирение у родителей и % отклонения калорийности питания от нормы

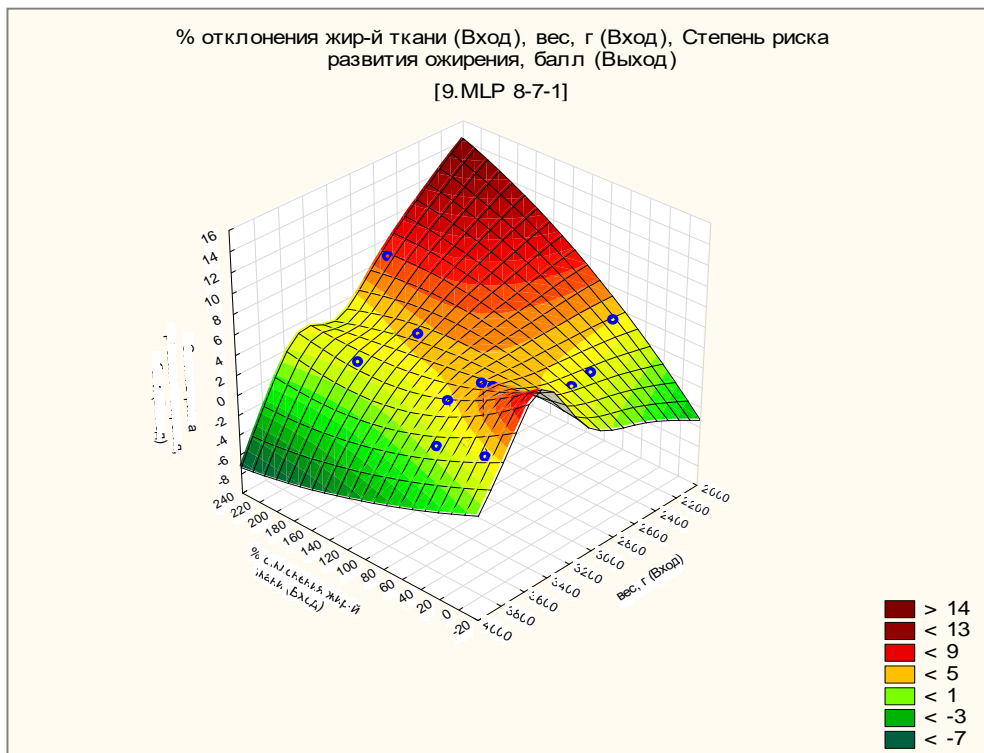


Рисунок 6.8 - Поверхность отклика степени риска развития ожирения от попарного влияния факторов: % отклонения жировой ткани от нормы и масса тела при рождении (вес, г)

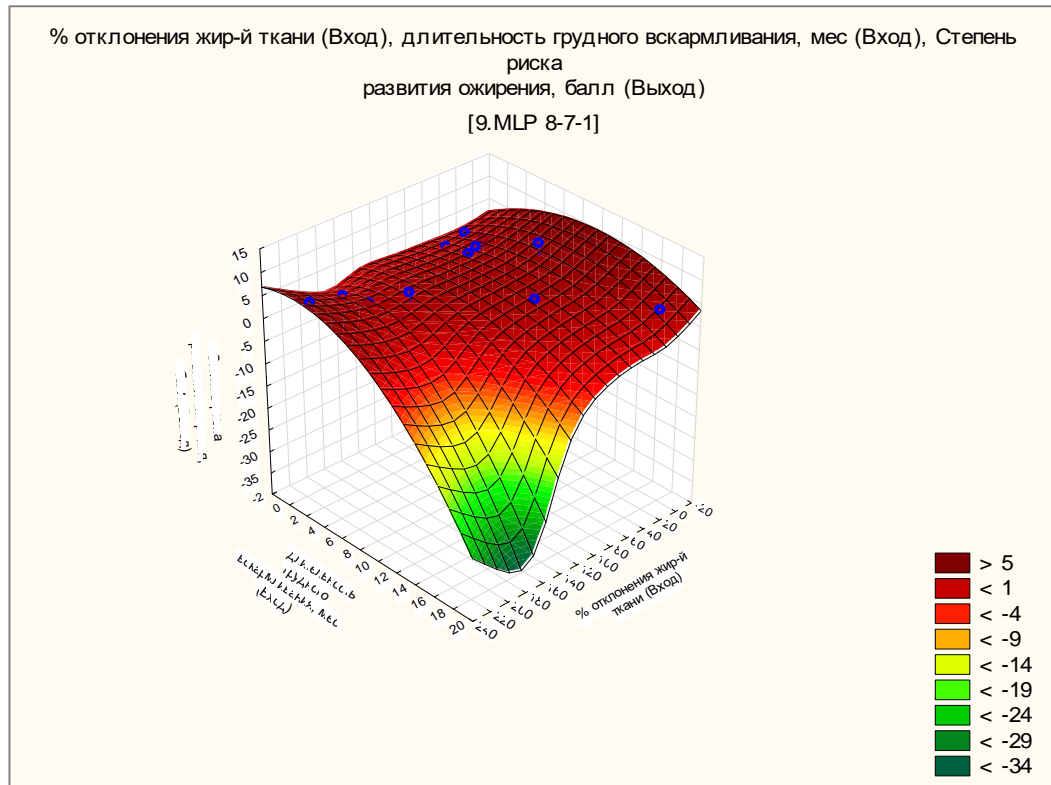


Рисунок 6.9 - Поверхность отклика степени риска развития ожирения от попарного влияния факторов: % отклонения жировой ткани от нормы и длительность грудного вскармливания, мес

Как видно из графиков, степень риска развития ожирения увеличивалась при возрастании стандартного отклонения индекса массы тела от нормы, возраста и наличия ожирения у обоих родителей (рисунки 6.2, 6.3).

Анализируя поверхность отклика на рисунке 6.4, наблюдали неравномерность попарного влияния - даже при минимальном весе при рождении, но с ИМТ более 2,6, степень риска развития ожирения составляла свыше 11 баллов. При калорийности питания более 50% и ИМТ менее 1,6, возрастала степень риска развития ожирения (рисунок. 6.6).

Грудное вскармливание защищает детей от развития ожирения. Даже при высоком ИМТ степень риска развития ожирения получала оценку не более 10 баллов (рис. 6.5), а при значительном проценте отклонения жировой ткани – не превышала 5 баллов (рис. 6.9).

По данным поверхности отклика на рисунке 6.7 установлено, что ожирение у родителей незначительно влияло на степень риска развития ожирения у детей, и при калорийности питания свыше 50% данный показатель не превышал значение в 8 баллов.

Имея массу тела при рождении менее 3000 г и отклонение жировой ткани от нормы свыше 120%, степень риска развития ожирения составляла не более 9 баллов (рисунок 6.8).

Анализировали тестовые данные (14 значений) (таблица 6.3), которые не использовали для обучения нейронной сети.

Таблица 6.3 - Тестовые значения

Входные параметры								Выходной параметр
Стандартное отклонение индекса массы тела от нормы	Пол	Возраст	Ожирение у родителей	% отклонения жировой ткани от нормы	Вес при рождении, г	Длительность грудного вскармливания, месяцев	Калорийность питания, % отклонения от	Степень риска развития ожирения по шкале от 1 до 10
+1,52	1	17,5	2	39,40	3600	6	-43,8	2
+1,10	1	16,5	2	7,16	2200	6	-22,7	5
+1,70	1	14,4	1	172,60	3450	3	0,4	3
+1,0	2	12,3	1	23,90	2800	1,5	-18,4	3
+1,60	2	13,2	3	179,10	3100	1	73,5	3
+1,39	1	7,4	3	3,18	3750	18	-0,8	3
+1,60	1	13,5	2	70,60	3500	11	-6,0	4
+1,27	2	13,7	3	168,00	3450	6	-29,0	2

+1,10	2	12,5	2	25,70	3580	7,5	46,7	8
+3,00	1	10,5	3	230,10	2750	2,5	38,0	7
+2,43	2	9,3	1	98,40	2800	6	59,4	7
+2,53	1	12,5	1	207,00	3700	6	28,3	7
+3,04	1	12,2	1	242,00	3200	3	70,2	3
+1,50	2	11,2	1	49,80	3300	3	6,6	5

После анализа запустили модель по новым введенным данным. Сгенерировали аналогичную выборку, загрузили сохраненную модель с идентификатором сети MLP 8-7-1, которая ранее была выбрана как лучшая. Небольшое значение среднеквадратичной ошибки свидетельствовало о хорошем качестве построенной модели на введенных новых данных (таблица 6.4).

Таблица 6.4 - Предсказанные значения. Нейросеть: MLP 8-7-1 (тестовая выборка)

Степень риска развития ожирения, балл	Степень риска развития ожирения, балл - Выход	Степень риска развития ожирения, балл - абс. ост.	Степень риска развития ожирения, балл - Квадраты ост.
<i>Целевая</i>	<i>1.MLP 8-7-1</i>	<i>1.MLP 8-7-1</i>	<i>1.MLP 8-7-1</i>
2,000000	1,999918	0,000082	0,00000
5,000000	4,395151	0,604849	0,36584
3,000000	2,995177	0,004823	0,00002
3,000000	3,000657	0,000657	0,00000
3,000000	3,002012	0,002012	0,00000
3,000000	3,002460	0,002460	0,00001
4,000000	3,996290	0,003710	0,00001
2,000000	2,002471	0,002471	0,00001
8,000000	7,980806	0,019194	0,00037
7,000000	7,001200	0,001200	0,00000

7,000000	6,891739	0,108261	0,01172
7,000000	6,761591	0,238409	0,05684
3,000000	2,956803	0,043197	0,00187
5,000000	5,000347	0,000347	0,00000

В таблице 6.4 в первом столбце представлены оценки степени риска развития ожирения, полученные в ходе обследования врачом - эндокринологом, во втором – «Степень риска развития ожирения, балл - Выход» – предсказанные нейронной сетью MLP 8-7-1 значения выходного параметра. При сравнении этих данных рассчитаны значения абсолютного отклонения, которые по всей выборке не превышали 0,604849 (третий столбец). Также получены значения относительного отклонения. Сумма квадратов остатков (остаточная сумма квадратов) минимальна и колебалась в диапазоне от 0 до 0,36584. Вероятность точного прогнозирования – 99,8%.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой точности прогнозирования степени развития ожирения у детей.

По сравнению с известными способами разработанная методика позволяет быстро, с высокой точностью и минимальными затратами прогнозировать риск развития ожирения у детей с применением искусственного интеллекта.

6.2. Оценка эффективности немедикаментозного лечения

Развитие ожирения требует проведения профилактических и лечебных мероприятий, направленных на предупреждение прогрессирования и обратное развитие данного заболевания. Основным компонентом терапии ожирения является немедикаментозное лечение, включающее мероприятия по изменению образа жизни – соблюдение низкокалорийной диеты и расширение физической активности. При ожирении 1 и 2 степени данный подход к лечению является основным, в случаях ожирения 3 степени и морбидного ожирения используется в сочетании с применением лекарственных препаратов и бариатрической хирургией.

Для оценки эффективности лечебных мероприятий, проводимых у ребенка с ожирением, важно уже на первом этапе лечения оценить прогноз эффективности немедикаментозной терапии, особенно в случаях ожирения 3 степени и выше для более раннего добавления других методов терапии. Данную задачу также можно решить с использованием методов искусственного интеллекта.

На этапе планирования исследования перед обучением ИНС были выбраны параметры, оказывающие значимое влияние на эффект немедикаментозного лечения.

В качестве входных сигналов для обучения ИНС выбраны:

- частота проведения стационарного лечения;
- наличие осложнений ожирения;
- соблюдение режима физической активности;
- соблюдение режима диетотерапии,
- предыдущая динамика массы тела.

Параметры входных сигналов кодировались с присваиванием числовых значений (таблица 6.5).

Таблица 6.5 - Входные сигналы и их числовые значения

№	Параметр	Числовое значение
1	Стационарное лечение: - не лечился; - один раз лечился; - лечился два и более раз	0 1 2
2	Осложнения от ожирения* : - нет; - одно заболевание; - два заболевания; - три заболевания;	0 1 2 3

	- четыре заболевания	4
3	Соблюдение режима физической активности: - да; - нет	0 1
4	Соблюдение режима по диете: - да; - нет	0 1
5	Предыдущая динамика массы тела: - уменьшилась; - без динамики; - увеличилась	0 1 2

* - учитывались следующие осложнения ожирения: АГ, нарушение углеводного обмена, нарушение липидного обмена, НАЖБП

Функцией отклика (выходным сигналом) являлся эффект немедикаментозного лечения, оцениваемый в баллах по шкале от 0 до 10:

- максимальное количество баллов, равное 10 – неудовлетворительный результат, эффективность немедикаментозной терапии равна 0;
- с отрицательным ответом на терапию – 5-9 баллов;
- с положительным ответом на терапию – 1-4 балла;
- минимальное количество баллов – 0 (хороший результат, эффективность немедикаментозной терапии максимальна).

С целью прогнозирования эффекта немедикаментозного лечения, закодированные входные параметры были обработаны с использованием пакета прикладных программ Statistica Neural Networks и получены нейросетевые модели. Выбрана автоматизированная нейронная сеть со следующими настройками: тип сети – многослойный персептрон, минимальное и максимальное количество скрытых нейронов – 4 и 12, соответственно.

После обучения выбрана нейронная сеть MLP-5-5-1 с высокими коэффициентами детерминации 0,925231; 0,981940; 0,936712 для обучающей, тестовой и контрольной выборок, что свидетельствует о высокой производительности сети. Ошибка обучения составила 0,105782, был выбран алгоритм обучения второго порядка точности – BFGS. Функция активации скрытых нейронов гиперболическая, а выходных - тождественная.

Адекватность обученной нейронной сети проверяли графическим методом. Для этого строили гистограмму остатков, т.е. разности введенных и полученных сетью значений эффекта немедикаментозного лечения (рисунок 6.10).

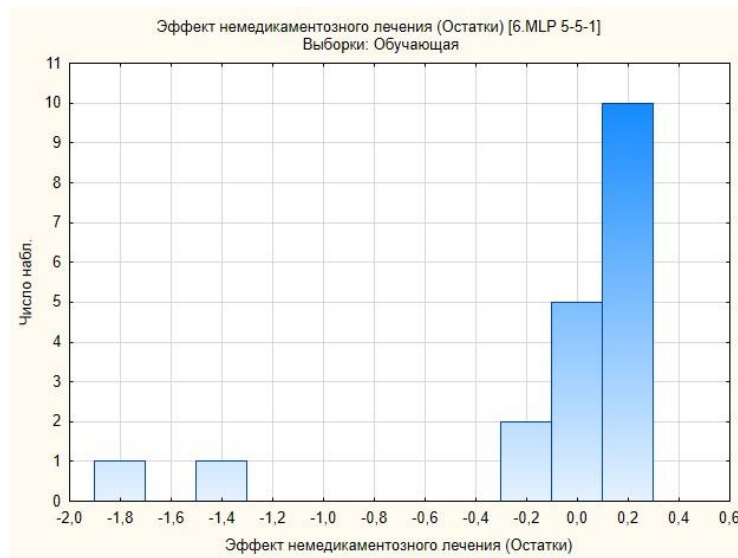


Рис. 6.10 - Гистограмма зависимости остатков от числа наблюдений

Из гистограммы видно, что имеются выбросные элементы, т.е. отклонения некоторых введенных значений эффекта немедикаментозного лечения от значений обученной сети. Это остатки, равные -1,8 и -1,4. Основная масса сосредоточена в интервале остатков от -0,2 до 0,2.

При лечении пациентов с целью прогнозирования эффекта немедикаментозного лечения, необходимо учитывать граничные условия действия факторов, поэтому было изучено попарное влияние их параметров.

На рисунках 6.11 и 6.12 приведены поверхности отклика выходного сигнала (эффекта немедикаментозного лечения) в зависимости от попарного влияния различных входных факторов.

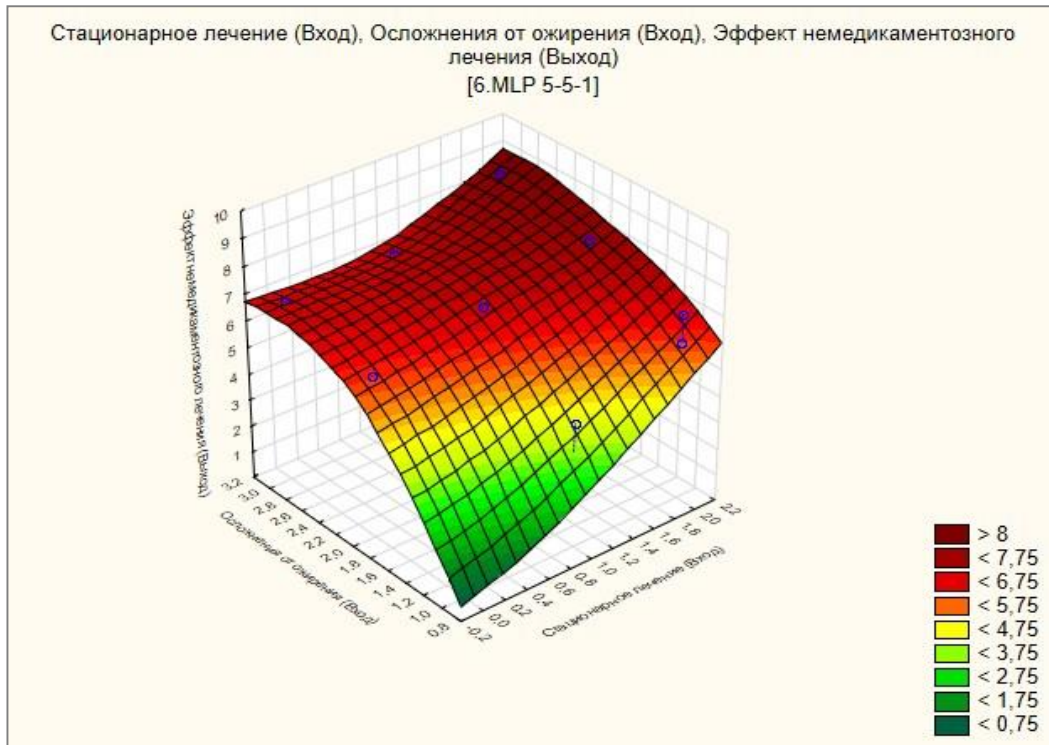


Рисунок 6.11 - Зависимость эффекта немедикаментозного лечения от проведения стационарного лечения и наличия осложнений ожирения

Анализируя поверхность отклика (рисунок 6.11), наблюдаем усиление эффекта влияния стационарного лечения и осложнения от ожирения. Положительного эффекта на немедикаментозную терапию, согласно графику 0,75-3,75 баллов, можно достичь при следующих значениях: осложнения от ожирения менее 1,6; стационарное лечения менее 1,8.

При исследовании влияния стационарного лечения и предыдущей динамики массы тела по поверхности отклика (рисунок 6.12) установлено, что во всем диапазоне значений параметра стационарного лечения и предыдущей динамики массы тела менее 0,8 баллов, можно достичь положительного отклика на немедикаментозную терапию (0,75-3,75 баллов). Увеличение параметра «предыдущая динамика массы тела» приводит к получению отрицательного эффекта немедикаментозного лечения.

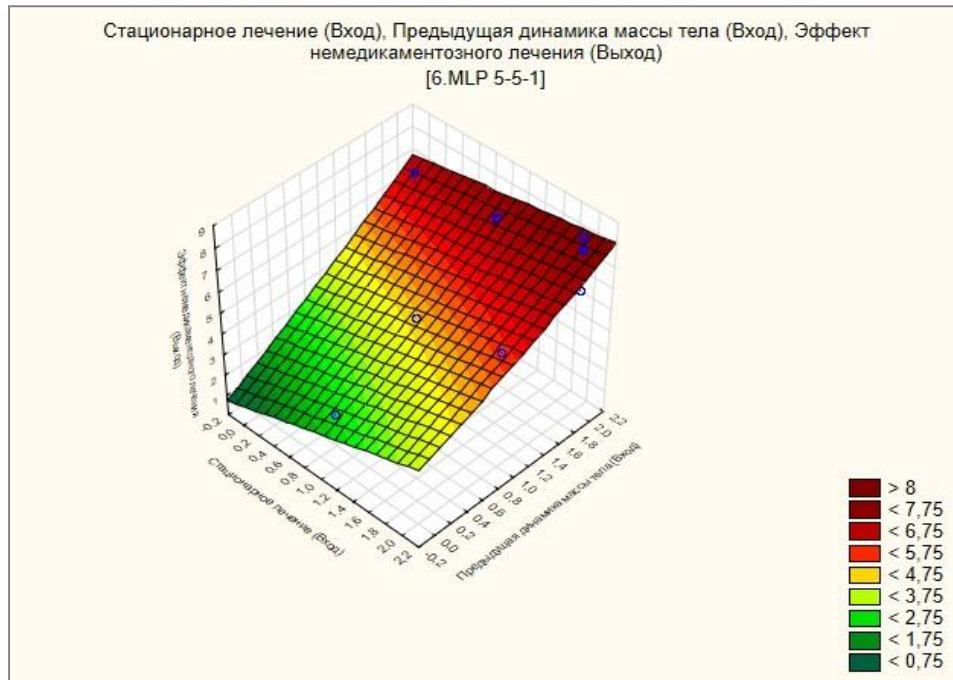


Рисунок 6.12 - Зависимость эффекта немедикаментозного лечения от проведения стационарного лечения и предыдущей динамики массы тела

Проведен анализ тестовых данных (15 значений), которые не применялись для обучения нейронной сети (таблица 6.6).

После анализа запускали модель по новым введенным данным. Сгенерировали аналогичную выборку, загрузили сохраненную модель с идентификатором сети MLP5-5-1, которая ранее была отобрана как лучшая.

Таблица 6.6 - Тестовые значения

Стационарное лечение	Осложнения ожирения	Соблюдение режима физической активности	Соблюдение диеты	Предыдущая динамика массы тела	Эффект немедикаментозного лечения
1	2	1	1	2	7
0	1	1	1	1	4
1	2	1	1	2	7
0	2	1	1	2	6

0	2	1	1	2	6
1	1	1	0	0	3
2	2	1	1	2	8
2	0	1	1	1	5
2	2	1	1	2	8
1	1	1	1	1	5
1	1	0	0	0	2
2	2	1	1	2	8
2	2	1	1	2	8
2	2	1	1	2	8
0	3	1	1	2	7

Небольшое значение среднеквадратичной ошибки (0,040980) свидетельствует о хорошем качестве построенной модели на введенных новых данных (таблица 6.7).

Таблица 6.7 - Предсказанные значения. Нейросеть: MLP5-5-1 (тестовая выборка)

Эффект немедикаментозно го лечения	Эффект немедикаментозно го лечения - Выход	Эффект немедикаментозно го лечения - Абс. Ост.	Эффект немедикаментозно го лечения - Квадраты Ост.
Целевая	6.MLP 5-5-1	6.MLP 5-5-1	6.MLP 5-5-1
7	6,915146660	0,084853340	0,007200089
4	3,804014917	0,195985083	0,038410153
7	6,915146660	0,084853340	0,007200089
6	6,060065275	0,060065275	0,003607837
6	6,060065275	0,060065275	0,003607837
3	2,662352433	0,337647567	0,114005880
8	7,754109656	0,245890344	0,060462061

5	4,686548663	0,313451337	0,098251741
8	7,754109656	0,245890344	0,060462061
5	4,691263609	0,308736391	0,095318159
2	1,719868380	0,280131620	0,078473725
8	7,754109656	0,245890344	0,060462061
8	7,754109656	0,245890344	0,060462061
8	7,754109656	0,245890344	0,060462061
7	6,788289257	0,211710743	0,044821439

В таблице 6.7 в первой колонке представлены данные, полученные в ходе оценки эффекта немедикаментозного лечения врачом-эндокринологом, в колонке 2 «Эффект немедикаментозного лечения - Выход» - предсказанные значение выходного сигнала. Эти значения выдает обученная нейронная сеть MLP5-5-1. При сравнении данных первой и второй колонок рассчитаны значения абсолютного отклонения, которая по всей выборке не превышает 0,337647567 (3 колонка). Также получены значения относительного отклонения. Сумма квадратов остатков (остаточная сумма квадратов) минимальна – колеблется в диапазоне от 0 до 0,11400588.

Обученная нейронная сеть может быть применена для оценки эффекта немедикаментозного лечения с высокой точностью.

6.3. Эффективность терапии ожирения у детей

Оценка эффективности терапии ожирения проведена у 441 пациента. Большинство детей – 390 человек (88,4%), преимущественно с 1 и 2 степенями ожирения получали немедикаментозную терапию ожирения – диетотерапию и дозированные физические нагрузки. Терапию пероральным сахароснижающим препаратом – метформином - получали 11 детей (2,5%), аналогом глюкагоноподобного пептида-1 – лираглутидом – 40 пациентов (9,1%).

Из всей группы детей 262 пациента (59,4%) снизили SDS ИМТ на 0,32 [0,13; 0,63]. У 162 из обследованных повторно детей (36,7%) отмечалась отрицательная динамика массы тела, SDS ИМТ увеличился на 0,24 [0,13; 0,35]. У 17 пациентов (3,9%) при повторной госпитализации SDS ИМТ не изменился.

В качестве критерия оценки эффективности лечения использовали критерий снижения SDS ИМТ на 0,25. Согласно Reinehr T. и соавт (2016) снижение SDS ИМТ на 0,25 или более значительно улучшило показатели артериального давления и липидного профиля у детей с ожирением [Reinehr T., 2016]. Поэтому достижение данного уровня снижения ИМТ является значимым показателем эффективности терапии ожирения и представлено в других исследованиях [Kjetså I, 2022; Shalitin S, 2022].

Среди детей, получавших немедикаментозную терапию, были пациенты с разной степенью ожирения. Характеристика эффективности немедикаментозного лечения детей в зависимости от степени ожирения представлена в таблице 6.8.

Таблица 6.8 – Эффективность немедикаментозного лечения детей в зависимости от степени ожирения, абс. (%)

Степени ожирения	Снизил SDS ИМТ			p***
	≥0,25*	<0,25*	Всего**	
1 степень (132 пациента)	78 (59,1)	54 (40,9)	66 (50,0)	<0,001
2 степень (126 пациента)	67 (53,2)	59 (46,8)	84 (66,7)	
3 степень (81 пациент)	49 (60,5)	32 (39,5)	75 (92,6)	
Морбидное ожирение (51 пациент)	36 (71,4)	15 (28,6)	21 (41,2)	
Всего (390 пациентов)	48 (58,5)	34 (41,5)	82 (63,1)	

* - указано % пациентов среди детей, снизивших SDS ИМТ

** - указан % от всех пациентов с данной степенью ожирения

*** - сравнение детей с разной степенью ожирения, снизивших SDS ИМТ, критерий χ^2

Среди детей с ожирением первой степени 50% пациентов (22 ребенка) снизили массу тела, но снизили более, чем на 0,25 SDS ИМТ только 29,5%. Половина пациентов с 1 степенью ожирения при повторной госпитализации увеличили значения SDS ИМТ, что говорит о прогрессировании ожирения. Большинство пациентов с ожирением второй степени – 28 детей (66,7%) снизили массу тела после немедикаментозного лечения. Но у 14 пациентов (33,3%) ожирение прогрессировало. Дети с ожирением третьей степени были больше мотивированы к мероприятиям по изменению образа жизни и в данной группе пациентов снизили массу тела 25 детей (92,6%), из них более, чем на 0,25 SDS ИМТ – 15 детей (55,6%). Но не все пациенты с ожирением госпитализировались повторно, и часть детей, не придерживающихся принципов немедикаментозной терапии, не обращалась для повторного обследования. Большинство пациентов из группы с морбидным ожирением увеличили SDS ИМТ – 10 детей (58,8%). Но среди детей, снизивших ИМТ, преобладали дети с более выраженным снижением ИМТ - более чем 0,25 SDS ИМТ.

Проанализировали эффективность немедикаментозного лечения детей в зависимости от возраста и пола – таблица 6.9.

Таблица 6.9 - Эффективность немедикаментозного лечения ожирения у детей разного возраста и пола, абс. (%)

Возраст	Снизили SDS ИМТ			p
	$\geq 0,25^*$	$< 0,25^*$	Всего**	
До 10 лет (24 пациента)	7 (58,3)	5 (41,7)	12 (50,0)	0,332***
10-14 лет (75 пациентов)	26 (52,0)	24 (48,0)	50 (66,7)	
15-17 лет (31 пациент)	15 (75,0)	5 (25,0)	20 (64,5)	
Мальчики (75 пациентов)	29 (58,0)	21 (42,0)	50 (66,7)	0,056

* - указано % пациентов среди детей, снизивших SDS ИМТ

** - указан % от всех пациентов данного возраста,

*** - сравнение детей разного возраста, снизивших SDS ИМТ, критерий χ^2

В группе детей до 10 лет снизили и увеличили массу тела одинаковое число пациентов. Среди детей до 14 и старше 15 лет большинство уменьшили значения SDS ИМТ, наиболее значительные отличия по снижению массы тела получены у подростков 15-17 лет – большинство пациентов, уменьшивших массу тела, снизили SDS ИМТ на 0,25 единиц и более - 15 детей (75,0% среди всех детей со снижением массы тела).

Проведено повторное анкетирование детей, получавших немедикаментозную терапию.

Большинство пациентов (87 детей, 66,9%) после выписки из стационара старались соблюдать диетические рекомендации. При повторной госпитализации через 6-11 месяцев пациенты были разделены на 3 группы. В первую группу вошли дети с уменьшением массы тела. Они добросовестно выполняли рекомендации. Наилучших результатов достигли пациенты, родители которых активно участвовали в лечении и придерживались рекомендаций вместе с детьми. Вторая группа включала детей с отсутствием изменений массы тела. Они старались соблюдать рекомендации в основных приемах пищи, но часто употребляли продукты быстрого приготовления и фастфуд (82,3%), могли самостоятельно выбирать продукты для перекусов (56,9% детей), что указывает на низкую заинтересованность родителей в питании ребенка. Среди пациентов данной группы занимались спортом 2 раза в неделю только половина детей. Третью группу составили дети с увеличением массы тела. В основном, это пациенты, пренебрегавшие рекомендациями по питанию и физической активности. Не занимались спортом 10,8% детей. Часть пациентов (17 детей) прибавили массу тела, несмотря на соблюдаемые рекомендации. В этой группе возможно применение медикаментозной терапии в комплексном лечении ожирения.

Медикаментозная терапия ожирения включала использование препарата лираглутид.

Лираглутид представляет собой аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), который является физиологическим регулятором аппетита и

потребления пищи [Романцова Т.И., 2018]. Имитируя действие ГПП-1, лираглутид замедляет переваривание пищи, регулирует ее продвижение в желудочно-кишечном тракте, положительно влияет на работу клеток поджелудочной железы, снижает в крови уровень глюкозы, способствует уменьшению количества жировой клетчатки и снижению массы тела [Романцова Т.И., 2018].

Критерии включения детей в группу пациентов для медикаментозной терапии лираглутидом:

- возраст от 12 до 18 лет,
- SDS ИМТ $\geq 2,0$, масса тела 60 кг и более.

Препарат лираглутид вводился подкожно один раз в сутки в любое время, независимо от приема пищи. Начальная доза составляла 0,6 мг в сутки. Дозу увеличивали до 3,0 мг в сутки, прибавляя по 0,6 мг с интервалами не менее одной недели для улучшения желудочно-кишечной переносимости. Среди всех пациентов 4 ребенка (10,0%) не смогли увеличить дозу лираглутида до максимальной дозы 3 мг из-за желудочно-кишечной непереносимости и получали 1,2 – 1,8 мг препарата в сутки. Пациенты получали терапию лираглутидом длительностью от 3 до 8 месяцев. Динамика уменьшения массы тела пациентов на фоне терапии лираглутидом представлена в таблице 6.10.

Таблица 6.10 - Динамика изменений SDS ИМТ на фоне терапии лираглутидом (Me, 25, 75 перцентили)

Показатель	До лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 8 месяцев
Масса тела	101 (92; 116,5)	94 (86,5; 112,5)	92 (81,5; 112,5)	75,8 (71,5; 85,2)
Уменьшение массы тела, кг	-	6 (4,5; 7,5)	9 (6,5; 12,0)	11,7 (10,0; 14,1)
%	-	6,5 (4,2; 7,6)	9,9 (5,0; 12,7)	13,6 (11,9; 15,3)
p	-	<0,001	<0,001	0,004
SDS ИМТ	3,44	3,24	2,81	2,61

	(3,06; 3,96)	(2,84; 3,65)	(2,5; 3,48)	(2,19; 2,88)
Уменьшение SDS ИМТ, абс.	-	0,26 (0,14; 0,35)	0,51 (0,35; 0,66)	0,81 (0,68; 0,89)
%	-	8,7 (3,6; 11,1)	16,0 (8,5; 19,9%)	23,7 (20,7; 27,7)
p	-	<0,001	<0,001	0,008

Получены достоверные различия в массе тела и SDS ИМТ у детей до применения лираглутида и на фоне терапии препаратом через 1, 4 и 8 месяцев. Не было пациентов, увеличивших массу тела на фоне применения препарата. Большинство пациентов - 38 детей (95%) снизили SDS ИМТ на 0,25 единиц и более, что достоверно отличается от динамики массы тела пациентов на немедикаментозной терапии ($p < 0,001$).

Установлена корреляционная связь между изменениями SDS ИМТ и другими показателями, выявленными при клинико-лабораторном обследовании пациентов (табл. 6.11).

Таблица 6.11 – Корреляционная связь динамики SDS ИМТ и лабораторных показателей

Показатели	r	p
Креатинин	-0,032	$\geq 0,05$
Мочевина	0,114	$\geq 0,05$
глюкоза	-0,200	$\geq 0,05$
Билирубин связанный	-0,326	<0,05
Билирубин свободный	-0,288	<0,05
ЛПНП	-0,005	$\geq 0,05$
ЛПВП	-0,167	$\geq 0,05$
холестерин	-0,156	$\geq 0,05$
Дефицит витамина Д (25(OH)D)	-0,373	<0,05
Индекс свободного лептина	0,657	<0,05

Установлены достоверные отрицательные корреляционные связи между уровнем свободного и связанного билирубина и SDS ИМТ, отрицательная корреляционная связь между дефицитом витамина Д у пациентов с динамикой снижения ИМТ. Снижение SDS ИМТ сопровождалось уменьшением дефицита и увеличением содержания витамина Д в организме.

Для установления дополнительных показателей эффективности терапии ожирения у детей выполнен анализ динамики адипокинов у детей с ожирением разной степени выраженности, по сравнению с пациентами с нормальной массой тела.

Проведено исследование сыворотки и плазмы крови, взятой натощак у 40 детей до назначения лираглутида и через 3 месяца после применения стандартной схемы терапии лираглутидом. В диагностическую группу вошли: 21 мальчиков и 16 девочек в возрасте от 12 до 17 лет, из которых:

- 5 детей (13,5%) – на немедикаментозной терапии с отрицательной динамикой по SDS ИМТ,
- 12 детей (32,4%) – на немедикаментозной терапии с положительной динамикой по SDS ИМТ, похудевшие за счет модификации образа жизни,
- 20 детей (54,1%) – контрольная группа с нормальным диапазоном SDS ИМТ.

В рамках проведенной работы были подтверждены различия в базальной секреции эндогенных биорегуляторов пищевого поведения таких как: лептин, грелин, спексин, глюкагоноподобный пептид-1, гастроингибирующий полипептид (инкретин), глюкагон, глицентин, оксинтомодулин, интерлейкин-8, кальцитонин как у пациентов с ожирением до применения лираглутида и через 3 месяца после применения стандартной схемы терапии лираглутидом, так и у детей с нормальной массой тела.

Таблица 6.12 – Сравнительная характеристика уровня адипокинов у здоровых детей и пациентов с ожирением (Me, 25, 75 перцентили)

Показатель	Здоровые дети	Дети с ожирением	p
лептин	9,4 [6,37; 24,37]	49,5 [36,12; 74,025]	0,005
ГПП-1	1,126 [0,7; 2,366]	10,401 [4,471; 15,117]	0,013
глюкагон	0,02 [0,013; 0,02]	340,66 [132,52; 510,00]	0,011
обестатин	5,95 [4,56; 7,98]	7,27 [6,01; 18,80]	0,346
глицентин	109,72 [100,24; 136,06]	170,85 [97,24; 223,41]	0,378
оксинтомодулин	170,97 [159,68; 180,22]	164,57 [140,36; 171,30]	0,201
спексин	0,42 [0,41; 0,43]	0,57 [0,56; 0,59]	<0,05
интерлейкин-8	3,21 [2,59; 3,48]	9,04 [5,46; 19,41]	0,002
кальцитонин	3,27 [2,103; 13,98]	6,8 [1,17; 11,54]	0,927

У пациентов с ожирением по сравнению со здоровыми детьми достоверно выше уровни лептина, глюкагоноподобного пептида-1, глюкагона, спексина и интерлейкина-8. В отношении обестатина, глицентина, оксинтомодулина, кальцитонина достоверных отличий между двумя группами не получено.

В таблице 6.13 представлены значения исследуемых показателей до и после применения лираглутида.

Таблица 6.13 – Сравнительная характеристика уровня адипокинов до и после терапии лираглутидом (Me, 25, 75 перцентили)

Показатель	До лечения	Через 3 месяца	p*
лептин	49,5 [36,12; 74,025]	43,85 [24,6; 48,2]	0,062
грелин	3582,43 [2434,81; 6052,83]	2197,23 [1554,97; 5599,47]	0,155
ГПП-1	10,401 [4,471; 15,117]	3,921 [2,647; 8,990]	0,218
ГИП (инкретин)	0,54 [0,36; 0,66]	0,35 [0,33; 0,44]	0,727
глюкагон	340,66 [132,52; 510,00]	99,5 [17,26; 347,00]	0,448
обестатин	7,27 [6,01; 18,80]	15,80 [5,13; 34,50]	0,002

глицентин	170,85 [97,24; 223,41]	213,45 [94,72; 306,07]	0,946
оксинтомодулин	164,57 [140,36; 171,30]	143,72 [134,75; 171,97]	0,541
спексин	0,57 [0,56; 0,59]	0,58 [0,58; 0,59]	0,388
интерлейкин-8	9,04 [5,46; 19,41]	6,29 [2,89; 10,26]	0,035
кальцитонин	6,8 [1,17; 11,54]	5,6 [1,91; 8,22]	0,387

* - парный критерий Стьюдента

На фоне терапии лираглутидом у пациентов с ожирением достоверно снижался уровень интерлейкина-8 и повышалась концентрация обестатина в крови.

Исследование показало, что уровень лептина, грелина, глюкагоноподобного пептида-1, гастроингибирующего полипептида (инкретин), глюкагона, интерлейкина-8, кальцитонина достоверно выше у пациентов до назначения агониста рецепторов ГПП-1 лираглутида, чем у тех же пациентов после 3 мес терапии препаратом лираглутид в стандартной дозировке 3 мг. При этом уровень обестатина, глицентина и оксинтомодулина ниже у пациентов до назначения агониста рецепторов ГПП-1 лираглутида, чем у тех же пациентов после 3 мес терапии препаратом лираглутид в стандартной дозировке 3 мг.

У пациентов с отрицательной динамикой и без применения комплексной терапии лираглутидом наблюдается увеличение концентрации ГПП-1, лептина, глицентина, оксинтомодулина, интерлейкина-8 в сравнении с исходными данными. Количество обестатина в сыворотке крови у пациентов с отрицательной динамикой и без применения терапии лираглутидом снижен в сравнении с исходными значениями. Исходя из полученных данных, уровень обестатина выше у детей, принимающих лираглутид, по сравнению с результатами у группы пациентов, похудевших за счет модификации образа жизни и у группы детей с нормальной массой тела.

Результаты корреляционного анализа SDS ИМТ и уровней адипокинов представлены в таблице 6.14

Таблица 6.14 – Корреляционная связь динамики SDS ИМТ и уровня адипокинов

Показатели	r	p
лептин	0,558	<0,001
грелин	-0,020	0,955
ГПП-1	0,366	0,026
ГИП (инкретин)	-0,085	0,792
глюкагон	0,111	0,614
обестатин	-0,364	0,023
глицентин	0,226	0,166
оксинтомодулин	-0,007	0,964
спексин	-0,427	0,098
интерлейкин-8	0,035	0,872
кальцитонин	0,149	0,364

Получены достоверные корреляционные связи SDS ИМТ и концентрацией лептина, глюкагоноподобного пептида-1 и обестатина в крови.

Определены коэффициенты корреляции Спирмена между количеством адипокинов в сыворотке крови, биохимическими и другими показателями.

Таблица 6.15 – Коэффициенты корреляции адипокинов и лабораторных показателей

показатель	Пол (м/ж)	
	r	p
Грелин, пг/мл	- 0,89	<0,05
Мочевина, ммоль/л	- 0,76	<0,05
ЛПВП, ммоль/л	- 0,93	<0,05
показатель	Спексин	
	r	p
ТТГ, мМЕ/мл	-0,72	<0,05

показатель	ГПП1	
	г	р
Холестерин, ммоль/л	0,48	<0,05
Кальций общий, ммоль/л	0,87	<0,05
Глюкоза крови через 120мин при ОГТТ, ммоль/л	0,68	<0,05
показатель	Грелин	
	г	р
Мочевина, ммоль/л	0,76	<0,05
показатель	Лептин	
	г	р
ТТГ, мМЕ/мл	0,48	<0,05
Глицентин, пг/мл	0,38	<0,05
показатель	Обестатин	
	г	р
Индекс свободного лептина	0,99	<0,05
Глицентин, пг/мл	-0,98	<0,05
Кальцитонин, пг/мл	- 0,38	<0,05
показатель	Глюкагон	
	г	р
Инсулин натощак, мМЕ/л	0,53	<0,05
СТГ, мМЕ/л	0,98	<0,05
показатель	Глицентин	
	г	р
Растворимые рецепторы лептина	0,99	<0,05

показатель	Оксинтомодулин	
	г	р
ТТГ, мМЕ/мл	- 0,43	<0,05
Кальций общий, ммоль/л	- 0,72	<0,05
показатель	Интерлейкин 8	
	г	р
Т4 свободный, нг/дл	- 0,48	<0,05
Инсулин натощак, мМЕ/л	0,68	<0,05
показатель	Кальцитонин	
	г	р
Глицентин, пг/мл	0,41	<0,05

По результатам полученных данных можно сделать вывод о прямой корреляции между концентрацией лептина, грелина, глюкагоноподобного пептида-1, гастроингибирующего полипептида (инкретина), глюкагона и интерлейкина-8 и эффективностью комплексной терапии ожирения с использованием агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 лираглутида 3,0 мг.

Изначально высокий уровень ИЛ-8 в плазме крови у пациентов с ожирением (от 1 степени до морбидного), при назначении агониста рецепторов ГПП-1 лираглутида в стандартной дозировке 3 мг, снижается к нормальным значениям уже через 3 мес терапии.

Исходные уровни лептина, грелина, глюкагоноподобного пептида-1, обестатин, гастроингибирующего полипептида (инкретин), глюкагона, интерлейкина-8, глицентина, оксинтомодулина, а также исследование данных показателей в динамике, дает возможность уже через 3 месяца спрогнозировать вероятность эффективности комплексной терапии ожирения с использованием агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 лираглутида.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ожирение среди детей дошкольного и школьного возрастов, а также подростков, стало одной из самых серьезных проблем общественного здравоохранения в настоящее время. Данная проблема относится к числу наиболее социально значимых и распространенных заболеваний на Земле. В мире ожирением страдают около 312 млн чел., избыточным весом – 1,7 млрд чел. Значительную долю в этой цифре занимает детское ожирение. По данным ВОЗ на 2016 год около 41 миллиона детей до 5 лет имеют избыточную массу тела и ожирение [421]. Это системное заболевание не только является косметической проблемой и отягощает качество жизни ребенка, но и играет немалую роль в патогенезе таких тяжелых заболеваний, как сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, онкологические заболевания и т.д. Кроме того, ожирение может являться причиной развития опорно-двигательных нарушений, ночного апноэ, нарушения полового созревания и репродуктивной функции. Установлено, что на лечение ожирения и ассоциированных с ним патологий приходится около 70% общих затрат на здравоохранение [62]. Также следует помнить о психологических проблемах, развивающихся у детей с избыточным весом вследствие критики со стороны своих сверстников.

Проблема детского ожирения оказывает не только краткосрочные, но и долгосрочные неблагоприятные последствия на физическое и психосоциальное развитие ребенка [195].

Сопутствующий избыточный вес вызывает широкий спектр серьезных осложнений и повышает риск раннего развития множества заболеваний, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гинекологические заболевания, заболевания печени и поражение опорно-двигательного аппарата [11; 98; 14; 57]. Ожирение является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и поражений почек, может вызывать

или усугублять атопические заболевания, такие как астма, аллергия, атопический дерматит, снижать иммунный ответ на вакцины [206; 148].

На формирование ожирения влияют различные факторы, среди них выделяют немодифицируемые, такие как наследственность и социальный статус семьи, и потенциально модифицируемые – образ жизни, питание и пищевые привычки, физическая активность [99]. Критическими периодами для возникновения ожирения являются ранний детский и подростковый возраст. Одним из факторов риска развития ожирения, особенно в пубертатном периоде, является мужской пол. В среднем по России избыточная масса тела и ожирение у мальчиков выявлены в 2,5%, у девочек в 1,6% [102]. Нутритивный статус родителей имеет важное значение. Известно, что у детей с избыточной массой тела часто матери страдают ожирением [282]. Ожирение у одного из родителей увеличивает риск ожирения у ребенка в 2-3 раза. Если ожирением страдают оба родителя, то риск возрастает до 15 раз [282].

Выявлена взаимосвязь между наличием ожирения и массой тела при рождении [151; 140; 397]. При преждевременных родах вдвое повышается риск развития ожирения [413]. Длительность грудного вскармливания в питании детей первого года жизни является важным критерием с точки зрения пищевого программирования ожирения [164]. Естественное вскармливание снижает риск развития избыточной массы тела во взрослом состоянии, в то время как искусственное предрасполагает к нему [164].

Численность детей с избыточным ИМТ неуклонно растет, а вместе с тем увеличивается и количество сопутствующих заболеваний – артериальной гипертензии, патологии ЖКТ, углеводного и липидного обмена. Изучение, раннее выявление факторов риска развития ожирения, позволит вовремя предупредить и остановить развитие заболевания, а также уменьшить масштабы распространения ожирения среди населения детского и подросткового возраста.

Согласно полученным данным, заболеваемость ожирением детей в возрасте до 14 лет, проживающих в Воронежской области на протяжении 10 лет, постоянно увеличивалась, что соответствует современным мировым и российским

тенденциям [85]. Во всем мире описывают увеличение ИМТ у мальчиков в среднем на $0,40 \text{ кг/м}^2$, $0,32 \text{ кг/м}^2$ у девочек за десятилетие. В Воронеже и области заболеваемость ожирением подростков 15-17 лет возросла с 2014 по 2019 год, в 2020-2021 годах наблюдалось снижение данного показателя. В целом в данной возрастной группе заболеваемость за 10 лет возросла с 576 на 100 тыс. детей до 605 на 100 тыс. детей. В России заболеваемость ожирением подростков 15-17 лет неуклонно увеличивается, от 733,4 на 100 тысяч детского населения в 2016г. до 762,9 на 100 тысяч в 2019 г. Заболеваемость детей с рождения до 14 лет возросла с 324 случаев на 100 тыс. детского населения до 558 случаев на 100 тыс. детей. Анализ заболеваемости ожирением показал более высокий уровень заболеваемости подростков по сравнению с детьми до 14 лет, что соответствует статистическим данным по Российской Федерации [85].

Среди жителей Воронежской области 0-14 лет распространенность ожирения была выше, чем у городских жителей ($p=0,0001$). Полученные данные совпадают с результатами исследования Ларионовой и соавт, проведенного в Удмуртской республике (7,3% и 6,1% соответственно) [60]. Некоторые исследователи связывают данное различие с низким уровнем доходов в сельской местности, что приводит к выбору менее качественных продуктов питания, а также в ряде случаев с меньшей доступностью медицинской помощи [65]. В то же время, исследование, включившее 13 700 детей 6–18 лет из 6 регионов России, показало более частую встречаемость ожирения среди жителей городов (8,5%), по сравнению с сельскими жителями (5,5%) [18]. Эти данные подтверждает и исследование 2016г, проведенное среди детей в г. Челябинске [91].

Среди дошкольников отмечена высокая частота встречаемости избыточной массы тела – от 18,5% до 23,3%, особенно у мальчиков. Среди школьников избыток массы тела встречался у 4,8% - 26,9%, ожирение – от 2,8 до 8,4%.

Избыточная масса тела чаще регистрировалась у мальчиков 4-6 лет и 15-17 лет. В возрасте 7-8 лет, 9-10 лет и 13-14 лет частота встречаемости избыточной массы тела у мальчиков и девочек практически не отличалась. Ожирение чаще отмечено у мальчиков практически всех возрастных групп, за исключением 15-17

лет. В исследовании Ларионовой и соавт. [60], описано, что наибольшая распространенность избыточной массы тела была отмечена в возрастной группе 1-3 лет, ожирения – в группе 7-12 лет. Также авторы заявляют о меньшей распространенности ожирения среди подростков 15-17 лет. Во всех возрастных группах мальчики чаще страдали ожирением. В крупном исследовании 2014г, где оценивалось физическое развитие детей 5,10 и 15 лет, наибольшая распространенность ожирения и избыточной массы тела выявлена у детей 10 лет, преобладали мальчики, наименьшая – в возрастной группе 15 лет [101, 49]. Сопоставимы с этим данные Ануфриевой и соавт. - согласно данным исследования, проведенного в Свердловской области, среди подростков ожирение у мальчиков встречалось чаще [5]. Исследование в рамках протокола COSI, проведенное в г. Москве среди детей 7 лет, выявило наличие избыточной массы тела у 27 % мальчиков и 22% девочек, а ожирение — у 10 % и 6 % детей соответственно. Аналогичные тенденции описывают в других странах, например, в Китае в 2011-2015 гг. 10,5% мальчиков и 7,1% девочек имели ожирение [344].

Артериальная гипертензия у детей с ожирением имеет более раннее начало и неблагоприятный профиль по данным СМАД (более частое выявление стабильной АГ). Для детей с ожирением характерна наследственная отягощенность по гипертонии, что может быть обусловлено генетической предрасположенностью. При проведении генетического исследования у отдельных пациентов наиболее часто выявлялись патологические аллели AGT: 704 T>C, CYP11B2: -344 C> T, NOS3: -786 T>C.. У детей с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией увеличивается риск развития ишемической болезни сердца уже в молодом возрасте [12; 51].

Среди детей с ожирением в нашем исследовании достоверно чаще выявлялась стабильная артериальная гипертензия по данным СМАД, что соответствует данным других публикаций. Стойкая систолическая гипертензия днем у 56% детей с ожирением против 39,5% среди детей с нормальной массой тела и 26,3% детей с избытком массы, ночью – 44% детей с ожирением, 28,9% детей с нормальной массой, показатели диастолического АД днем были достоверно выше

в группе детей с ожирением, ночью достоверных различий между группами не получено. Высокий уровень АД в течение суток указывал на избыточную активацию симпатической нервной системы.

Одним из наиболее часто встречающихся осложнений ожирения является неалкогольная жировая болезнь печени. Для диагностики НАЖБП определяют концентрацию аланинаминотрансфераза (ALT). Это недорогой, общедоступный и неинвазивный метод диагностики. Уровень ALT, превышающий верхнюю границу нормы, у детей с признаками НАЖБП по данным УЗ исследования при исключении других факторов поражения паренхимы (вирусные, метаболические и др.) определяется как проявление стеатогепатита [165]. Распространённость СГ, по данным литературы, выше у детей с ALT ≥ 80 Ед/л по сравнению с детьми с ALT < 80 Ед/л (41% по сравнению с 21% соответственно) [309].

Медиана возраста, в исследуемых группах соответствовала подростковому периоду. Механизм данного явления можно объяснить влиянием половых гормонов и появлением пубертатной инсулинорезистентности. Во время полового развития чувствительность к инсулину снижается на 25-30%, но при этом его секреция становится больше относительно детей допубертатного возраста. Сформировавшаяся гиперинсулинемия снижает уровень протеолиза и окисления белков. Данные механизмы формируют наименее энергозатратный путь для роста детей в период полового созревания [115]. Так же на увеличение НАЖБП среди подростков влияют потребление переработанных продуктов, сладких напитков, малоподвижный образ жизни [150]. Половое соотношение в обеих группах (преобладание мальчиков над девочками), перекликается с мировыми тенденциями [389]. По последним данным эстрогены потенциально могут защищать печень от накопления триглицеридов, а андрогены усугубляют течение СГ [219]. В тоже время существует теория, что дети с СГ имеют более высокие значения SDS ИМТ, чем дети со стеатозом [352; 187]. В нашем исследовании эта гипотеза не подтвердилась.

Анализируя патогенез НАЖБП, стоит выделить несколько, по нашему мнению, важных факторов ее формирования. Первым стоит сказать об

инсулинорезистентности. При избыточном поступлении высококалорийной пищи в кровяное русло, а затем в ткани, поступает избыточное количество свободных жирных кислот (СЖК) из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Их избыток превращается в триглицериды (TRIG), которые при наличии генетической предрасположенности накапливаются в жировой ткани. Жировая ткань, в свою очередь, секретирует адипокины и воспалительные цитокины (IL-6 и TNF α -1), одновременно с этим снижается адипонектин. Это приводит к хроническому воспалению. Накопление жира в печени является результатом дисбаланса между захватом, синтезом, выведением и окислением жирных кислот. Периферическая ИР у пациентов с НАЖБП увеличивает приток к печени СЖК и стимулирует печеночный липогенез. Накопившиеся в печени триглицериды и токсичные метаболиты приводят к липотоксичности, митохондриальной дисфункции и «стрессу» эндоплазматического ретикулума. Все это ведет к повреждению гепатоцитов, апоптозу и фиброзу [229; 394]. Так же, важна роль генетической предрасположенности. К основным генам, детерминирующим НАЖБП, относят: PNPLA3 p. I148M, TM6SF2 p.E167K и GSKR p.P446L [29].

Уровень кортизола в нашем исследовании был достоверно выше в группе со стеатогепатитом, и имел слабую положительную связь с показателями углеводного обмена (Глюкоза 120 мин. ммоль/л, Инсулин натощак, мМЕ/л, НОМА-IR). Мнения о влиянии эндогенных глюкокортикоидов (ГК) на механизм формирования НАЖБП, противоречивы. По данным исследований, проведённых к настоящему времени, адипоциты висцеральной ткани людей с ожирением экспрессируют более высокое количество глюкокортикоидных рецепторов по сравнению с людьми, имеющими нормальный вес [156; 393]. Избыток эндогенных ГК может опосредованно влиять на накопление жира в печени с помощью таких механизмов, как: стимуляция печеночного липогенеза, усиление глюконеогенеза, ингибирование печеночного β -окисления, усиление липолиза жировой ткани и поглощения свободных жирных кислот клетками печени. Фермент 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа типа 1 (11 β -HSD1), который превращает неактивный кортизон в активный кортизол, по-видимому, играет потенциально

важную роль в опосредованном избытке ГК, развитии НАЖБП и резистентности к инсулину. Фермент сверхэкспрессируется в висцеральной жировой ткани у людей с ожирением (по сравнению с людьми, имеющими нормальный вес), что приводит к увеличению воздействия кортизола на печень. Еще одним ферментом, участвующим в метаболизме ГК, является 5α -редуктаза, повышающая печеночный клиренс кортизола, превращая его в неактивный метаболит кортизон. Было высказано предположение, что активация 5α -редуктазы может действовать как защитный механизм, предотвращающий прогрессирование метаболических нарушений в печени за счет увеличения местного клиренса ГК. В целом, избыточные уровни ГК, по-видимому, играют важную роль в развитии резистентности к инсулину и НАЖБП, хотя клиническое применение для потенциального противодействия действию ГК еще предстоит выяснить [234].

Постепенно появляются новые данные о влиянии НАЖБП на общеклинические показатели крови. В своем исследовании Giorgio V. с соавт. [223], пришли к выводам, что показатели гемоглобина и гематокрита являются независимыми предикторами выраженности фиброза у детей с СГ. Также в данном исследовании были получены данные, что дети с СГ имели более высокие показатели RDW чем в группе со стеатозом. В нашем исследовании было выявлено только увеличение гематокрита в группе детей со стеатогепатитом. Механизм повышения уровня гематокрита при СГ точно не известен. Одна из теорий — это ассоциации гипоксии, дислипидемии, и синдрома обструктивного апноэ сна. При гипоксии происходит стимуляция эритропоэза и повышение уровня гематокрита. Кроме того, гипоксия регулирует экспрессию генов, участвующих в выработке и метаболизме липидов, и, как следствие, способствует прогрессированию СГ за счет ИР. TRIG циркулируют по кровотоку вместе с другими липопротеинами. Повышение уровня TRIG увеличивает количество «больших» липопротеинов, таких как ЛПОНП и хиломикронов. Это в свою очередь ведет к увеличению вязкости крови и повышению уровню гематокрита [272]. Между группами, в нашем исследовании, разницы в уровнях TRIG выявлено не было.

Так же существует теория о связи повышенного уровня гематокрита с ИР, диагностируемой при помощи индекса НОМА-IR [141]. Вероятно, этот эффект вызван тем, что инсулин снижает объем плазмы за счет увеличения транскапиллярного выхода альбумина. Так как этот механизм не опосредован адренергическими агентами, можно предположить, что он связан с инсулин-индуцированным увеличением капиллярного кровотока в мышцах. Одновременно инсулин активирует симпатические нервы, что также усиливает мышечный кровоток [220]. Повышение уровня гематокрита в группе СГ на фоне достоверно более высоких значений индекса НОМА-IR (относительно группы со стеатозом), по данным нашей работы, может указывать на связь повышения уровня гематокрита и инсулинорезистентности.

В настоящее время доказано, что ожирение неблагоприятно влияет на функциональное состояние систем организма, может приводить к прогрессивному повреждению почек и является фактором развития ХБП, в том числе на фоне СД. Формирование поражения почек при ожирении связано с нарушением продукции адипокинов, активацией ренин-ангиотензиновой системы, хроническим воспалением, дислипидемией, нарушением почечной гемодинамики, уменьшением количества нефронов относительно массы тела. Длительное воздействие данных факторов ведет к развитию гломерулосклероза и ХПН [412; 307; 336; 130; 316; 109; 168]. Гемодинамические нарушения при этом приводят к гиперфльтрации в почке, развитием протеинурии и гломерулосклероза [412]. Схожий механизм повреждения почек выявлен и при СД1 [136].

Почки, как и сердечно-сосудистая система, являются одними из первых и главных органов-мишеней, наиболее уязвимых при ожирении, т.к. они берут на себя функцию коррекции метаболизма при нарастающем избытке жира в организме [109]. Поэтому пациентов, имеющих избыточное жиросложение, необходимо рассматривать как группу с очень высоким риском развития хронической болезни почек. На современном этапе данные литературы указывают на высокую распространенность ожирения среди детей [16; 79].

В настоящее время изучение распространенности ожирения проводится при помощи единого методического подхода, то есть по методике ВОЗ с использованием программы Anthro Plus [WHO Antro]. Такую же методику оценки ФР детей мы применяли и в нашем исследовании. Использовался Z-критерий (стандартное отклонение от средних значений).

Выявление хронической болезни почек на поздних стадиях не вызывает затруднений. Но важно своевременно выявить начальные ее признаки особенно при латентном течении, которое характерно для ХБП, связанной с ожирением и СД. Традиционные маркеры, такие как повышение креатинина сыворотки крови, снижение СКФ менее 90 мл/ мин/1,73 м² и альбуминурия появляются на поздних стадиях. Поэтому в настоящее время задачей многих исследований является поиск биомаркеров ранней диагностики повреждения почек при данной патологии. В качестве диагностических критериев предложены биомаркеры, которые не зависят от фильтрационной функции почек: нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL), молекула повреждения почек-1 (KIM-1), интерлейкин-18 (IL-18), бета-2-микроглобулин (β 2-m) [39; 45; 50; 54; 63; 72; 75; 100; 104; 117; 119; 267; 268; 403; 411].

Мы поставили своей целью оптимизацию ранней диагностики повреждения почек у детей с ожирением на основе сравнительного изучения таких мочевых маркеров почечного повреждения как: NGAL, KIM-1, IL-18, β 2-m.

При изучении мочевых маркеров во всех группах и подгруппах детей, мы анализировали не только абсолютные их показатели, но и нормированные, то есть по отношению к креатинину мочи. У здоровых детей данные о новых мочевых маркерах малочисленны, неоднозначны, кроме того, группы здоровых представлены небольшим числом [404; 405], за исключением работы Goknar N. Et al. [2015], где группа контроля составила 64 ребенка. В нашем исследовании группу контроля составили 50 условно здоровых детей, поэтому у нас была возможность их обследования в стационаре с определением показателей крови, мочи, подробным сбором анамнеза и клинического осмотра. Полученные нами данные о референсных значениях мочевых маркеров у условно здоровых детей согласуются

в данными литературы, но ввиду неоднозначных данных несколько отличались от некоторых литературных источников [199]. Видимо, это связано с методикой определения, разведением растворов и пересчетом концентрации веществ в моче. При сравнении концентрации в моче NGAL, KIM-1, IL-18 и β 2-m у здоровых детей и в группе детей с ожирением нами было установлено, что концентрация вышеуказанных маркеров (в том числе нормированные показатели) были статистически значимо выше у детей с ожирением. Концентрация β 2-m в моче была близкой по значению в обеих группах детей. Так как ни у одного ребенка в группе с ожирением не было какой-либо патологии мочевой системы, были нормальные значения АД, отсутствовала протеинурия, можно указать на эти маркеры, как ранние для диагностики повреждения почек, связанного с ожирением. В литературе имеют место исследования KIM-1 у детей при ожирении, когда выявлено его повышение по сравнению со здоровыми детьми [206]. Нами в более ранней работе также показано увеличение данного маркера у детей с ХБП и ожирением по сравнению с детьми с ХБП и нормальной массой тела [262]. Отсутствие диагностического значения β -2 микроглобулина для повреждения почек при ожирении также упоминалось ранее в работе, касающейся детей с ожирением [12]. Видимо, при повреждении почек у детей с ожирением в патологический процесс в первую очередь вовлекаются проксимальные каналы. Мы провели сравнительное изучение мочевых маркеров повреждения почек при ожирении и СД1. Так имеется много общего в механизмах повреждения почек при этих заболеваниях, представляет интерес сравнительного анализа изучаемых маркеров повреждения почек при ожирении и СД1.

При сравнении группы детей с СД1 и здоровых детей нами было установлено, что концентрация в моче NGAL, KIM-1 и IL-18, также, как и у больных с ожирением, была выше, по сравнению со здоровыми детьми. Но нормированные показатели отличались от здоровых детей только в отношении KIM-1 и IL-18. В отношении NGAL такой достоверности не наблюдалось. Данные литературы свидетельствуют о том, что KIM-1 больше прочих белков активируется при повреждении почек, локализуется преимущественно в апикальной мембране

эпителия проксимальных канальцев. Установлено, что КИМ-1 способствует резкой активизации фагоцитоза омертвевших клеток и значительно ускоряет процесс восстановления почечной ткани [37; 39; 74; 104]. Повышение уровня мочевого КИМ-1 при заболеваниях почек – это доказанный факт. В нашем исследовании у детей не было признаков поражения почек, значит при ожирении и СД1 КИМ-1 является предиктором повреждения почек. Следующий маркер повреждения почек - IL-18 – также был достоверно повышен у больных по сравнению с данными здоровых. Нормированные показатели также были повышены. Он является провоспалительным цитокином, секретируемым клетками канальцевого эпителия, играет важную роль в патогенезе ряда заболеваний почек, активации макрофагов и является нейтрофил - независимым биомаркером. Активная форма цитокина экскретируется клеткой и, после активации в проксимальных канальцах, попадает в интерстициальное пространство и мочу. Установлено, что уровень IL-18 в моче значимо повышается после введения рентгеноконтрастного вещества, при поражении почек, связанном с токсическим воздействием [10]. И если IL-18 повышался в общей группе детей с СД1, то при различном стаже заболевания его нормированные показатели повышались недостоверно, по сравнению со здоровыми детьми. Мы думаем, что оба маркера: КИМ-1 и IL-18 отражают только функциональные изменения в канальцах почки при ожирении и СД1. Уровень NGAL (в том числе его нормированные показатели), был достоверно повышен у детей с ожирением по сравнению с данными здоровых. При СД1 повышение касалось концентрации в моче, но не нормированных значений. Нормированные показатели NGAL увеличивались достоверно только после пятилетнего стажа болезни. По данным литературы, NGAL считается одним из наиболее информативных биомаркеров ОПП, это мочевой маркер повреждения как проксимальных, так и дистальных канальцев [206]. Повышение синтеза NGAL в клетках проксимальных канальцев почек вызывается нарушениями, связанными с ишемией почечной паренхимы и ее поражениями нефротоксическими соединениями [63]. Некоторые авторы считают, что NGAL мочи по сравнению с КИМ1 является более чувствительным биомаркером, который выявляет

тубулоинтерстициальное повреждение у больных АГ без СД или заболевания почек на ранней стадии нарушения функции почек [100]. В другом исследовании установлено, что NGAL мочи идентифицирует тубулоинтерстициальное повреждение почек, имеющее неблагоприятное прогностическое значение, у больных эссенциальной АГ и гипертензивных пациентов с хроническим пиелонефритом на ранней (2-й) стадии ХБП, в то время как KIM-1 мочи является более инертным биомаркером, который не способен выявлять тубулоинтерстициальное повреждение у больных эссенциальной АГ с легкой дисфункцией почек, но идентифицирует раннее тубулоинтерстициальное повреждение почек у гипертензивных больных с хроническим пиелонефритом [42]. Также определялся уровень NGAL в моче у пациентов с сахарным диабетом и ХБП, который оказался повышенным, и выявлена достоверная отрицательная корреляция между содержанием NGAL и СКФ и положительная - с суточной протеинурией. Авторами сделан вывод, что определение содержания NGAL может стать полезным и независимым методом для диагностики диабетической нефропатии, оценки степени повреждения ренальных функций [120]. Уровень NGAL в моче характеризует также наличие атрофии канальцев [38]. Так как в нашем исследовании этот маркер повышался после 5 лет от дебюта СД1, он характеризует органические изменения в канальцах почек.

Уровень мочевого маркера повреждения почек β_2 -m в нашем исследовании достоверно не изменялся при ожирении и СД1 у детей. У детей с СД1 он был даже несколько ниже, чем у здоровых детей.

Маркер β_2 -m относится к классу микроглобулинов, его уровень увеличивается в моче при тубулярной протеинурии. Повышение его содержания в моче является признаком заболеваний, протекающих с поражением проксимальных канальцев почек, либо лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваний. В одной из работ показано увеличение β_2 -m при доклиническом повреждении почек у детей с сахарным диабетом 1 типа [11]. Согласно результатам нашей работы, ни у больных с экзогенно-конституциональным ожирением, ни при СД1 β_2 -m не имел диагностического значения в отношении повреждения почек.

Есть исследование β 2-m при ожирении, в нем также не подтверждается значимость данного маркера для повреждения почек [12].

Сделан вывод, что для оценки функционального состояния канальцевого аппарата почек может быть использовано определение экскреции вышеуказанных биомаркеров с мочой.

Основными нарушениями углеводного обмена являются: НТГ- нарушенная толерантность к глюкозе, НГН- нарушенная гликемия натощак. НГН связана с изменением ИР печени и почек и снижением секреции инсулина натощак, а НТГ объясняется снижением секреции инсулина первой и второй фазы, повышением ИР и, таким образом, снижением индекса диспозиции, то есть оценки функции бета-клеток относительно чувствительности к инсулину.

ИР является основным фактором риска, опосредующим прогрессирование нормальной толерантности к глюкозе до клинического СД2 у российских детей с ожирением. Эта прогрессия может быть генетически обусловлена вариантом гена Pro12Ala PPAR γ .

В исследовании, проведенном на Шри-Ланке, отмечается, что риск развития НТГ или СД2 был выше у детей родителей с более высоким уровнем образования по сравнению с детьми, рождёнными в семьях с более низким уровнем образования.

Анализ регистров ожирения Швеции и Германии, указывают на то, что НТГ чаще встречается у мальчиков, что частично согласуется с предыдущими исследованиями. Повышение степени ожирения связано с более высоким риском развития НТГ и у детей, и у подростков. Кроме того, это исследование показывает, что риск возникновения НТГ увеличивается с возрастом.

Проведена оценка лабораторных показателей эффективности терапии ожирения у детей с ожирением разной степени выраженности до назначения лираглутида и через 3 мес после применения стандартной схемы терапии лираглутидом, по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. В рамках проведенной работы были подтверждены различия в базальной секреции эндогенных биорегуляторов пищевого поведения таких как: лептин, грелин,

спексин, глюкагоноподобный пептид-1, гастроингибирующий полипептид (инкретин), глюкагон, глицентин, оксинтомодулин, интерлейкин-8, кальцитонин как у пациентов с ожирением до применения лираглутида и через 3 мес после применения стандартной схемы терапии лираглутидом, так и у детей с нормальной массой тела.

Уровень лептина, грелина, глюкагоноподобного пептида-1 в сыворотке и плазме крови значительно выше у детей с ожирением, а комплексная терапия с использованием агониста глюкагоноподобного пептида-1 (лираглутида) способствует снижению уровня лептина, грелина, ГПП-1, гастроингибирующего полипептида (инкретина), глюкагона, интерлейкина-8, кальцитонина, что согласуется с данными большинства отечественных и зарубежных научных исследований по отдельным показателям. Применение глюкагоноподобного пептида-1 приводит к смещению гедонистической системы регуляции потребления пищи к гомеостатическому.

Результаты обследования пациентов, страдающих ожирением, на предмет дефицита витамина D, полученные в нашей работе совпадают с литературными данными. Так, исследование Carlin A. и соавторов показало, что дефицит витамина D имеет место у 60 % больных с ожирением, обследующихся в связи с предстоящей бариатрической операцией. По данным Aasheim E. и соавторов, только 4% пациентов с МО имеют адекватный уровень 25(ОН)D, превышающий 30 нг/дл, у остальных пациентов диагностируется дефицит витамина D или его недостаточность. Снижение биодоступности витамина D при ожирении, как поступающего с пищей, так и синтезируемого в коже, зависит от его распределения в большом объеме жировой ткани. Очевидно, что снижение сывороточной концентрации жирорастворимого витамина D усугубляется по мере увеличения степени ожирения. Однако, результаты, полученные в контрольной группе здоровых лиц, также был выявлен дефицит витамина D. Анализируя эти данные следует учитывать, что забор крови для определения 25(ОН)D проводился в период, соответствующий сезонному снижению или повышению инсоляции, что в большей степени оказывает влияние на содержание витамина D в сыворотке крови.

При оценке уровня гормонов инкретинового ряда, принимающих участие в регуляции метаболического обмена, было установлено, что для пациентов с ожирением, характерными являются базальная гиперглюкагонемия, а также снижение постпрандиальной секреции ГПП-1. В то же время, при ожирении выявлены недостаточное постпрандиальное подавление уровня глюкагона и более высокий стимулированный уровень ГИП.

У пациентов с отрицательной динамикой и без применения комплексной терапии лираглутидом наблюдается увеличение концентрации ГПП-1, лептина, глицентина, оксинтомодулина, интерлейкина-8 в сравнении с исходными данными. Количество обестатина в сыворотке крови у пациентов с отрицательной динамикой и без применения терапии лираглутидом снижен в сравнении с исходными значениями. Исходя из полученных данных, уровень обестатина выше у детей, принимающих лираглутид, по сравнению с результатами у группы пациентов, похудевших за счет модификации образа жизни и у группы детей с нормальной массой тела.

По результатам полученных данных можно сделать вывод о прямой корреляции между концентрацией лептина, грелина, глюкагоноподобного пептида-1, гастроингибирующего полипептида (инкретина), глюкагона и интерлейкина-8 и эффективностью комплексной терапии ожирения с использованием агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 лираглутида 3,0 мг. Кроме того, лираглутид, способствуя улучшению функции бета-клеток поджелудочной железы, что ведет к снижению уровня кальцитонина в сыворотке крови.

Исходные уровни лептина, грелина, глюкагоноподобного пептида-1, обестатин, гастроингибирующего полипептида (инкретин), глюкагона, интерлейкина-8, глицентина, оксинтомодулина, а также исследование данных показателей в динамике, дает возможность уже через 3 месяца спрогнозировать вероятность эффективности комплексной терапии ожирения с использованием агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 лираглутида.

Разработана и внедрена в практическое здравоохранение программа по прогнозированию степени развития ожирения у детей и программа оценки эффективности немедикаментозной терапии. С учетом разработанных программ по прогнозированию степени ожирения у детей установлено, что определяющими факторами являются: мужской пол, возраст от 10 до 14 лет, преобладание жировой ткани при проведении биоимпедансметрии, калорийность питания более 150% возрастной нормы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение – гетерогенное хроническое и неуклонно прогрессирующее заболевание, связанное с избыточным отложением жировой ткани, сопровождающееся многочисленными метаболическими и нейрогуморальными расстройствами. Актуальность проблемы свидетельствует о необходимости изучения эпидемиологических, клинико-метаболических особенностей течения и совершенствованию методов профилактики и лечения данного заболевания.

Проведен анализ особенностей ожирения у детей Воронежского региона за последние 10 лет. Цифры распространенности указывают на значительное превышение частоты ожирения у детей по сравнению с официальной статистикой. В результате анкетирования больных детей и их родителей установлены причины, способствующие развитию ожирения и его осложнений, основной из которых является недостаточное знание проблемы ожирения и его осложнений, что приводит к нарушению количества и качественного состава пищевого рациона ребенка. Выявлены гендерные различия уровней лептина, индекса свободного лептина и растворимых рецепторов лептина у здоровых детей и детей с ожирением. Проведен подробный анализ молекулярно-генетического исследования патологических аллелей генов, связанных с АГ и установлена генетическая предрасположенность у детей с ожирением к развитию гипертензии. Выявлено, что нередким осложнением ожирения у детей является повреждение печени: стеатогепатоз и стеатогепатит. Установлена связь SDS ИМТ с развитием стеатогепатоза и стеатогепатита. Все дети со стеатогепатитом имели инсулиновую резистентность. Определено увеличение концентрации и нормированных показателей KIM-1, NGAL, IL-18 у детей с экзогенно-конституциональным ожирением без клинических и других лабораторных признаков поражения почек. Выявлено, что значения β 2-m в моче у детей с ожирением значимо не отличались от показателей здоровых детей. У детей с СД1 также выявлено повышение KIM-1, IL-18 в моче, по сравнению с показателями здоровых детей. Такой мочевого маркер как KIM-1 повышается независимо от стажа СД1, а уровень NGAL в моче

увеличивался после 5-летнего стажа болезни. Сравнивая диагностические возможности исследуемых мочевых маркеров при разных эндокринопатиях, установлено, что при ожирении имеются свои особенности в отношении этих маркеров. Показана эффективность немедикаментозных профилактических мероприятий и терапии ожирения аналогом глюкагоноподобного пептида-1 при ожирении различной степени тяжести.

Разработана и внедрена в практическое здравоохранение программа по прогнозированию степени развития ожирения у детей и программа оценки эффективности немедикаментозной терапии.

Проведенные исследования позволят персонифицировать профилактические мероприятия, направленные на профилактику ожирения и его осложнений у детей.

ВЫВОДЫ

1. Среди детского населения Воронежской области в течение 2012-2021 гг. распространенность ожирения выросла у детей до 14 лет с 1341 до 2089 на 100 тыс. детского населения, у подростков 15-17 лет – от 3137 до 4924 на 100 тыс. детского населения соответственно, что превышает средние показатели по Российской Федерации, пики заболеваемости отмечены в 2015 и 2019 гг. Частота выявления ожирения при профилактических осмотрах у детей до 14 лет в 4,6 раз выше статистических данных.

2. По данным проведенного анкетирования среди детей с ожирением и их родителей установлено, что значимыми факторами риска являются значительно меньшая мотивация к профилактическим мероприятиям в отношении развития и прогрессирования ожирения у родителей (30%) по сравнению с детьми (70%), отсутствие контроля родителей при составлении рациона питания детей, низкая физическая активность.

3. Коморбидная патология у детей с ожирением включает неалкогольную жировую болезнь печени (43,2% пациентов), нарушения углеводного обмена (32,4%), дислипидемию (16,9%), артериальную гипертензию (17,3%). По мере увеличения степени ожирения достоверно растет концентрация плазменного лептина ($R=0,48$, $p=0,03$), уменьшается количество его растворимых рецепторов ($R=-0,48$, $p=0,02$) и увеличивается индекс свободного лептина ($p=0,03$). Установлена связь концентрации креатинина сыворотки крови с уровнем растворимых рецепторов лептина у наблюдаемых нами пациентов ($r=-0,71$, $p<0,05$).

4. Повреждение печени, связанное с ожирением, чаще развивалось у мальчиков, при этом стеатогепатоз – у 62,4%, стеатогепатит – у 37,6%. У мальчиков с повреждением печени, связанным с ожирением, выявлены максимальные показатели АЛАТ (более 80 нг/мл). Предикторами повреждения печени у детей с ожирением являются значения кортизола крови выше 337 нмоль/л и уровень АЛАТ более 32 ЕД/л.

5. Установлены более высокие цифры артериального давления (преимущественно САД) у мальчиков с ожирением по сравнению с девочками. При

выявлении патологических аллелей генов, отвечающих за избыточную активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, проводится персонализированная терапия препаратами группы блокаторов рецепторов ангиотензина, а при выявлении аллелей эндотелиальной синтазы азота 3 типа назначается препарат, стимулирующий высвобождение оксида азота в эндотелии сосудов.

6. Диагностическое значение для функциональных изменений в канальцах почек, связанных с ожирением, имеют KIM-1, NGAL и IL-18 мочи: концентрация и нормированные значения данных маркеров значимо повышались у детей с экзогенно-конституциональным ожирением по сравнению с установленными референсными значениями у здоровых детей.

7. Эффективность немедикаментозной терапии у детей с ожирением составляет 63,1% и максимальна у пациентов, родители которых активно участвовали в лечении и придерживались рекомендаций вместе с детьми. Применение лираглутида в течение 3-8 месяцев приводит к достоверному уменьшению SDS ИМТ на 0,25 единиц и более у 95% пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявленная распространенность ожирения у детей и подростков позволит прогнозировать объем стационарной и амбулаторной помощи пациентам.
2. Педиатрам необходимо повысить мотивацию к проведению профилактических мероприятий со стороны родителей детей с ожирением.
3. Определение патологических аллелей генов, связанных с АГ, поможет выбрать антигипертензивную терапию.
4. При разработке профилактических мероприятий у детей с ожирением необходимо учитывать частое поражение печени.
5. Исследование KIM-1, NGAL, IL-18 в моче будет способствовать ранней диагностике повреждения почек, связанного с ожирением. Рекомендовано определение растворимых рецепторов лептина для выявления групп риска повреждения почек при ожирении у детей.
6. Проведенные исследования, доказанная эффективность немедикаментозной и медикаментозной терапии, позволят персонафицировать профилактические мероприятия, направленные на снижение распространенности ожирения и его осложнений у детей.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективой дальнейшей разработки темы диссертации является изучение эффективности разработанной программы профилактики ожирения у детей и подростков. Важной составляющей дальнейших исследований может быть анализ качества жизни детей и подростков, выполняющих рекомендации по профилактике ожирения, в сравнении с пациентами, игнорирующими эти рекомендации. Необходимо продолжать изучение новых мочевых маркеров повреждения почек у детей с ожирением различной этиологии для выработки алгоритма ранней диагностики и профилактики хронической болезни почек. Также представляет интерес дальнейшие разработки по применению искусственного интеллекта для прогноза ожирения и развития его осложнений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АКТГ – адренкортикотропный гормон

АЛАТ - аланинаминотрансфераза

АСАТ – аспаратаминотрансфераза

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГИП - глюкозозависимый инсулиотропный пептид

ГК - глюкокортикоиды

ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1

ДАД - диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ДН – диабетическая нефропатия (диабетическая болезнь почек)

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗПР – задержка полового развития

ИВ – индекс времени

ИГГ – индекс гликированного гемоглобина

ИИ – искусственный интеллект

ИЛ-1 - интерлейкин-1

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИЛ-8 – интерлейкин-8

ИМТ – индекс массы тела

ИНС – искусственная нейронная сеть

ИР - инсулинорезистентность

ИФА – иммуноферментный анализ

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

МАУ - микроальбуминурия

ММП – модель многослойного персептрона

МО – машинное обучение

НАЖБП - неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит

НГН – нарушенная гликемия натощак

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

ОГТТ – оральная глюкозотолерантная проба

ОПП – острое повреждение почек

ППР – преждевременное половое развитие

ПЦР – полимеразная цепная реакция

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СД1 – сахарный диабет 1 типа

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СЖК – свободные жирные кислоты

СИ – суточный индекс

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СО – стандартное отклонение

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ТГ – триглицериды

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа

ФР – физическое развитие

ХБП – хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ХС - холестерин

ЦНС – центральная нервная система

ADA – American Diabetes Association

ADD1 – белок альфа-аддуцин

AGT – ангиотензиноген

AGTR1 - ангиотензиновый рецептор 1

AGTR2 - ангиотензиновый рецептор-2

BAZ - Body-mass-index-for-Age-Z-score, Z-оценка ИМТ для возраста

BAZ - Z – оценки ИМТ

β2-m - бета-2 микроглобулин

EKFC – European Kidney Function Consortium

GNB – G-белок

HAZ - Height-for-Age-Z-score, Z-оценка длины тела для возраста

HbA1c – гликозилированный гемоглобин

HOMA-IR - Homeostatic model assessment – оценка гомеостатической модели,
индекс инсулинорезистентности

IL-18 – интерлейкин-18

ISPAD – International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes

KIM-1 – kidney injury molecule-1, молекула повреждения почек -1

NGAL - липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов

NOS – эндотелиальная синтаза азота

RDW - red cell distribution width, распределение эритроцитов по величине

SDS – standard deviation score (стандартное отклонение)

WAZ - Weight-for-Age-Z-score, Z-оценка массы тела для возраста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абнормальная кишечная микробиота и нарушение инкретинового эффекта как причины развития сахарного диабета 2 типа / Т. Ю. Демидова, К. Г. Лобанова, Т. Н. Короткова, Л. Д. Харчилава // Медицинский вестник Юга России. – 2022. – № 1. – С. 24-41.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом клинические рекомендации / под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – DOI 10.14341/DM221S1 – 9-й выпуск. – Москва, 2019. – 212 с.
3. Александров, А. А. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте : российские рекомендации / А. А. Александров, М. Г. Бубнова, О. А. Кисляк // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Том 98, № 6 (Приложение 1). – С. 1-39.
4. Алфёрова, В. И. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы) / В. И. Алфёрова, С. В. Мустафина // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Том 19, № 1. – С. 96-105. – URL: <https://doi.org/10.14341/omet12809>. – Текст : электронный.
5. Ануфриева, Е. В. Тенденции распространенности ожирения у детей и подростков в Свердловской области / Е. В. Ануфриева, Л. Ю. Неупокоева, О. П. Ковтун // Российский педиатрический журнал. – 2020. – Том 1, № 2. – С. 5-9.
6. Ахмедов, В. А. Взаимосвязь сердечно-сосудистых осложнений и неалкогольной жировой болезни печени / В. А. Ахмедов // Русский Медицинский Журнал. – 2018. – Том 26, № 1-2. – С. 86-88.
7. Бабенко, А. Ю. Метформин при предиабете: ключевые механизмы профилактики диабета и кардиометаболических рисков / А. Ю. Бабенко // Медицинский совет. – 2022. – Том 16, № 10. – С. 96-103.

8. Баранов, С. А. Поджелудочная железа как единый функционально взаимосвязанный орган / С. А. Баранов, В. М. Нечаев. – DOI 10.21518/2079-701X-2017-11-148-151 // Медицинский совет. – 2017. – № 11. – С. 148-151.
9. Бережная, И. В. Ожирение – важная педиатрическая проблема, которой педиатры и эндокринологи должны заниматься вместе / И. В. Бережная, М. А. Симакова, И. Н. Захарова. – DOI 10.26442/26586630.2021.4.201354 R // ConsiliumMedicum. Педиатрия. – 2021. – № 4. – С. 346-350.
10. Биомаркеры контраст-индуцированного острого почечного повреждения после чрескожных коронарных вмешательств / А. А. Хильчук, С. А. Абугов, С. В. Власенко [и др.] // Нефрология и диализ. – 2019. – Том 21, № 3. – С. 301-311.
11. Бобров, М. А. Ранее поражение мочевой системы при сахарном диабете 1 типа у детей : специальность 14.00.08 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Бобров Михаил Анатольевич ; ГОУ ВПО «ВГМА им. Н. Н. Бурденко Росздрава». – Воронеж, 2009. – 23 с.
12. Боева, Е. Е. Профилактика ожирения и артериальной гипертензии у детей дошкольного и школьного возраста г. Липецка : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Боева Екатерина Евгеньевна ; ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России. – Воронеж, 2021. – 23 с.
13. Бокова, Т. А. Артериальная гипертензия у детей и подростков с ожирением: современные подходы к профилактике и лечению / Т. А. Бокова, Е. В. Лукина // Практика педиатра. – 2015. – № 6. – С. 16-20.
14. Бокова, Т. А. Липидный профиль детей с ожирением и метаболическим синдромом / Т. А. Бокова. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-75-81 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 1 (1). – С. 75-81.
15. Бокова, Т. А. Метаболический синдром у детей: особенности формирования и клинического течения, подходы к диагностике, профилактике и лечению :

- специальность 14.01.08 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Бокова Татьяна Алексеевна ; ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России. – Москва, 2014. – 44 с.
16. Бочарова, О. В. Ожирение у детей и подростков – проблема здравоохранения XXI века / О. В. Бочарова, Е. Д. Теплякова // Казанский медицинский журнал. – 2020. – Том 101, № 3. – С. 381-388.
 17. Васюкова, О. В. Инсулинорезистентность при ожирении у детей: спорность оценки / О. В. Васюкова, А. В. Витебская // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Том 55, № 3. – С. 8.
 18. Васюкова, О. В. Ожирение у детей и подростков: критерии диагноза / О. В. Васюкова // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Том 16, № 1. – С. 70-73.
 19. Вербовой, А. Ф. Ожирение: эпидемиологические и социально-экономические аспекты, профилактика / А. Ф. Вербовой, Л. А. Шаронова. – DOI 10.24411/2304-9529-2019-13009 // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Том 8, № 3. – С. 87-97.
 20. Взаимосвязь ожирения и артериальной гипертензии как основных факторов риска у больных ишемической болезнью сердца / И. Ю. Евтюхин, Д. В. Дедов, В. П. Мазаев [и др.] // Тверской медицинский журнал. – 2018. – № 4. – С. 88-91.
 21. Взаимосвязь уровня витамина D, содержания адипоцитокинов и метаболических нарушений у детей с ожирением / И. Л. Никитина, А. М. Тодиева, Т. Л. Каронова, Е. Н. Гринева // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. – 2013. – июнь. – С. 18-28.
 22. Витебская, А. В. Нарушения углеводного обмена у детей и подростков с ожирением / А. В. Витебская, А. В. Попович. – DOI 10.21518/2079-701X-2021-11-174-182 // Медицинский совет. – 2021. – Том 11. – С. 174-182.

23. Вознесенская, Т. Г. Клинико-психологический анализ нарушений пищевого поведения при ожирении / Т. Г. Вознесенская, А. В. Вахмистров // Журнал неврологии и психиатрии. – 2001. – № 12. – С. 19-24.
24. Вознесенская, Т. Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция / Т. Г. Вознесенская // Ожирение и метаболизм. – 2004. – № 2. – С. 2-6.
25. Вознесенская, Т. С. Липокалин как маркер хронической болезни почек у детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом / Т. С. Вознесенская, Т. В. Бершова, Т. В. Сергеева // Российский педиатрический журнал – 2013. – № 5. – С. 20-24.
26. Габбасова, Н. В. Эпидемиологические аспекты избыточной массы тела и ожирения среди взрослого населения Воронежской области / Н. В. Габбасова, Н. В. Дзень. – DOI 10.31631/2073-3046-2019-18-1-82-87 // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2019. – Том 18, № 1. – С. 82-87.
27. Гайсина, Л. Р. Нарушение парциальных функций почек у детей и подростков с ожирением : специальность 14.01.02 «Эндокринология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гайсина Лейля Рафаэлевна ; Федеральное государственное казенное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования Военно-медицинская Академия имени С. М. Кирова Министерства обороны РФ. – Санкт-Петербург, 2013. – 24 с.
28. Гендерные и возрастные особенности и тенденции распространения ожирения среди взрослого населения России в 1994-2012 гг. / А. Н. Мартинчик, А. К. Батулин, Э. Э. Кешабянц [и др.] // Вопросы питания. – 2015. – Том 84, № 3. – С. 50-57.
29. Генетические аспекты неалкогольной жировой болезни печени / П. О. Богомолов, К. Ю. Кокина, А. Ю. Майоров [и др.]. – DOI 10.15690/vsp.v17i6.1974 // Вопросы современной педиатрии. – 2018. – Том 17, № 6. – С. 442-448.

30. Гирш, Я. В. Пищевое поведение у детей дошкольного возраста / Я. В. Гирш // Вестник СурГУ. Медицина. – 2016. – № 3 (29). – С. 48-52.
31. Гирш, Я. В. Роль и место нарушений пищевого поведения в развитии детского ожирения / Я. В. Гирш, Т. А. Юдицкая // Вестник СурГУ. Медицина. – 2013. – № 3 (17). – С. 14-21.
32. Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид новое звено в развитии ожирения / Е. А. Шестакова, А. В. Ильин, М. В. Шестакова, И. И. Дедов // Ожирение и метаболизм. – 2015. – № 12 (1). – С. 16-19.
33. Греков, И. С. Клинико-диагностические аспекты артериальной гипертензии у детей и подростков (обзор литературы) / И. С. Греков, А. В. Налетов, Л. Ф. Чалая // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Том 25, № 2. – С. 96-104.
34. Дадаева, В. А. Профилактика ожирения у детей и подростков / В. А. Дадаева, А. А. Александров, О. М. Драпкина. – DOI 10.17116/profmed202023011142 // Профилактическая медицина. – 2020. – Том 23, № 1. – С. 142-147.
35. Даминова, М. А. Новые ранние неинвазивные биомаркеры острого повреждения почек у доношенных новорожденных в критических состояниях / М. А. Даминова, А. И. Сафина, М. О. Копорулина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – № 5 – С. 198-205.
36. Дахкильгова, Х. Т. Детское ожирение: современное состояние проблемы / Х. Т. Дахкильгова. – DOI 10.20953/1727-5784-2019-5-47-53 // Вопросы детской диетологии. – 2019. – Том 17, № 5. – С. 47-53.
37. Диагностика острого повреждения почек с позиций молекулярной медицины / О. Л. Морозова, В. В. Ростовская, Л. Д. Мальцева [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2019. – № 98 (5). – С. 128-135.
38. Диагностическая значимость цистатина С и нейтрофильного липокалина, ассоциированного с желатиназой, при первичных гломерулопатиях / Я. Ю. Пролетов, Е. С. Саганова, О. В. Галкина [и др.] // Терапевтический архив – 2013. – Том 85, № 6. – С. 10-16.
39. Диагностическая и прогностическая ценность биомаркеров повреждения

- почечных канальцев NGAL, KIM-1, L-FABP у пациентов с хронической болезнью почек / О. Б. Кузьмин, В. В. Жежа, В. В. Белякин [и др.] // Нефрология. – 2017. – № 21 (2). – С. 24-32.
40. Еремеева А.В. Клиническое значение определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, у пациентов с хронической болезнью почек (обзор литературы) / А. В. Еремеева, В. В. Длин, А. А. Корсунский [и др.]. – DOI 10.24884/1561-6274-2018-22-4-50-56 // Нефрология. – 2018. – № 4. – С. 50-56.
41. Жариков, А. Ю. Диабетическая нефропатия: современный взгляд на проблему / А. Ю. Жариков, Р. О. Щекочихина // Бюллетень медицинской науки. – 2018. – № 2 (10). – С. 24-31.
42. Жежа, В. В. Диагностическая ценность биомаркеров NGAL и KIM-1 мочи для раннего выявления тубулоинтерстициального повреждения почек у пациентов с первичной и нефрогенной артериальной гипертензией / В. В. Жежа, О. А. Салова, О. Б. Кузьмин // Оренбургский медицинский вестник. – 2018. – Том VI, № 4 (24). – С. 7-17.
43. Захарова, И. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени у детей: современный взгляд на проблему / И. Н. Захарова, Л. А. Звенигородская, С. В. Яблочкова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 11. – С. 23-30.
44. Зильберман, Л. И. Экспертный совет Российской ассоциации эндокринологов. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению сахарного диабета 2-го типа у детей и подростков / Л. И. Зильберман, Т. Л. Кураева, В. А. Петеркова // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Том 5, № 5. – С. 57-68.
45. Значение бета 2-микроглобулинурии в диагностике хронического тубулоинтерстициального нефрита, индуцированного приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / Е. Г. Боханова, Л. А. Дударева, Г. В. Янковская [и др.] // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2014. – № 1. – С. 17-19.

46. Значение определения экскреции с мочой молекулы повреждения почек (KIM-1) в оценке активности и прогноза течения хронического гломерулонефрита / М. Ю. Бровко, А. А. Пулин, Т. Ю. Кустова [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – Том 88, № 6. – С. 51-57.
47. Значение поведенческих детерминант в формировании избыточной массы тела и ожирения у подростков / Л. С. Намазова-Баранова, О. П. Ковтун, Е. В. Ануфриева, Е. С. Набойченко. – DOI 10.17116/profmed20192204243 // Профилактическая медицина. – 2019. – № 22 (4). – С. 2043-2048.
48. Иванова, С. В. Функциональное состояние эндотелия при артериальной гипертензии у детей с ожирением : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Иванова Светлана Владимировна ; ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева. – Москва, 2014. – 23 с.
49. Интерпретация показателей физического развития. Курс обучения по оценке роста ребенка. – Женева : ВОЗ, 2008.– 47 с.
50. Использование биомаркеров мочи NGAL и KIM-1 для раннего выявления повреждения проксимальных канальцев почек у больных с артериальной гипертензией / В. В. Жежа, О. Б. Кузьмин, Р. А. Либис, Н. П. Горбунова // Нефрология. – 2017. – № 21 (5). – С. 53-58.
51. Кардиоваскулярные риски подросткового ожирения / Е. Б. Мильнер, Н. В. Евдокимова, В. П. Новикова, А. И. Хавкин // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Том 17, № 5. – С. 83-89.
52. Квиткова, Л. В. Истоки ожирения у взрослых: роль антенатального и раннего постнатального периодов / Л. В. Квиткова, С. А. Смакотина, Ю. М. Сотникова. – DOI 10.24411/2304-9529-2019-12008 // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Том 8, № 2. – С. 67-73.
53. Клинико-генетические ассоциации у больных артериальной гипертензией / А. Л. Хохлов, А. М. Сироткина, Е. А. Воронина [и др.] // Вестник Северо-

- Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2012. – Том 4, № 2. – С. 80-85.
54. Клинико-диагностическое значение молекулы повреждения почек-1 в моче у детей с острым пиелонефритом / А. В. Еремеева, В. В. Длин, А. А. Корсунский [и др.] // Доктор.Ру. – 2018. – № 5 (149). – С. 23-27.
55. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков / А. А. Александров, О. А. Кисляк, И. В. Леонтьева [и др.] // Системные гипертензии. – 2020. – Том 17, № 2. – С. 7-35.
56. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-3-3786 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Том 25, № 3. – С. 149-218.
57. Кострова, Г. Н. Недостаточность витамина D и параметры углеводного обмена у детей и подростков с ожирением / Г. Н. Кострова, С. И. Малявская, А. В. Лебедев // Вопросы питания. – 2021. – Том 90, № 1 (533). – С. 57-64.
58. Куличенко, М. П. Клинико-метаболические предикторы формирования артериальной гипертензии у подростков с избытком массы тела и ожирением : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Куличенко Мария Петровна ; ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Тюмень, 2015. – 23 с.
59. Куприенко, Н. Б. Распространенность артериальной гипертензии у детей школьного возраста с избыточной массой тела и ожирением / Н. Б. Куприенко, Н. Н. Смирнова // Профилактическая и клиническая медицина. – 2020. – Том 75, № 2. – С. 64-69.
60. Ларионова, М. А. Эпидемиологические особенности ожирения у детей и подростков в Удмуртской Республике / М. А. Ларионова, Т. В. Коваленко. – DOI 10.14341/omet9612 // Ожирение и метаболизм. – 2019. – № 16 (1). – С. 47-

- 54.
61. Леженко, Г. А. Факторы формирования артериальной гипертензии у детей с ожирением / Г. А. Леженко, К. В. Гладун, Е. Е. Пашкова // *Дитячий лікарь*. – 2011. – № 3. – С. 23-34.
62. Лечение ожирения и коморбидных заболеваний : междисциплинарные клинические рекомендации / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. А. Мельниченко [и др.]. – DOI <https://doi.org/10.14341/omet12714> // *Ожирение и метаболизм*. – 2021. – Том 18, № 1. – С. 5-99.
63. Липокалин-2 – ранний биомаркер острого повреждения почек / М. А. Парван, А. Ю. Николаев, И. А. Вокуев, В. В. Хоробрых // *Лечащий врач* – 2013. – № 1. – С. 45-49.
64. Логвинова, О. В. Прогнозирование раннего ответа на терапию агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 лираглутидом у пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением / О. В. Логвинова, Е. А. Трошина. – Текст : электронный // *Ожирение и метаболизм*. – 2020. – Том 17, № 1. – С. 3-12. – URL: <https://doi.org/10.14341/omet12274>.
65. Максимов, С. А. Особенности формирования стереотипов пищевого поведения школьников в зависимости от уровня урбанизации / С. А. Максимов, М. С. Куракин, Е. В. Максимова // *Российский педиатрический журнал*. – 2012. – № 6. – С. 52-55.
66. Максимович, Н. А. Артериальная гипертензия у детей: современная эпидемиологическая ситуация / Н. А. Максимович, А. В. Лукша, А. И. Кизелевич // *Modern science*. – 2020. – Том 5, № 3. – С. 450-454.
67. Малкина-Пых, И. Г. Исследование влияния индивидуально-психологических характеристик на результаты коррекции пищевого поведения и алиментарного ожирения / И. Г. Малкина-Пых // *Сибирский психологический журнал*. – 2008. – № 30. – С. 90-94.
68. Малявская, С. И. Компоненты метаболического синдрома у детей и подростков с различным уровнем витамина D: результаты одномоментного исследования / С. И. Малявская, А. В. Лебедев, Г. Н. Кострова. – DOI

- 10.15690/vsp.v16i3.1731 // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Том 16, № 3. – С. 213-219.
69. Маркетинг пищевых продуктов и напитков на телевизионных каналах с детской и подростковой аудиторией в Кыргызской республике / А. Г. Полупанов, А. А. Толебаева, А. Т. Алтымышева [и др.]. – DOI 10.17116/profmed20192206278 // Профилактическая медицина. – 2019. – № 22 (6). – С. 78-84.
70. Марьянович, А. Т. Мозг и кишка с позиций общей теории пептидной регуляции / А. Т. Марьянович, Д. Ю. Кормилец // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 12 (136). – С. 4-9.
71. Метаболические нарушения как факторы риска прогрессирования артериальной гипертензии у детей и подростков / Е. Г. Бунина, Н. Н. Миняйлова, Ю. И. Ровда [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2010. – Том 89, № 3. – С. 6-9.
72. Микроальбуминурия и бета 2-микроглобулинурия у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и рефлюкс-нефропатией / Н. М. Зайкова, В. В. Длин, Л. А. Сеницына [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – № 5. – С. 69-76.
73. Митрошина, Е. В. Метаболические эффекты адипонектина / Е. В. Митрошина, А. Ф. Вербовой // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – № 13 (6). – С. 68-73.
74. Молекула повреждения почек 1 (KIM-1): многофункциональный гликопротеин и биологический маркер (обзор) / Т. А. Кармакова, Н. С. Сергеева, К. Ю. Канукоев [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2021. – Том 13, № 3. – С. 64-80.
75. Моноцитарный хемотаксический протеин-1 и бета 2-микроглобулин в оценке повреждения почечной паренхимы при оперативном лечении нефролитиаза / П. В. Глыбочко, А. Н. Россоловский, А. Н. Понукалин [и др.] // Урология. – 2012. – № 1. – С. 4-10.

76. Мочевые биомаркеры у детей с заболеваниями почек с учетом ожирения / Т. Л. Настаушева, А. В. Хан, Е. Н. Кулакова [и др.] // Педиатрия. – 2022. – Том 13, № 4. – С. 65-74.
77. Наймушина, Е. С. Факторы риска формирования метаболического синдрома у подростков в зависимости от сроков манифестации ожирения / Е. С. Наймушина, Т. А. Червинских, М. Б. Колесникова // Вопросы детской диетологии. – 2014. – Том 12, № 3. – С. 23-27.
78. Нарушения углеводного обмена и инсулинорезистентность при ожирении у детей / Т. Е. Таранушенко, У. С. Ооржак, Н. Г. Киселева, А. Б. Салмина // Поликлиника. – 2017. – № 1-2. – С. 37-45.
79. Нетребенко, О. К. Ожирение у детей: новые концепции и направления профилактики / О. К. Нетребенко, С. Е. Украинцев, И. Ю. Мельникова // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Том 16, № 5. – С. 399-405.
80. Николаева, С. Н. Особенности поражения почек у детей с ожирением : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Николаева Светлана Николаевна ; ГОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». – Оренбург, 2010. – 27 с.
81. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. – 299 с.
82. Облаухова, В. И. Эффекты биомаркеров, секретируемых висцеральными адипоцитами на сердечно-сосудистую систему / В. И. Облаухова, Ю. И. Рагино // Атеросклероз. – 2020. – Том 16, № 1. – С. 33-52.
83. Образцова, Г. И. Артериальная гипертензия у детей с ожирением / Г. И. Образцова, Е. Ю. Гуркина // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. – 2012. – № 1. – С.32-38.

84. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, А. Д. Деев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Том 23, № 6. – С. 123-130. – URL: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130>. – Текст: электронный.
85. Ожирение населения в Воронежской области: современная эпидемиологическая ситуация / Н. П. Мамчик, Н. В. Габбасова, Н. В. Дзень, И. В. Колнет // Здоровье населения и среда обитания. – 2020. – № 5 (326). – С. 4-11.
86. Ожирение у детей : клинические рекомендации / В. А. Петеркова, О. Б. Безлепкина, Н. В. Болотова [и др.]. – DOI 10.14341/probl12802 // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Том 67, № 5. – С. 67-83.
87. Ожирение у детей дошкольного возраста: метаболические особенности / Е. В. Павловская, Т. В. Строкова, А. Г. Сурков [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – № 6. – С. 91-96.
88. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов / О. М. Драпкина, И. В. Самородская, М. А. Старинская [и др.]. – Москва : Силиция-Полиграф, 2021. – 174 с.
89. Особенности наследственной отягощенности у детей с артериальной гипертензией и избыточной массой тела / О. Ю. Халидуллина, С. А. Ушакова, А. Д. Петрушина [и др.] // Университетская медицина Урала. – 2019. – Том 5, № 3. – С. 5-9.
90. Особенности течения артериальной гипертензии у взрослых и детей с генетическим полиморфизмом / Г. А. Игнатенко, А. В. Дубовая, Ю. В. Науменко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Том 25, дополнительный выпуск. – С. 12-13.
91. Особенности эпидемиологии ожирения у детей и подростков городской и сельской местности / Х. С. Алешина, А. М. Гадеева, В. А. Горбунова, А. А. Зорин // Актуальные проблемы и достижения в медицине : сборник научных трудов по итогам III международной научно-практической конференции,

- Самара, 11 апреля 2016 г. – Выпуск 3. – Самара : Инновационный центр развития образования и науки, 2016. – С. 143-145.
92. Отдельнова, К. А. Определение необходимого числа наблюдений в социально-гигиенических исследованиях / К. А. Отдельнова // Сборник трудов 2-го ММИ. – Москва, 1980. – Том 150 (6). – С. 18-22.
93. Оценка изменений сосудистого русла при артериальной гипертензии у детей с ожирением / С. В. Иванова, И. Г. Морено, Е. В. Неудахин [и др.] // Детская больница. – 2014. – № 1. – С. 23-27.
94. Оценка факторов риска и профилактика развития артериальной гипертензии у подростков / М. Я. Ледяев, Ю. В. Черненко, Н. С. Черкасов [и др.] // Лечащий врач. – 2012. – № 6. – С. 6.
95. Оценка физического развития детей среднего и старшего школьного возраста: анализ результатов одномоментного исследования / Л. С. Намазова-Баранова, К. А. Елецкая, Е. В. Кайтукова, С. Г. Макарова. – DOI 10.15690/pf.v15i4.1948 // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Том 15, № 4. – С. 333-342.
96. Писарева, Е. А. Профилактика ожирения и избыточной массы тела у детей раннего возраста / Е. А. Писарева // Лечащий врач. – 2022. – № 3. – С. 59-63.
97. Питание, ограниченное по времени, как новая стратегия терапии ожирения и коморбидных состояний / М. А. Берковская, О. Ю. Гурова, И. А. Хайкина, В. В. Фадеев. – Текст : электронный // Проблемы эндокринологии. – 2022. – № 68 (4). – С. 78-91. – URL: <https://doi.org/10.14341/probl13078>.
98. Посохова, Н. В. Ожирение как фактор формирования артериальной гипертензии у детей и подростков / Н. В. Посохова, Н. В. Болотова // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2015. – № 94 (5). – С. 127-131.
99. Разина, А. О. Проблема ожирения: современные тенденции в России и в мире / А. О. Разина, С. Д. Руненко, Е. Е. Ачкасов. – DOI 10.15690/vramn655 // Вестник РАМН. – 2016. – № 71 (2). – С. 154-159.
100. Раннее выявление тубулоинтерстициального повреждения почек у пациентов с артериальной гипертензией: сравнительная оценка биомаркеров NGAL и KIM-1 мочи / О. Б. Кузьмин, В. В. Жежа, Д. Н. Бегун [и др.] // Артериальная

- гипертензия. – 2019. – № 25 (4). – С. 407-415.
101. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения Российской Федерации: мультицентровое исследование / И. Я. Конь, М. М. Коростелева, В. А. Тутельян [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2014. – Том 93, № 5. – С. 28-31.
 102. Распространенность ожирения у детей дошкольного и школьного возраста в Российской Федерации / И. Я. Конь, Л. Ю. Волкова, М. М. Коростелева [и др.]. – DOI 10.20953/1727-5784-2011-4-5-8 // Вопросы детской диетологии. – 2011. – № 9 (4). – С. 5-8.
 103. Роль вегетативных и гормонально-метаболических расстройств в развитии первичной артериальной гипертензии у детей и подростков с ожирением / И. Г. Моренко, Е. В. Неудахин, С. В. Иванова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2016. – № 3. – С. 31-38.
 104. Роль маркеров острого повреждения почки в оценке функции почки при ее ишемии / И. В. Мирошкина, А. А. Грицкевич, Т. П. Байтман [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – № 4. – С. 114-121.
 105. Романцова, Т. И. Аналог глюкагоноподобного пептида-1 лираглутид (Саксенда®): механизм действия, эффективность в лечении ожирения / Т. И. Романцова. – DOI 10.14341/omet201813-11 // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Том 15, № 1. – С. 3-11.
 106. Рыжов, Ю. Р. Роль лептина в регуляции репродуктивной системы и перспективы его использования во вспомогательных репродуктивных технологиях / Ю. Р. Рыжов, А. О. Шпаков, А. М. Гзгзян // Проблемы репродукции. – 2020. – № 26 (2). – С. 53-61.
 107. Сафроненко, А. В. Генеалогические и молекулярно-генетические аспекты артериальной гипертензии / А. В. Сафроненко // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – Том 4, № 1. – С. 80-86.
 108. Слободян, Е. И. Влияние комплексного санаторно-курортного лечения на уровень р2-микроглобулина сыворотки крови и мочи у детей, больных хроническим пиелонефритом / Е. И. Слободян, Н. Н. Каладзе, А. Л. Говдалюк

// Нефрология. – 2019. – Том 23, № 3. – С. 70-77.

109. Смирнова, Е. Н. Содержание лептина, растворимых рецепторов лептина и индекса свободного лептина у больных с метаболическим синдромом / Е. Н. Смирнова, С. Г. Шулькина // Ожирение и метаболизм. – 2017. – № 14(1). – С. 30-34.
110. Смирнова, Н. Н. Нефропатия и ожирение в педиатрии / Н. Н. Смирнова, Н. Б. Куприенко // Нефрология. – 2013. – Том 17, № 6. – С. 37-45.
111. Смирнова, О. В. Роль полиморфизмов генов PNPLA3, MBOAT7 и TM6SF2 в развитии неалкогольной жировой болезни печени при метаболическом синдроме / О. В. Смирнова, Д. В. Лагутинская // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Том 19, № 2. – С. 166-170.
112. Современные взгляды на развитие избыточной массы тела и ожирения у детей / М. В. Ходжиева, В. А. Скворцова, Т. Э. Боровик [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Том 12, № 5. – С. 573-578.
113. Солохина, М. П. KIM-1 (kidneyinjury molecule-1) как потенциальный серологический/урологический опухолеассоциированный маркер почечно-клеточного рака и нефротоксичности химиопрепаратов / М. П. Солохина, Н. С. Сергеева, Н. В. Маршутина [и др.] // Онкоурология. – 2019. – № 15 (3). – С. 132-142.
114. Сравнительный анализ липидного и углеводного обмена у подростков с артериальной гипертензией и ожирением / С. Ю. Новиков, А. В. Шестопалов, П. В. Шумилов [и др.]. – DOI 10.20953/1727-5784-2019-3-18-27 // Вопросы детской диетологии (Педиатрическое питание). – 2019. – Том 17, № 3. – С. 18-27.
115. Стеатогепатит у детей с ожирением / А. А. Звягин, Н. Ю. Фатеева, Т. В. Чубаров [и др.]. – DOI 10.15690/vsp.v20i3/2275 // Вопросы современной педиатрии. – 2021. – Том 20, № 3. – С. 238-244.
116. Стеатогепатоз и стеатогепатит у детей с ожирением: терапевтические подходы / А. А. Звягин, Н. Ю. Фатеева, Т. В. Чубаров [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2022. – № 3. – С. 9-12.

117. Траилин, А. В. Диагностическая ценность бета-2-микроглобулина, энзимов, интерлейкинов сыворотки и мочи при хронической дисфункции почечного аллотрансплантата / А. В. Траилин, М. В. Плетень, А. С. Никоненко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – № 11. – С. 31-37.
118. Трошина, Е. А. Фармакотерапия ожирения: что нового? / Е. А. Трошина, Е. В. Ершова. – DOI 10.14341/probl9315 // Проблемы эндокринологии. – 2018. – № 64 (4). – С. 270-276.
119. Уразаева, Л. И. Биомаркеры раннего повреждения почек (обзор литературы) / Л. И. Уразаева, А. Н. Максудова // Практическая медицина. – 2014. – Том 1, № 4. – С.125-130.
120. Уровень нейтрофильного липокалина в моче у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек / О. Н. Василькова, Т. В. Мохорт, О. П. Грошева [и др.] // Здравоохранение. – 2014. – № 11. – С. 20-23.
121. Факторы риска развития ожирения в различные периоды детства / Т. В. Чубаров, А. В. Бессонова, О. А. Жданова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Том 18, № 2. – С. 163-168.
122. Факторы риска формирования артериальной гипертензии у детей и подростков с ожирением / Н. В. Болотова, Н. В. Посохова, Е. Г. Дронов, В. Ф. Лукьянов // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2013. – Том 92, № 5. – С. 40-44.
123. Федорова, Е. Ю. Механизмы прогрессирования поражения почек при ожирении (обзор литературы) / Е. Ю. Федорова, И. М. Кутырина / Нефрология и диализ. – 2006. – Том 8, № 2. – С. 102-111.
124. Характеристика пищевого статуса и основного обмена у детей различного возраста с избыточной массой тела и ожирением / Е. В. Павловская, Т. В. Строкова, А. Г. Сурков [и др.] // Вопросы питания. – 2014. – Том 83, № 4. – С. 42-51.
125. Чичуга, Е. М. Маркеры развития хронической болезни почек у детей : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Чичуга Екатерина Михайловна

- ; ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России. – Воронеж, 2016. – 22 с.
126. Эндокринные заболевания поджелудочной железы / Е. С. Дёмина, В. А. Кузькин, М. Ф. Логачёв, П. В. Шумилов. – DOI 10.20953/1727-5784-2020 // Вопросы детской диетологии. – 2020. – № 18 (3). – С. 45-53.
127. A hybrid machine learning-based method for classifying the Cushing's Syndrome with comorbid adrenocortical lesions / J. Y. Yang, M. Q. Yang, Z. Luo [et al.] // BMC genomics. – 2008. – Volume 9, № 1. – P. 1-20.
128. A randomized trial of the effects of reducing television viewing and computer use on body mass index in young children / L. H. Epstein, J. N. Roemmich, J. L. Robinson [et al.]. – DOI 10.1001/archpediatrics.2007.45 // Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine. – 2008. – Volume 162, № 3. – P. 239-245.
129. A switch in hepatic cortisol metabolism across the spectrum of non alcoholic fatty liver disease / A. Ahmed, E. Rabbitt, T. Brady [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0029531 // PLoS One. – 2012. – Volume 7, № 2. – e29531.
130. A systemic review and meta-analysis suggests obesity predicts onset of chronic kidney disease in the general population / C. Carofalo, S. Borelli, R. Minutolo [et al.] // Kidney International. – 2017. – Volume 91. – P. 1224-1235.
131. Abràmoff, M. D. Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices / M. D. Abràmoff, P. T. Lavin, M. Birch. – Text: electronic // Digital Medicine. – 2018. – № 39. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41746-018-0040-6/>.
132. Acute central neuropeptide Y administration increases food intake but does not affect hepatic very low-density lipoprotein (VLDL) production in mice / J. J. Geerling, Y. Wang, L. M. Havekes [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0055217 // PLoS One. – 2013. – Volume 8, № 2. – P. e55217.
133. Adipokines and Obesity. Potential Link to Metabolic Disorders and Chronic Complications / K. Zorena, O Jachimowicz-Duda, D. Ślęzak [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Volume 21, № 10. – P. 3570.

134. Adiponectin counteracts cytokine- and fatty acid-induced apoptosis in the pancreatic beta-cell line INS-1 / I. Rakatzi, H. Mueller, O. Ritzeler. – DOI 10.1007/s00125-003-1293-3 // *Diabetologia*. – 2004. – Volume 47. – P. 249-258.
135. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / S. Li, H. J. Shin, E. L. Ding [et al.] // *JAMA*. – 2009. – Volume 302, № 2. – P. 179-188.
136. Afkarian, M. Diabetic kidney disease in children and adolescents / M. Afkarian // *Pediatric Nephrology*. – 2015. – Volume 30. – P. 65-74.
137. Albalade, A. Semi-supervised and unsupervised machine learning: novel strategies / A. Albalade, W. Minker. – John Wiley & Sons, 2013. – 320 p.
138. Alexiadou, K. Cracking the combination: gut hormones for the treatment of obesity and diabetes / K. Alexiadou, O. Anyiam, T. Tan. – DOI 10.1111/jne.12664 // *Journal Neuroendocrinology*. – 2019. – № (5). – e12664.
139. Antibiotic use during pregnancy and childhood overweight: A population-based nationwide cohort study / T. Jess, C. S. Morgen, M. C. Harpsøe [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-019-48065-9 // *Scientific Reports*. – 2019. – Volume 9, № 1. – P. 11528.
140. Association between Characteristics at Birth, Breastfeeding and Obesity in 22 Countries: The WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative - COSI 2015/2017 / A. I. Rito, M. Buoncristiano, A. Spinelli [et al.]. – DOI 10.1159/000500425 // *Obesity Facts*. – 2019. – Volume 12 (2). – P. 226-243.
141. Association between insulin resistance and haematological parameters: a cohort study from adolescence to adulthood / D. Ferreira, M. Severo, J. Araújo [et al.]. – DOI 10.1002/dmrr.3194 // *Diabetes/Metabolism Research and views*. – 2019. – Volume 35, № 8. – e3194.
142. Association between objectively measured body composition, sleep parameters and physical activity in preschool children: a cross-sectional study / J. Wyszynska, P. Matłosz, M. Asif [et al.]. – DOI 10.1136/bmjopen-2020-042669 // *BMJ Open*. – 2021. – Volume 11, № 1. – e042669.
143. Association Between Serum Hemoglobin Levels and Non Alcoholic Fatty Liver

- Disease in a Mexican Population / E. Juárez-Hernández, N. Chávez-Tapia, D. Brizuela-Alcántara [et al.]. – DOI 10.5604/01.3001.0012.0920 // *Annals of Hepatology*. – 2018. – Volume 17, № 4. – P. 577-584.
144. Association Between Sleep Duration, Obesity, and School Failure Among Adolescents / S. Litsfeldt, T. M. Ward, P. Hagell, P. Garmy. – DOI 10.1177/1059840520901335 // *Journal of School Nursing*. – 2020. – Volume 36, № 6. – P. 458-463.
145. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults / J. Chen, D. Gu, C. S. Chen [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2007. – Volume 22, № 4. – P. 1100-1106.
146. Association of a history of childhood-onset obesity and dieting with eating disorders / H. Cena, F. C. Stanford, L. Ochner [et al.]. – DOI 10.1080/10640266.2017.1279905 // *Journal of Eating Disorders*. – 2017. – Volume 25. – P. 216-229.
147. Association of caesarean delivery with child adiposity from age 6 weeks to 15 years / J. Blustein, T. Attina, M. Liu [et al.]. – DOI 10.1038/ijo.2013.49 // *International Journal of Obesity (London)*. – 2013. – Volume 37, № 7. – P. 900-906.
148. Association of Childhood Obesity and the Immune System: a Systematic Review of Reviews / R. Kelishadi, M. Roufarshbaf, S. Soheili [et al.] // *Childhood obesity*. – 2017. – Volume 13, № 4. – P. 332-346.
149. Association of childhood obesity with risk of early all-cause and cause-specific mortality: A Swedish prospective cohort study / L. Lindberg, P. Danielsson, M. Persson [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pmed.1003078 // *PLoS Med*. – 2020 Volume 17, № 3. – e1003078.
150. Association of erythrocyte parameters with metabolic syndrome in the Pearl River Delta region of China: a cross sectional study / L. L. Huang, D. Dou, N. Liu [et al.]. – DOI 10.1136/bmjopen-2017-019792 // *BMJ Open*. – 2018. – № 8. – e019792.
151. Association of high birth weight with overweight and obesity in Chinese students aged 6-18 years: a national, cross-sectional study in China / Z. Zou, Z. Yang, Z. Yang [et al.]. – DOI 10.1136/bmjopen-2018-024532 // *BMJ Open*. – 2019. – Volume

- 9, № 5. – e024532.
152. Association of type 1 diabetes vs type 2 diabetes diagnosed during childhood and adolescence with complications during teenage years and young adulthood / D. Dabelea, J. M. Stafford, E. J. Mayer-Davis [et al.] // JAMA. – 2017. – Volume 317. – P. 825-835.
153. Associations between leptin and the leptin / adiponectin ratio and incident Type 2 diabetes in middle-aged men and women: results from the MONICA / KORA Augsburg study 1984-2002 / B. Thorand, A. Zierer, J. Baumert [et al.]. – DOI 10.1111/j.1464-5491.2010.03043.x // Diabetic Medicine. – 2010. – Volume 27, № 9. – P. 1004-1011.
154. Associations of sleep duration on school nights with self-rated health, overweight, and depression symptoms in adolescents: problems and possible solutions / S. C. Yeo, A. M. Jos, C. Erwin [et al.]. – DOI 10.1016/j.sleep.2018.10.041 // Sleep medicine. – 2019. – Volume 60. – P. 96-108.
155. Atlas of Childhood Obesity October / compiled by T. Lobstein, H. Brinsden. – London, 2019. – 212 p.
156. Auer, M.K. Investigating the role of cortisol and growth hormone in fatty liver development: fatty liver index in patients with pituitary adenomas / M. K. Auer, G. K. Stalla, M. R. Stieg. – DOI 10.1007/s11102-016-0726-1 // Pituitary. – 2016. – Volume 19, № 5. – P. 461-471.
157. Automatic detection of acromegaly from facial photographs using machine learning methods / X. Kong, S. Gong, L. Su [et al.] // EBioMedicine. – 2018. – Volume 27. – P. 94-102.
158. BarPrevalence of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease / K. P. Newton, J. Hou, N. A. Crimmins [et al.]. – DOI 10.1001/jamapediatrics.2016.1971 // JAMA Pediatrics. – 2016. – Volume 170 (10). – e161971.
159. Belcher, J.M. Clinical applications of biomarkers for acute kidney injury / J. M. Belcher, C. J. Edelstein, C. R. Parikh // American Journal of Kidney Diseases. – 2011. – Volume 57, № 6. – P. 930-940.

160. Bellinger, L. L. The dorsomedial hypothalamic nucleus and its role in ingestive behavior and body weight regulation: lessons learned from lesioning studies / L. L. Bellinger, L. L. Bernardis. – DOI 10.1016/s0031-9384(02)00756-4 // *Physiology & Behavior*. – 2002. – Volume 76. – P. 431-442.
161. Biomarkers of Drug-Induced Kidney Toxicity / B. R. Griffin, S. Faubel, Ch. L. Edelstein. – DOI 10.1097/FTD.0000000000000589 // *Therapeutic Drug Monitoring*. – 2019. – Volume 41, № 2. – P. 213-226.
162. Bishop C. M. Pattern recognition and machine learning / C. M. Bishop, N. M. Nasrabadi. – New York : Springer, 2006. – 758 p.
163. Boyer, B. P. Childhood body mass index trajectories predicting cardiovascular risk in adolescence / B. P. Boyer, J. A. Nelson, S. C. Holub. – DOI 10.1016/j.jadohealth.2015.01.006 // *Journal of Adolescent Health*. – 2015. – Volume 56, № 6. – P. 599-605.
164. Breast-feeding and childhood obesity – a systematic review / S. Arenz, R. Rückerl, B. Koletzko, R. von KriesInt. – DOI 10.1038/sj.ijo.0802758 // *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. – 2004. – Volume 10. – P. 1247-1256.
165. Brecelj, J. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children / J. Brecelj, R. Orel. – DOI 10.3390/medicina5707071 // *Medicina*. – 2021. – Volume 57, № 7. – P. 719-734.
166. Browning, J. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury / J. Browning, J. Horton // *Journal of Clinical Investigation*. – 2004. – Volume 114. – P. 147-152.
167. Burnett, M. S. Cross-Sectional Associations of Resistin, Coronary Heart Disease, and Insulin Resistance / M. S. Burnett, J. M. Devaney, R. J. Adenika // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2006. – Volume 91, № 1. – P. 64-68.
168. Can children obesity influence later chronic kidney disease? / L. Jadresic, R. J. Silverwood, S. Kinra [et al.] // *Pediatric Nephrology*. – 2019. – Volume 34, № 12. – P. 2457-2477.
169. Cardon, G. Comparison of Pedometer and Accelerometer Measures of Physical Activity in Preschool Children / G. Cardon, I. de Bourdeaudhuij // *Pediatric Exercise Science*. – 2007. – Volume 19, № 2. – P. 205-214.

170. Carnell, S. Appetite and adiposity in children: evidence for a behavioral susceptibility theory of obesity / S. Carnell, J. Wardle // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2008. – Volume 88, № 1. – P. 22-29.
171. Carnell, S. Appetitive traits and child obesity: measurement, origins and implications for intervention / S. Carnell, J. Wardle // *Proceedings of the Nutrition Society*. – 2008. – Volume 67. – P. 343-355.
172. Central aortic pressure, arterial stiffness and echocardiographic parameters of children with overweight/obesity and arterial hypertension / J. Wójtowicz, A. Łempicka, W. Łuczyński [et al.]. – DOI 10.17219/acem/65485 // *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. – 2017. – Volume 26, № 9. – P. 1399-1404.
173. Chandra, R. Cholecystokinin / R. Chandra, R. A. Liddle. – DOI 10.1097/MED.0b013e3280122850 // *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*. – 2007. – Volume 14, № 1. – P. 63-67.
174. Changes in body mass index in children and adolescents in Israel during the COVID-19 pandemic / S. Shalitin, M. Phillip, M. Yackobovitch-Gavan. – DOI 10.1038/s41366-022-01092-5 // *International Journal of Obesity*. – 2022. – Volume 46 (6). – P. 1160-1167.
175. Characteristics associated with decreased or increased mortality risk from glycemetic therapy among patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk: machine learning analysis of the ACCORD trial / S. Basu, S. Raghavan, D. J. Wexler, S. A. Berkowitz // *Diabetes Care*. – 2018. – Volume 41, № 3. – P. 604-612.
176. Characteristics of Adolescents and Youth with Recent-Onset Type 2 Diabetes: the TODAY Cohort at Baseline / K. C. Copeland, P. Zeitler, M. Geffner [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2010-1642 // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2011. – Volume 96, № 1. – P. 159-167.
177. Characteristics of screen media use associated with higher BMI in young adolescents / D. S. Bickham, E. A. Blood, C. E. Walls [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2012-1197 // *Pediatrics*. – 2013. – Volume 131, № 5. – P. 935-941.
178. Chaudhri, O. Gastrointestinal hormones regulating appetite / O. Chaudhri, C. Small, S. Bloom. – DOI 10.1098/rstb.2006.1856 // *Philosophical Transactions of the Royal*

- Society B: Biological Sciences. – 2006. – Volume 361 (1471). – P. 1187-1209.
179. Child and adolescent obesity: part of a bigger picture / T. Lobstein, R. Jackson-Leach, M. L. Moodie [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(14)61746-3 // *Lancet*. – 2015. – Volume 20, № 385 (9986). – P. 2510-2520.
180. Child Growth Standards (for children under 5 years of age). – WHO. – URL: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/software>. – Text: electronic.
181. Childhood obesity: causes and consequences / K. Sahoo, B. Sahoo, A. K. Choudhury [et al.]. – DOI 10.4103/2249-4863.154628 // *Journal Family Medicine Primary Care*. – 2015. – Volume 4 (2). – P. 187-92.
182. Children and adolescents' exposure to food and beverage marketing in social media apps / M. Potvin Kent, E. Pauzé, E. A. Roy [et al.]. – DOI 10.1111/ijpo.12508 // *Pediatric Obesity*. – 2019. – Volume 14 (6). – e12508.
183. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulinresistance / H. Xu, G. T. Barnes, Q. Yang [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2003. – № 112. – P. 1821-1830.
184. Chronic neuropeptide Y infusion into the lateral ventricle induces sustained feeding and obesity in mice lacking either Npy1r or Npy5r expression / P. D. Raposinho, T. Pedrazzini, R. B. White [et al.]. – DOI 10.1210/en.2003-0914 // *Endocrinology*. – 2004. – Volume 145 (1). – P. 304-10.
185. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity / M. Tschöp, C. Weyer, P. A. Tataranni. – DOI 10.2337/diabetes.50.4.707 // *Diabetes*. – 2001. – Volume 50 (4). – P. 707-9.
186. Cleophas, T. J. Machine learning in medicine – a complete overview / T. J. Cleophas, A. H. Zwinderman. – DOI 10.1007/978-3-319-15195-3. – Switzerland : Springer International Publishing, 2015. – 498 p.
187. Clinical characteristics and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in children with obesity / L. Peng, S. Wu, N. Zhou [et al.]. – DOI 10.1186/s12887-021-02595-2 // *BMC Pediatrics*. – 2021. – Volume 21 (1). – P. 122.
188. Consequences of Low Sleep Duration in Anthropometric and Body Composition Parameters of Chilean Preschoolers / C. Alvarez, L. Paredes-Arévalos, I. Obando [et

- al.]. – DOI 10.3390/children8010008 // *Children* (Basel). – 2020. – Volume 25, № 8 (1). – P. 1-16.
189. Cooke, J. P. Does leptin cause vascular disease? / J. P. Cooke, R. K. Oka // *Circulation*. – 2002. – Volume 106, № 15. – P. 1904-1905.
190. Cork, S. C. The role of the vagus nerve in appetite control: Implications for the pathogenesis of obesity / S. C. Cork. – DOI 10.1111/jne.12643 // *Journal of Neuroendocrinology*. – 2018. – Volume 30, № 11. – e12643.
191. C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis / L. Badimon, E. Peña, G. Arderiu [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2018.00430 // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – № 9. – P. 430.
192. C-reactive protein, insulin resistance and risk of cardiovascular disease: a population-based study / J. Jeppesen, T. W. Hansen, M. H. Olsen [et al.] // *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. – 2008. – Volume 15. – P. 594-598.
193. C-terminal fragment of Agouti-related protein increases feeding and antagonizes the effect of alpha-melanocyte stimulating hormone in vivo / M. Rossi, M. S. Kim, D. G. Morgan [et al.]. – DOI 10.1210/endo.139.10.6332 // *Endocrinology*. – 1998. – Volume 139, № 10. – P. 4428-31.
194. C-terminal octapeptide of cholecystokinin decreases food intake in man / H. R. Kissileff, F. X. Pi-Sunyer, J. Thornton, G. P. Smith. – DOI 10.1093/ajcn/34.2.154 // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 1981. – Volume 34. – P. 154-160.
195. Dakhkilgova, Kh. T. Childhood obesity: the current state of the problem / Kh. T. Dakhkilgova // *Pediatric Nutrition*. – 2019. – Volume 17, № 5. – P. 47-53.
196. DASH Dietary Approaches to Stop Hypertension Diet Is Effective Treatment for Stage 1 Isolated Systolic Hypertension / T. Moore, P. Conlin, J. Ard, L. Svetkey. – DOI 10.1161/01.hyp.38.2.155 // *Hypertension*. – 2001. – № 38 (2). – P. 155-158.
197. Decreased circulating levels of Spexin in obese children / S. Kumar, J. Hossain, N. Nader [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2016. – Volume 101, № 7. – P. 2931-2936.

198. Decreased serum glicentin concentration in patients with severe and morbid obesity / J. Raffort, P. Panaïa-Ferrari, F. Lareyre [et al.]. – DOI 10.1177/0004563217700172 // *Annals of Clinical Biochemistry*. – 2018. – Volume 55 (2). – P. 198-204.
199. Determination of early urinary renal injury markers in obese children / N. Goknar, F. Oktem, L.T. Ozgen [et al.] // *Pediatric Nephrology*. – 2015. – Volume 30, № 1. – P. 139-145.
200. Development and preliminary validation of a Family Nutrition and Physical Activity (FNPA) screening tool / M. A. Ihmels, G. J. Welk, J. C. Eisenmann, S. M. Nusser. – DOI 10.1186/1479-5868-6-14 // *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. – 2009. – Volume 38. – P. 60-68.
201. Development and validation of a deep learning system for diabetic retinopathy and related eye diseases using retinal images from multiethnic populations with diabetes / D. S. W. Ting, C. Y. L. Cheung, G. Lim [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2017. – Volume 318 (22). – P. 2211-2223.
202. Development of a deep learning algorithm for automatic diagnosis of diabetic retinopathy / M. Raju, V. Pagidimarri, R. Barreto [et al.] // *Studies in Health Technology and Informatics*. – 2017. – Volume 245. – P. 559-563.
203. Development of overweight in an atherosclerosis prevention trial starting in early childhood. The STRIP study / M. Hakanen, H. Lagström, T. Kaitosaari [et al.]. – DOI 10.1038/sj.ijo.0803249 // *International Journal of Obesity*. – 2006. – Volume 30, № 4. – P. 618-626.
204. Dietary Macronutrient Intake During the First 10 Years of Life in a Cohort of Italian Children / E. Verduci, G. Radaelli, G. Stival [et al.]. – DOI 10.1097/mpg.0b013e318058ca4e // *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. – 2007. – Volume 45 (1). – P. 90-95.
205. Digital Childhood: Electronic Media and Technology Use Among Infants, Toddlers, and Preschoolers / E. Vandewater, V. Rideout, E. Wartella [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2006-1804 // *Pediatrics*. – 2007. – Volume 119 (5). – e1006-e1015.
206. Ding, W. Early markers of obesity-related renal injury in childhood / W. Ding, R. H. Mak // *Pediatric Nephrology*. – 2015. – Volume 30, № 1. – P. 1-4.

207. Ding, W. Impact of obesity on kidney function and blood pressure in children / W. Ding, W. W. Cheung, R. H. Mak. – DOI 10.5527/wjn.v4.i2.223 // World Journal of Nephrology. – 2015. – Volume 4, № 2. – P. 223-229.
208. Distribution and biological activity of obestatin in the rat / S. L. Dun, G. C. Brailoiu, E. Brailoiu [et al.] // Journal of Endocrinology. – 2006. – Volume 191. – P. 481-489.
209. Does birth mode modify associations of maternal pre-pregnancy BMI and gestational weight gain with the infant gut microbiome? / S. B. Singh, J. Madan, M. Coker [et al.]. – DOI 10.1038/s41366-018-0273-0 // International Journal of Obesity. – 2020. – Volume 44 (1). – P. 23-32.
210. Does vaginal delivery mitigate or strengthen the intergenerational association of overweight and obesity? Findings from the Boston Birth Cohort / N. T. Mueller, G. Mao, W. L. Bennet [et al.]. – DOI 10.1038/ijo.2016.219 // International Journal of Obesity. – 2017. – Volume 41 (4). – P. 497-501.
211. Drug interventions for the treatment of obesity in children and adolescents / E. Mead, G. Atkinson, B. Richter [et al.] // Cochrane database of systematic reviews. – 2016. – Volume 29, № 11.
212. Duration of Breastfeeding and Risk of Overweight: A Meta-Analysis / T. Harder, R. Bergmann, G. Kallischnigg, A. Plagemann. – DOI 10.1093/aje/kwi222 // American Journal of Epidemiology. – 2005. – Volume 162, № 5. – P. 397-403.
213. Duration of Breastfeeding, but Not Timing of Solid Food, Reduces the Risk of Overweight and Obesity in Children Aged 24 to 36 Months: Findings from an Australian Cohort Study / S. Bell, S. S. Y. Yew, G. Devenish [et al.]. – DOI 10.3390/ijerph15040599 // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2018. – Volume 26, № 15 (4). – P. 599-613.
214. Early-Life Nutrition, Growth Trajectories, and Long-Term Outcome / F. Haschke, C. Binder, M. Huber-Dangl, N. Haiden. – DOI 10.1159/000490299 // Nestlé Nutrition Institute workshop series. – 2019. – Volume 90. – P. 107-120.
215. Effect of an obesity prevention program focused on motivating environments in childhood: a school-based prospective study / Y. Yang, B. Kang, E. Y. Lee [et al.] // International Journal of Obesity. – 2017. – Volume 41, № 7. – P. 1027–1034.

216. Effect of Infant Feeding on the Risk of Obesity Across the Life Course: A Quantitative Review of Published Evidence / C. Owen, R. Martin, P. Whincup [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2004-1176 // *Pediatrics*. – 2005. – Volume 115 (5). – P. 1367-1377.
217. Effect of obesity and type 2 diabetes, and glucose ingestion on circulating spexin concentration in adolescents / S. K. Hodges, A. M. Teague, P. S. Dasari, K. R. Short. – DOI 10.1111/pedi.12549 // *Pediatric Diabetes*. – 2018. – Volume 19, № 2. – P. 212-216.
218. Effects of cholecystokinin-octapeptide (CCK-8) on food intake and gastric emptying in man / N. Muurahainen, H. R. Kissileff, A. J. Derogatis, F. X. Pi-Sunyer // *Physiology and Behavior*. – 1988. – Volume 44. – P. 645-649.
219. Effects of estradiol on liver estrogen receptor-alpha and its mRNA expression in hepatic fibrosis in rats / J. W. Xu, J. Gong, X. M. Chang [et al.]. – DOI 10.3748/wjg.v10.i2.250 // *World Journal of Gastroenterology*. – 2004. – Volume 10, № 2. – P. 250-254.
220. Effects of Mobile Phone Application Combined with or without Self-Monitoring of Blood Glucose on Glycemic Control in Patients with Diabetes: a Randomized Controlled Trial / Y. Yu, Q. Yan, H. Li [et al.]. – DOI 10.1111/jdi.13031 // *Journal of Diabetes Investigation*. – 2019. – Volume 10, № 5. – P. 1365-1371.
221. Eisenmann, J. C. Sleep duration and overweight among Australian children and adolescents / J. C. Eisenmann, P. Ekkekakis, M. Holmes. – DOI 10.1080/08035250600731965 // *Acta Paediatrica*. – 2006. – Volume 95, № 8. – P. 956-963.
222. Electronic nose: A non-invasive technology for breath analysis of diabetes and lung cancer patients / B. Behera, R. Joshi, G. A. Vishnu [et al.] // *Journal of breath research*. – 2019. – Volume 13, № 2. – 024001.
223. Elevated Hemoglobin Level Is Associated With Advanced Fibrosis in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease / V. Giorgio, A. Mosca, A. Alterio [et al.]. – DOI 10.1097/MPG.0000000000001614 // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2017. – Volume 65, № 2. – P. 150-155.

224. Elevated serum IL-6, IL-8, MCP-1, CRP, and IFN- γ levels in 10- to 11-year-old boys with increased BMI / L. Utsal, V. Tillmann, M. Zilmer [et al.]. – DOI 10.1159/000339831 // *Hormone Research in Paediatrics*. – 2012. – Volume 78(1). – P. 31-39.
225. Ells, L. J. Interventions for treating children and adolescents with overweight and obesity: an overview of Cochrane reviews / L. J. Ells, K. Rees, T. Brown [et al.]. – DOI 10.1038/s41366-018-0230-y // *International Journal of Obesity*. – 2018. – Volume 42, № 11. – P. 1823-1833.
226. Emerging biomarkers of chronic kidney diseases in children / J. H. Greenberg, A. Kakajiwala, R. Chirag [et al.] // *Pediatric Nephrology*. – 2018. – Volume 33. – P. 925-933.
227. Excessive Gestational Weight Gain: Long-Term Consequences for the Child / J. Baran, A. Weres, E. Czenczek-Lewandowska [et al.]. – DOI 10.3390/jcm9123795 // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Volume 9, № 12. – P. 3795.
228. Expression and role of leptin under hypoxic condition in human testis: organotypic in vitro culture experiment and clinical study on patients with varicocele / K. Ni, K. Steger, H. Yang [et al.]. – DOI 10.1016/j.juro.2014.06.072 // *Journal of Neurology*. – 2015. – Volume 193 (1). – P. 360-367.
229. First-work urine beta-2 microglobulin levels in term healthy neonates / S. Tzvi-Behr, H. Ivgi, Y. Frishberg, E. B. Shalom // *Pediatric Nephrology*. – 2021. – Volume 36 (6). – P. 1511-1514.
230. Fröschl, B. Prävention von Adipositas bei Kindern und Jugendlichen. (Verhalten- und Verhältnisprävention) / B. Fröschl, S. Haas, C. Wirl. – Köln, 2009. – 98 p.
231. Function of obestatin in the digestive system / Y. X. Xing, L. Yang, H. Y. Kuang [et al.]. – DOI 10.1016/j.nut.2016.08.009 // *Nutrition*. – 2017. – Volume 34. – P. 21-28.
232. Functions of galanin, spexin and kisspeptin in metabolism, mood and behavior / E. G. Mills, C. Izzi-Engbeaya, A. Abbara [et al.]. – DOI 10.1038/s41574-020-00438-1 // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2021. – Volume 17, № 2. – P. 97-113.
233. Gargeya, R. Automated identification of diabetic retinopathy using deep learning / R. Gargeya, T. Leng // *Ophthalmology*. – 2017. – Volume 124, № 7. – P. 962-969.

234. Gariani, K. Pathophysiology of NASH in endocrine diseases / K. Gariani, F. R. Jornayvaz. – DOI 10.1530/EC-20-0490 // Endocrine Connections. – 2021. – Volume 10, № 2. – P. 52-65.
235. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach / M. Kojima, H. Hosoda, Y. Date [et al.] // Nature. – 1999. – Volume 402 (6762). – P. 656-660.
236. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY (3-36): Secretory Controls and Physiological Roles in Eating and Glycemia in Health, Obesity, and After RYGB / R. E. Steinert, C. Feinle-Bisset, L. Asarian [et al.]. – DOI 10.1152/physrev.00031.2014 // Physiological Reviews. – 2017. – Volume 97, № 1. – P. 411-463.
237. Gnudi, L. Diabetic Nephropathy: Perspective on Novel Molecular Mechanisms / L. Gnudi, R. Coward, D. A. Long // Trends in endocrinology and metabolism. – 2016. – Volume 27, № 11. – P. 820-830.
238. Growth and obesity through the first 7 y of life in association with levels of maternal glycemia during pregnancy: a prospective cohort study / Y. Zhu, S. F. Olsen, P. Mendola [et al.]. – DOI 10.3945/ajcn.115.121780 // American Journal of Clinical Nutrition. – 2016. – Volume 103, № 3. – P. 794-800.
239. Günther A. Protein intake during the period of complementary feeding and early childhood and the association with body mass index and percentage body fat at 7 y of age / A. Günther, A. Buyken, A. Kroke. – DOI 10.1093/ajcn/85.6.1626 // American Journal of Clinical Nutrition. – 2007. – Volume 85, № 6. – P. 1626-1633.
240. Hall, J. E. The kidney, hypertension, and obesity / J. E. Hall // Hypertension. – 2003. – Volume 41, № 3, Part 2. – P. 625-633.
241. Hamet, P. Artificial intelligence in medicine / P. Hamet, J. Tremblay // Metabolism. – 2017. – Volume 69. – S36-S40.
242. Harrington, L. Primer on Artificial Intelligence Used in Electronic Health Records / L. Harrington // AACN Advanced Critical Care. – 2022. – Volume 33, № 2. – P. 130-133.
243. Hematocrit is associated with fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis / Y. Li, L. Liu, B. Wang [et al.]. – DOI 10.1097/MEG.000000000000015 //

- European Journal of Gastroenterology & Hepatology. – 2014. – Volume 26, № 3. – P. 332-338.
244. High levels of CRP in morbid obesity: the central role of adipose tissue and lessons for clinical practice before and after bariatric surgery / A. C. Paepegaey, L. Genser, J. L. Bouillot [et al.]. – DOI 10.1016/j.soard.2014.06.010 // Surgery for Obesity and Related Diseases – 2015. – Volume 11 (1). – P. 148-54.
245. High Prevalence of Prediabetes in a Swedish Cohort of Severely Obese Children / A. E. Ek, S. M. Rössner, E. Hagman, C. Marcus. – DOI 10.1111/pedi.12136 // Pediatric Diabetes. – 2015. – Volume 16, № 2. – P. 117-128.
246. Hojs, R. Markers of Inflammation and Oxidative Stress in the Development and Progression of Renal Disease in Diabetic Patients / R. Hojs, R. Ekart, S. Bevc, N. Hojs // Nephron. – 2016. – Volume 133, № 3. – P. 159-162.
247. Holst, J. J. The incretin system in healthy humans: the role of GIP and GLP-1 / J. J. Holst. – DOI 10.1016/j.metabol.2019.04.014 // Metabolism. – 2019. – Volume 96. – P. 46-55.
248. Hornberger, L. L. Committee on Adolescence. Identification and Management of Eating Disorders in Children and Adolescents / L. L. Hornberger, M. A. Lane. – Pediatrics. – 2021. – Volume 147. – e2020040279.
249. Hu, S. Identification of key pathways and genes in anaplastic thyroid carcinoma via integrated bioinformatics analysis / S. Hu, Y. Liao, L. Chen // Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. – 2018. – Volume 24. – P. 6438.
250. Huang Y. Neuropeptide Y and Metabolism Syndrome: an Update on Perspectives of Clinical Therapeutic Intervention Strategies / Y. Huang, X. Lin, S. Lin. – DOI 10.3389/fcell.2021.695623 // Frontiers in Cell and Developmental Biology. – 2021. – № 9. – P. 695623.
251. Hypertension in High School Students: Genetic and Environmental Factors: The HYGEM Study / R. Bigazzi, L. Zagato, C. Lanzani [et al.]. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13818 // Hypertension. – 2020. – Volume 75, № 1. – P. 71-78.

252. IDEFICS consortium. Effects of a community-oriented obesity prevention programme on indicators of body fatness in preschool and primary school children. Main results from the IDEFICS study / S. De Henauw, I. Huybrechts, I. De Bourdeaudhuij [et al.]. – DOI 10.1111/obr.12346 // *Obesity Reviews*. – 2015. – Volume 16, Supplement 2. – P. 16-29.
253. IDEFICS consortium. Timing of solid food introduction and association with later childhood overweight and obesity: The IDEFICS study / S. Papoutsou, S. C. Savva, M. Hunsberger [et al.]. – DOI 10.1111/mcn.12471 // *Maternal Child Nutrition*. – 2018. – Volume 14 (1). – e12471.
254. IL-6, IL-8 and IL-10 levels in healthy weight and overweight children / C. S. Tam, S. P. Garnett, C. T. Cowell [et.al.]. – DOI 10.1159/000277632 // *Hormone Research in Paediatrics*. – 2010. – Volume 73 (2). – P. 128-34.
255. Impact of Exposure to Antibiotics During Pregnancy and Infancy on Childhood Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Wan, M. Guo, T. Zhang [et al.]. – DOI 10.1002/oby.22747 // *Obesity (Silver Spring)*. – 2020. – Volume 28 (4). – P. 793-802.
256. Impact of Maternal Glucose and Gestational Weight Gain on Child Obesity over the First Decade of Life in Normal Birth Weight Infants / T. A. Hillier, K. L. Pedula, K. K. Vesco [et al.]. – DOI 10.1007/s10995-016-1955-7 // *Maternal and Child Health Journal*. – 2016. – Volume 20, № 8. – P. 1559-1568.
257. Impact of TNF inhibition on insulin resistance and lipids levels in patients with rheumatoid arthritis / L. S. Tam, B. Tomlinson, T. T. Chu [et al.]. – DOI 10.1007/s10067-007-0539-8 // *Clinical Rheumatology*. – 2007. – Volume 26 (9). – P. 1495-8.
258. Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance in Children and Adolescents with Overweight / P. Di Bonito, L. Pacifico, C. Chiesa [et al.]. – DOI 10.1007/s40618-016-0576-8 // *The Journal of Endocrinological Investigation*. – 2017. – Volume 40, № 4. – P. 409-416.
259. Impaired Glucose Tolerance in Obese White Children and Adolescents: Three to Five Year Follow-Up in Untreated Patients. – DOI 10.1055/s-0030-1263150 / M.

- Kleber, G. deSousa, S. Papcke [et al.] // *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. – 2011. – Volume 119, № 3. – P. 172-176.
260. Implementation of school based physical activity interventions: a systematic review / P. J. Naylor, L. Nettlefold, D. Race [et al.]. – DOI 10.1016/j.ypmed.2014.12.034 // *American Journal of Preventive Medicine*. – 2015. – Volume 72. – P. 95-115.
261. Increased food energy supply is more than sufficient to explain the US epidemic of obesity / B. Swinburn, G. Sacks, E. Ravussin. – DOI 10.3945/ajcn.2009.28595 // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2009. – Volume 90 (6). – P. 1453-1456.
262. Influence of obesity on course of chronic kidney disease in children / T. Nastausheva, N. Nastausheva, T. V. Chubarov [et al.] // *Pediatric Nephrology*. – 2019. – Volume 34 (10). – P. 1982-1983.
263. Influence of weight reduction on blood levels of C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and oxylipins in obese subjects / K. Möller, A. I. Ostermann, K. Rund [et al.] // *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. – 2016. – Volume 106. – P. 39-49.
264. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity / K. Miyawaki, Y. Yamada, N. Ban [et al.]. – DOI 10.1038/nm727 // *Nature Medicine*. – 2002. – Volume 8, № 7. – P. 738-742.
265. Inhibitory effect of IL-8 on insulin action in human adipocytes via MAP kinase pathway / C. Kobashi, S. Asamizu, M. Ishiki [et al.]. – DOI 10.1186/1476-9255-6-25 // *Journal of Inflammation-London*. – 2009. – Volume 27, № 6. – P. 25-31.
266. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance / L. Czako, P. Hegyi, Z. Jr. Rakonczay [et al.]. – DOI 10.1159/00018116 // *Pancreatology*. – 2009. – Volume 9, № 4. – P. 351-359.
267. Interleukin – 18 / S. Wang, E. Chen, S. Yung, L. Shi // *International Heart Journal*. – 2018. – Volume 59. – P. 786-790.
268. Interleukin -18 and neutrophil-gelatinase associated lipocalin in assessment of the risk of contrast-induced nephropathy in children / M. Lichosik, J. N. Johnson, D.

- Freibe [et al.] // *Central-European Journal of Immunology*. – 2015. – Volume 40, № 4. – P. 447-453.
269. INTERSALT study findings. Public health and medical care implications / J. Stamler, G. Rose, R. Stamler [et al.] // *Hypertension*. – 1989. – Volume 14 (5). – P. 570-7.
270. Interventions for preventing obesity in children / E. Waters, A. de Silva-Sanigorski, B. Burford [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.cd001871 // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2011. – Volume 7 (12). – CD001871.
271. Intestinal microflora and body mass index during the first three years of life: an observational study / C. Vael, S. L. Verhulst, V. Nelen [et al.]. – DOI 10.1186/1757-4749-3-8 // *Gut Pathogens*. – 2011. – Volume 23, № 3 (1). – P. 8.
272. Investigation of Clinical and Pathological Relationships between Adult- and Pediatric-type NASH in Korean Children / J. Yoon, B. H. Park, J. H. Kim [et al.]. – DOI 10.3346/jkms.2018.33.e34 // *Journal of Korean medical science*. – 2018. – Volume 33, № 5. – e34.
273. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase / L. Kjeldsen, A. H. Johnsen, H. Sengelov [et al.] *The Journal of Biological Chemistry*. – 1993. – Volume 268, № 14. – P. 10425-1032.
274. Itoh, H. Pre-emptive medicine for hypertension and its prospects / H. Itoh, K. Hayashi, K. Miyashita // *Hypertension Research*. – 2019. – Volume 42, № 3. – P. 301-305.
275. Johar, D. R. Biomarkers of stress-mediated metabolic deregulation in diabetes mellitus / D. R. Johar, L. N. Bernstein // *Diabetes research and clinical practice*. – 2017, Volume 126. – P. 222-229.
276. Kelley, G. Effects of Exercise in the Treatment of Overweight and Obese Children and Adolescents: a Systematic Review of Meta-Analyses / G. Kelley, K. Kelley. – DOI10.1155/2013/783103 // *Journal of Obesity*. – 2013. – Volume 2013. – P. 1-10.
277. Kelly, A. S. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity / A. S. Kelly, P. Auerbach, M. Barrientos-Perez [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1916038 // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. –

- Volume 382. – P. 2117-2128.
278. KIM-1 mediates fatty acid uptake by renal tubular cells to promote progressive diabetic kidney disease / V. K. Kuchroo, V. K. J. Hawkins, T. Ichimura, J. V. Bonventre // *Cell Metabolism*. – 2021. – Volume 33, № 5. – P. 1042-1061.
279. KIM-1 как биомаркер острого повреждения почек у пациентов с острым коронарным синдромом и онкологическими заболеваниями / З. Д. Михайлова, Д. В. Пивоваров, С. М. Румянцева, А. Р. Пивоварова // *Клиническая нефрология*. – 2021. – № 1. – С. 50-56.
280. Kjetså I. Age, income and sleep duration were associated with outcomes in children participating in weight management / I. Kjetså, P. A. Halvorsen, A. S. Kokkvoll. – DOI 10.1111/apa.16339 // *Acta Paediatrica*. – 2022. – Volume 111, № 7. – P. 1412-1419.
281. Kumar, S. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment / S. Kumar, A. S. Kelly DOI 10.1016/j.mayocp.2016.09.017. – DOI 10.1016/j.mayocp.2016.09.017 // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2017. – Volume 92, № 2. – P. 251-265.
282. La obesidad parental se asocia con la gravedad de la obesidad infantil y de sus comorbilidades [Parental obesity is associated with the severity of childhood obesity and its comorbidities] / J. Martínez-Villanueva, R. González-Leal, J. Argente, G. Á. Martos-Moreno. – DOI 10.1016/j.anpedi.2018.06.013 // *Annales of Pediatrics (Barcelona)*. – 2019. – Volume 90, № 4. – P. 224-231.
283. Lanigan, J. Prevention of obesity in preschool children / J. Lanigan, S. Barber, A. Singhal. – DOI 10.1017/s0029665110000029 // *Proceedings of the Nutrition Society*. – 2010. – Volume 69, № 2. – P. 204-210.
284. Lanigan, J. The Trim Tots programme for prevention and treatment of obesity in preschool children: evidence from two randomised controlled trials / J. Lanigan, S. Collins, T. Birbara [et al.] // *Lancet*. – 2013. – Volume 382, special issue. – P. 58.
285. Late-pregnancy dysglycemia in obese pregnancies after negative testing for gestational diabetes and risk of future childhood overweight: An interim analysis from a longitudinal mother-child cohort study / D. Gomes, R. von Kries, M. Delius

- [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pmed.1002681 // PLoS Med. – 2018. – Volume 15, № 10. – e1002681.
286. Lau, J. CART in the regulation of appetite and energy homeostasis / J. Lau, H. Herzog. – DOI 10.3389/fnins.2014.00313 // Frontiers in Neuroscience. – 2014. – Volume 13, № 8. – P. 313-338.
287. Laviano, A. Changes in eating behavior taste and food preferences and the effects of gastrointestinal hormones / A. Laviano, L. Lazzaro, A. Koverech DOI10.1016/j.yclnex.2018.06.002 // Clinical Nutrition Experimental. – 2018. – Volume 20. – P. 65-70.
288. Lentferink, Y. E. Efficacy of Metformin treatment with respect to weight reduction in children and adults with obesity: a systematic review / Y. E. Lentferink, C. A. J. Knibbe, M. M. J. van der Vorst. – DOI 10.1007/s40265-018-1025-0 // Drugs. – 2018. – Volume 78, № 18. – P. 1887-1901.
289. Leptin acts via leptin receptor-expressing lateral hypothalamic neurons to modulate the mesolimbic dopamine system and suppress feeding / G. M. Leininger, Y. H. Jo, R. L. Leshan [et al.]. – DOI 10.1016/j.cmet.2009.06.011 // Cell Metabolism. – 2009. – Volume 10, № 2. – P. 89-98.
290. Leptin antagonizes the insulin-like growth factor-I augmentation of steroidogenesis in granulosa and theca cells of the human ovary / S. K. Agarwal, K. Vogel, S. R. Weitsman, D. A. Magoffin. – DOI 10.1210/jcem.84.3.5543 // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1999. – Volume 84, № 3. – P. 1072-1076.
291. Leptin, adiponectin, their ratio and risk of Coronary Heart Disease: results from the MONICA/KORA Augsburg Study 1984-2002 / M. Karakas, A. Zierer, C. Herder [et al.] // Atherosclerosis. – 2010. – Volume 209, № 1. – P. 220-225.
292. Li, M. D. Leptin and Beyond: An Odyssey to the Central Control of Body Weight. Yale / M. D. Li // Journal of Biology and Medicine. – 2011. – Volume 84. – P. 1-7.
293. Liraglutide in an adolescent population with obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled 5-week trial to assess safety, tolerability, and pharmacokinetics of liraglutide in adolescents aged 12-17 years / T. Danne, T. Biester, K. Kapitzke [et

- al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2016.10.076 // The Journal of Pediatrics. – 2017. – Volume 181. – P. 146-153.
294. Machine learning and artificial intelligence based diabetes mellitus detection and self-management: a systematic review / J. Chaki, S. T. Ganesh, S. K. Cidham, S. A. Theertan. – DOI 10.1016/j.jksuci.2020.06.013 // Journal of King Saud University-Computer and Information Sciences. –2020. – Volume 34, Issue 6, Part B. – P. 3204-3225.
295. Machine learning from concept to clinic: reliable detection of BRAF V600E DNA mutations in thyroid nodules using high-dimensional RNA expression data / J. Diggans, S. Y. Kim, Z. Hu [et al.]. – DOI 10.1142/9789814644730_0036 // Pacific Symposium on Biocomputing Co-Chairs. – 2014. – P. 371-382.
296. MALDI mass spectrometry imaging analysis of pituitary adenomas for near-real-time tumor delineation / D. Calligaris, D. R. Feldman, I. Norton // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2015. – Volume 112, № 32. – P. 9978-9983.
297. Maternal obesity, gestational diabetes, breastfeeding and childhood overweight at age 2 years / Z. Bider-Canfield, M. P. Martinez, X. Wang [et al.]. – DOI 10.1111/ijpo.12125 // Pediatric Obesity. – 2017. – Volume 12, № 2. – P. 171-178.
298. Melnikov, V. J. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure / V. J. Melnikov // Journal of Clinical Investigation. – 2011. – Volume 107, № 9. – P. 1145-1152.
299. Metabolic Fatty Liver Disease in Children: a Growing Public Health Problem / S. Le Garf, V. Nègre, R. Anty [et al.]. – DOI 10.3390/biomedicines9121915 // Biomedicines. – 2021. – Volume 9, № 12. – P. 1915.
300. Metabolic Syndrome in Obese Children Clinical Prevalence and Risk Factors / A. Jankowska, M. Brzeziński, A. Romanowicz-Sołtyszewska, A. SzlagatysSidorkiewicz. – DOI 10.3390/ijerph18031060 // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2021. – Volume 18, № 3. – P. 1060.
301. Metabolic Syndrome Is Associated with Advanced Liver Fibrosis Among Pediatric Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease / Y. W. Ting, S. W. Wong, A. AnuarZaini [et al.]. – DOI doi.org/10.3389/fped.2019.00491 // Frontiers Pediatrics.

- 2019. – Volume 26, № 7. – P. 491.
302. Microvascular complications burden (nephropathy, retinopathy and peripheral polyneuropathy) affects risk of major vascular events and all-cause mortality in type 1 diabetes: a 10-year follow-up study / M. Garofolo, E. Gualdani, R. Giannarelli [et al.] // *Cardiovascular diabetology*. – 2019. – Volume 18, № 1. – P. 159-175.
303. Miyawaki, A. Impact of the school lunch program on overweight and obesity among junior high school students: a nationwide study in Japan / A. Miyawaki, J. S. Lee, Y. Kobayashi. – DOI 10.1093/pubmed/fdy095 // *Journal of Public Health*. – 2019. – Volume 41, № 2. – P. 362-370.
304. Modulation by leptin of proliferation and apoptosis in vascular endothelial cells / M. Artwohl, M. Roden, T. Holzenbein [et al.] // *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. – 2002. – Volume 26, № 4. – P. 577-580.
305. Morales, I. 'Liking' and 'wanting' in eating and food reward: Brain mechanisms and clinical implications / I. Morales, K. C. Berridge. – DOI 10.1016/j.physbeh.2020.113152 // *Physiology & Behavior*. – 2020. – № 1. – P. 227:113152.
306. Motivational interviewing and dietary counseling for obesity in primary care: an RCT / K. Resnicow, F. McMaster, A. Bocian [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2014 // *Pediatrics*. – 2015. – Volume 135 (4). – P. 649-657.
307. Mount, P. F. Obesity-related CKD: When Kidneys Get the Munchies / P. F. Mount, L. A. Juncos // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2017. – Volume 28 (12). – P. 3429-3432.
308. Nakayama, H. Association between osteopontin promoter variants and diastolic dysfunction in hypertensive heart in the Japanese population / H. Nakayama, H. Nagai, K. Matsumoto // *Hypertension Research*. – 2011. – Volume 34 (10). – P. 1141-1147.
309. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) / M. B. Vos, S. H.

- Abrams, S. E. Barlow [et al.]. – DOI 10.1097/MPG.0000000000001482 // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2017. – Volume 64 (2). – P. 319-334.
310. Naumnik, B. Renal consequences of obesity / B. Naumnik, M. Myśliwiec // *Medical Science Monitor*. – 2010. – Volume 16 (8).
311. Neumark-Sztainer, D. “Obesity and Eating Disorder Prevention: An Integrated Approach?” / D. Neumark-Sztainer // *Adolescent Medicine*. – 2003. – Volume 14(1). – P. 159-73.
312. Newby, P. Are Dietary Intakes and Eating Behaviors Related to Childhood Obesity? A Comprehensive Review of the Evidence / P. Newby. – DOI 10.1111/j.1748-720x.2007.00112.x // *Journal of Law, Medicine & Ethics*. – 2007. – Volume 35 (1). – P. 35-60.
313. Nicklaus, S. Development of food variety in children / S. Nicklaus. – DOI 10.1016/j.appet.2008.09.018 // *Appetite*. – 2009. – Volume 52 (1). – P. 253-255.
314. Novel glucagon- and OXM-based peptides acting through glucagon and GLP-1 receptors with body weight reduction and anti-diabetic properties / X. Cai, C. Li, J. Zhou [et al.]. – DOI 10.1016/j.bioorg.2019.103538 // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2020. – Volume 95. – 103538.
315. Nutritional programming affect hypothalamic organization and early response to leptin / B. Coupe, V. Amarger, I. Grit [et al.] // *Endocrinology*. – 2010. – Volume 151, № 2. – P. 702-713.
316. Obesity and kidney disease / G. B. Silva Junior, A. C. Bentes, E. F. Daber [et al.] // *Journal Brazilian Nephrology*. – 2017. – Volume 39 (1). – P. 65-69.
317. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis / V. D. D'Agati, A. Chagnac, A. P. de Vries [et al.]. – DOI 10.1038/nrneph.2016.75 // *Nature Reviews Nephrology*. – 2016. – Volume 12, № 8. – P. 453-471.
318. Obestatin induced recovery of myocardial dysfunction in type 1 diabetic rats: underlying mechanisms / M. Aragno, R. Mastrocola, C. Ghé [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2012. – № 11. – P. 129.
319. Obestatin: an interesting but controversial gut hormone / A. Lacquaniti, V. Donato,

- V. Chirico [et al.]. – DOI 10.1159/000334106 // *Annals of Nutrition and Metabolism*. – 2011. – Volume 59, № 2-4. – P. 193-199.
320. Obestatin: its physicochemical characteristics and physiological functions / S. Q. Tang, Q. Y. Jiang, Y. L. Zhang [et al.]. – DOI 10.1016/j.peptides.2008.01.012 // *Peptides*. – 2008. – Volume 29 (4). – P. 639-45.
321. Ohneda, A. Response of plasma glicentin to intraduodenal administration of glucose in piglets / A. Ohneda. – DOI 10.1016/S0168-8227(87)80013-X // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 1987. – Volume 3. – P. 97-102.
322. Olds, J. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain / J. Olds, P. Milner. – DOI 10.1037/h0058775 // *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. – 1954. – Volume 47 (6). – P. 419-27.
323. Overweight Among Low-Income Preschool Children Associated With the Consumption of Sweet Drinks: Missouri, 1999-2002 / J. Welsh, M. Cogswell, S. Rogers [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2004-1148 // *Pediatrics*. – 2005. – Volume 115, № 2. – e223-e229.
324. Parsons, T. J. Fetal and early life growth and body mass index from birth to early adulthood in 1958 British cohort: longitudinal study / T. J. Parsons, C. Power, O. Manor // *British Medical Journal*. – 2001. – Volume 323 (7325). – P. 1331-1335.
325. PCORnet Antibiotics and Childhood Growth Study Group. Maternal antibiotic use during pregnancy and childhood obesity at age 5 years / W. J. Heerman, M. F. Daley, J. Boone-Heinonen [et al.]. – DOI 10.1038/s41366-018-0316-6 // *International Journal of Obesity (London)*. – 2019. – Volume 43, № 6. – P. 1202-1209.
326. Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Nutritional Origins and Potential Molecular Mechanisms / A. Mandala, R. C. Janssen, S. Palle [et al.]. – DOI 10.3390/nu12103166 // *Nutrients*. – 2020. – Volume 12, № 10. – P. 3166.
327. *Pediatric Obesity: Etiology, Pathogenesis and Treatment* / editor M. Freemark New York Humana Press, 2010. – 814 p.
328. Peptides and food intake / C. Sobrino Crespo, A. Perianes Cachero, L. Puebla Jiménez [et al.]. – DOI 10.3389/fendo.2014.00058 // *Frontiers in Endocrinology*. – 2014. – Volume 24. – P. 5:58.

329. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. Percentiles of body mass index in children and adolescents evaluated from different regional German cohorts (in German) / K. Kromeyer-Hauschild, M. Wabitsch, D. Kunze [et al.]. – DOI 10.1007/s001120170107 // Monatsschrift Kinderheilkunde. – 2011. – Volume 149. – P. 807-818.
330. Pharmacogenomics and Hypertension: Current Insights / G. H. Oliveira-Paula, Sh. C. Pereira, J. E. Tanus-Santos [et al.]. – DOI 10.2147/PGPM.S230201 // Pharmacogenomics and Personalized Medicine. – 2019. – Volume 12. – P. 341-359.
331. Pharmacogenomics and Hypertension: Current Insights / G. H. Oliveira-Paula, S. C. Pereira, J. E. Tanus-Santos [et al.]. – DOI 10.2147/PGPM.S230201 // Pharmacogenomics and Personalized Medicine. – 2019. – Volume 12. – P. 341-359.
332. Physical activity to prevent obesity in young children: cluster randomised controlled trial / J. Reilly, L. Kelly, C. Montgomery [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.38979.623773.5540 // British Medical. – 2006. – Volume 333 (7577). – P. 1041.
333. Physical activity, diet and other behavioural interventions for improving cognition and school achievement in children and adolescents with obesity or overweight / A. Martin, J. Booth, Y. Laird [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.cd009728.pub4 // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2018. – Volume 3, № 3. – CD009728.
334. Pischon, T. Use of obesity biomarkers in cardiovascular epidemiology / T. Pischon // Disease Markers. – 2009. – Volume 26, № 5-6. – P. 247-263.
335. Pocai, A. Unraveling oxyntomodulin, GLP1's enigmatic brother / A. Pocai. – DOI 10.1530/JOE-12-0368 // Journal of Endocrinology. – 2012. – Volume 215 (3). – P. 335-346.
336. Pommer, W. Preventive Nephrology: The role of obesity in different stages of chronic kidney disease / W. Pommer // Kidney Diseases (Basel). – 2018. – Volume 4 (4). – P. 199-204.
337. Poole, D. Computational Intelligence – a logical approach / D. Poole, A. Mackworth, R. Goebel. – DOI 10.5860/choice.35-5701. – New York : Oxford University Press,

1998. – 495 p.
338. Postprandial ghrelin release in anorectic patients before and after weight gain / B. Otto, M. Tschop, E. Fruhauf [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2005. – Volume 30. – P. 577-581.
339. Powell, E. E. Non-alcoholic fatty liver disease / E. E. Powell, V. W. Wong, M. Rinella // *Lancet*. – 2021. – Volume 5 (397). – P. 2212-2224.
340. Predicting diabetic retinopathy and identifying interpretable biomedical features using machine learning algorithms / H. Y. Tsao, P. Y. Chan, E. C. Y. Su // *BMC bioinformatics*. – 2018. – Volume 19 (9). – P. 111-121.
341. Predictors of body size in the first 2 y of life: a high-risk study of human obesity / A. J. Stunkard, R. I. Berkowitz, D. Schoeller [et al.] // *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. – 2004. – Volume 28. – P. 503-513.
342. Predictors of children's body mass index: a longitudinal study of diet and growth in children aged 2–8 y / J. Skinner, W. Bounds, B. Carruth. – DOI 10.1038/sj.ijo.0802405 // *International Journal of Obesity*. – 2004. – Volume 28 (4). – P. 476-482.
343. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity / N. T. Mueller, R. Whyatt, L. Hoepner [et al.]. – DOI 10.1038/ijo.2014.180 // *International Journal of Obesity*. – 2015. – Volume 39(4). – P. 665-70.
344. Prevalence and stabilizing trends in overweight and obesity among children and adolescents in China, 2011-2015 / J. Zhang, H. Wang, Z. Wang [et al.]. – DOI 0.1186/s12889-018-5483-9 // *BMC Public Health*. – 2018. – Volume 18. – P. 571-578.
345. Prevalence of Different States of Glucose Intolerance in Sri Lankan Children and Adolescents with Obesity and Its Relation to Other Comorbidities / I. Ciba, L. S. Warnakulasuriya, A. V. N. Adikaram [et al.]. – DOI doi.org/10.1111/pedi.13145 // *Pediatric Diabetes*. – 2021. – Volume 22, № 2. – P. 168-181.
346. Prevalence of Pre-Diabetes across Ethnicities: A Review of Impaired Fasting Glucose (IFG) and Impaired Glucose Tolerance (IGT) for Classification of

- Dysglycaemia / W. C. Y. Yip, I. R. Sequeira, L. D. Plank, S. D. Poppitt. – DOI 10.3390/nu9111273 // *Nutrients*. – 2017. – Volume 9, № 11. – P. 1273.
347. Prevalence of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Children with Obesity and Increased Transaminases in European German-Speaking Countries. Analysis of the APV Initiative / F. Koutny, D. Weghuber, E. Bollow [et al.]. – DOI 10.1111/ijpo.12601 // *Pediatric Obesity*. – 2020. – Volume 15, № 4. – e12601.
348. Prevalence of Severe Obesity among Primary School Children in 21 European Countries / A. Spinelli, M. Buoncristiano, V. A. Kovacs [et al.]. – DOI 10.1159/000500436 // *Obesity Facts*. – 2019. – Volume 12 (2). – P. 244-258.
349. Process evaluation results of a cluster randomised controlled childhood obesity prevention trial: the WAVES study / T. Griffin, J. Clarke, E. Lancashire [et al.]. – DOI 10.1186/s12889-017-4690-0 // *BMC Public Health*. – 2017. – Volume 17, № 1. – P. 681-684.
350. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function / K. T. Uysal, S. M. Wiesbrock, M. W. Marino, G. S. Hotamisligil. – DOI 10.1038/39335 // *Nature*. – 1997. – Volume 9, № 389 (6651). – P. 610-4.
351. Psychological consequences of childhood obesity: psychiatric comorbidity and prevention / J. Rankin, L. Matthews, S. Cobley [et al.]. – DOI 10.2147/AHMT.S101631 // *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*. – 2016. – Volume 7. – P. 125-46.
352. Putri, R. R. Risk and protective factors of non-alcoholic fatty liver disease in paediatric obesity: A nationwide nested case-control study / R. R. Putri, T. Casswall, E. Hagman. – DOI 10.1111/cob.12502 // *Clinical Obesity*. – 2022. – Volume 12 (2). – e12502.
353. Reducing obesity and related chronic disease risk in children and youth: a synthesis of evidence with 'best practice' recommendations / M. Flynn, D. McNeil, B. Maloff [et al.]. – DOI 10.1111/j.1467-789x.2006.00242 // *Obesity Reviews*. – 2006. – № 7 (s1). – P. 7-66.
354. Reducing Obesity via a School-Based Interdisciplinary Intervention Among Youth / S. Gortmaker, K. Peterson, J. Wiecha [et al.]. – DOI 10.1001/archpedi.153.4.409 //

- Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine. – 1999. – Volume 153, № 4. – P. 409-418.
355. Regulation of Circulating Soluble Leptin Receptor Levels by Gender, Adiposity, Sex Steroids, and Leptin: Observational and Interventional Studies in Humans / J. L. Chan, S. Bluher, N. Yiannakouris [et al.]. – DOI 10.2337/diabetes.51.7.2105 // Diabetes. – 2002. – Volume 51. – P. 2105-2112.
356. Regulation of neuropeptide Y in body microenvironments and its potential application in therapies: a review / Y. Zhang, C. Y. Liu, W. C. Chen [et al.]. – Cell and Bioscience. – 2021. – Volume 11, № 1. – P. 151-165.
357. Reinehr, T. Long-term effects of adolescent obesity: time to act / T. Reinehr. – DOI 10.1038/nrendo.2017.147 // Nature Reviews Endocrinology. – 2017. – Volume 14 (3). – P. 183-188.
358. Relationship between Children's Birth Weight and Birth Length and a Risk of Overweight and Obesity in 4-15-Year-Old Children / J. Baran, A. Weres, E. Czenczek-Lewandowska [et al.]. – DOI 10.3390/medicina55080487 // Medicina (Kaunas). – 2019. – Volume 55, № 8. – P. 487-498.
359. Relationship between serum high-sensitivity C-reactive protein and obesity and impaired glycose metabolism in children and adolescents / S. P. Yang, C. X. Gong, B. Y. Cao, C. Yan // ZhonghuaErKeZaZhi. – 2006. – Volume 44, № 12. – P. 933-936.
360. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex / M. Cnop, P. J. Havel, K. M. Utzschneider [et al.] // Diabetologia. – 2003. – № 46. – P. 459-469.
361. Relationship of circulating spexin with markers of cardiovascular disease: a pilot study in adolescents with obesity / S. Kumar, M. J. Hossain, A. Javed [et al.]. – DOI 10.1111/ijpo.12249 // Pediatric Obesity. – 2018. – Volume 13, № 6. – P. 374-380.
362. Reward sensitivity and body weight: the intervening role of food responsive behavior and external eating / L. Vandeweghe, S. Verbeken, L. Vervoort [et al.] // Appetite. – 2017. – Volume 112. – P. 150-6.
363. Role of biomarkers in the diagnosis and management of cardio-renal syndromes / D.

- N. Cruz, A. Fard, A. Clementi [et al.] // *Seminars in Nephrology*. – 2012. – Volume 32, № 1. – P. 79-92.
364. Roles of Cholecystokinin in the Nutritional Continuum. Physiology and Potential Therapeutics / L. J. Miller, K. G. Harikumar, D. Wooten, P. M. Sexton. – DOI 10.3389/fendo.2021.684656 // *Frontiers in Endocrinology*. – 2021. – № 12. – P. 656-684.
365. Rosenkilde Oxyntomodulin: actions and role in diabetes / J. J. Holst, N. J. W. Albrechtsen, M. B. N. Gabe, M. M. Rosenkilde. – DOI 10.1016/j.peptides.2017.09.018 // *Peptides*. – 2018. – Volume 100. – P. 48-53.
366. Schena, F. P. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy / F. P. Schena, L. Gesualdo. // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2005. – Volume 16, Supple 1. – P. 30-33.
367. School performance and weight status of children and young adolescents in a transitional society in Thailand / L. Mosuwan, L. Lebel, A. Puetpaiboon, C. Junjana. – DOI 10.1038/sj.ijo.0800808 // *International Journal of Obesity*. – 1999. – Volume 23 (3). – P. 272-277.
368. Screen Media Exposure and Obesity in Children and Adolescents / T. N. Robinson, J. A. Banda, L. Hale [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2016-1758K // *Pediatrics*. – 2017. – Volume 140, Supple 2. – P. 97-101.
369. Serious games and personalization of the therapeutic education / J. Demongeot, A. Elena, C. Taramasco, N. Vuillerme // *Inclusive Smart Cities and e-Health : International Conference on Smart Homes and Health Telematics*. – Springer, 2015. – P. 270-281.
370. Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome / K. M. Choi, O. H. Ryu, K. W. Lee [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2007. – Volume 75. – P. 235-240.
371. Serum levels of spexin and kisspeptin negatively correlate with obesity and insulin resistance in women / P. A. Kolodziejcki, E. Pruszyńska-Oszmałek, E. Koreketal [et al.] // *Physiological Research*. – 2018. – Volume 67, № 1. – P. 45-56.
372. Sharma M. Dietary Education in School-Based Childhood Obesity Prevention

- Programs / M. Sharma. – DOI 10.3945/an.111.000315 // *Advances in Nutrition*. – 2011. – Volume 2 (2). – P. 207S-216S.
373. Short sleep duration in infancy and risk of childhood overweight / E. M. Taveras, S. L. Rifas-Shiman, E. Oken [et al.]. – DOI 10.1001/archpedi.162.4.305 // *Archives Pediatrics Adolescent Medicine*. – 2008. – Volume 162 (4). – P. 305-311.
374. Simpson, K. A. Hypothalamic regulation of appetite / K. A. Simpson, N. M. Martin, S. R. Bloom. – DOI 10.1586/17446651.3.5.577 // *Expert Review Endocrinology Metabolism*. – 2008. – Volume 3 (5). – P. 577-592.
375. Sleep Duration and Cardiometabolic Risk Among Chinese School-aged Children: Do Adipokines Play a Mediating Role? / L. Li, J. Fu, X. T. Yu [et al.]. – DOI 10.1093/sleep/zsx042 // *Sleep*. – 2017. – Volume 40, № 5. – zsx042.
376. Small, D. M. Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers / D. Small, M. Jones-Gotman, A. Dagher. – DOI 10.1016/s1053-8119(03)00253-2 // *Neuroimage*. – 2003. – Volume 19. – P. 1709-1715.
377. Sohn, J. W. Network of hypothalamic neurons that control appetite / J. Sohn. – DOI 10.5483/bmbrep.2015.48.4.272 // *BMB Report*. – 2015. – Volume 48 (4). – P. 229-33.
378. Spexin level are associated with metabolic syndrome components / N. M. Al-Daghri, A. Alenad, H. Al-Hazmi [et al.]. – Text: electronic // *DisMarkers*. – 2018. – 1679690. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30254709>.
379. Spooner, C. Centre for Obesity Management and Prevention Research Excellence in Primary Health Care / C. Spooner, M. Harris, E. Denney-Wilson. – DOI 10.1016/j.orcp.2013.12.633 // *Obesity Research Clinical Practice*. – 2013. – Volume 7. – e71.
380. Srivastava, T. Nondiabetic consequences of obesity on kidney / T. Srivastava // *Pediatric Nephrology*. – 2006. – Volume 21 (4). – P. 463-470.
381. Styne, D. M. Pediatric obesity – assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society clinical practice guideline / D. M. Styne, S. A. Arslanian, E. L. Connor. – DOI 10.1210/jc.2016-2573 // *Journal of Clinical Endocrinology &*

- Metabolism. – 2017. – Volume 102, № 3. – P. 709-757.
382. Subcommittee on screening and management of high blood pressure in children. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents / J. T. Flynn, D. C. Kaelber, C. M. Baker-Smith [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2017-3035 // Pediatrics. – 2017. – Volume 140, № 3. – e20171904.
383. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo / V. Mohamed-Ali, S. Goodrick, A. Rawesh [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1997. – Volume 82. – P. 4196-4200.
384. Subcutaneous oxyntomodulin reduces body weight in overweight and obese subjects: a double-blind, randomized, controlled trial / K. Wynne, A. J. Park, C. J. Small [et al.] // Diabetes. – 2005. – Volume 54. – P. 2390-2395.
385. Sugar-Sweetened Beverages Consumption Positively Associated with the Risks of Obesity and Hypertriglyceridemia Among Children Aged 7-18 Years in South China / B. He, W. Long, X. Li, [et al.]. – DOI 10.5551/jat.38570 // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. – 2018. – Volume 25, № 1. – P. 81-89.
386. Sustained impact of energy-dense TV and online food advertising on children's dietary intake: a within subject, randomized, crossover, counter-balanced trial / J. Norman, B. Kelly, A. T. McMahon [et al.]. – DOI 10.1186/s12966-018-0672-6 // International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity. – 2018. – Volume 15 (1). – P. 37.
387. Szymczak-Pajor, I. Analysis of association between vitamin D deficiency and insulin resistance / I. Szymczak-Pajor, A. Śliwińska. – DOI 10.3390/nu11040794 // Nutrients. – 2019. – Volume 11, № 4. – P. 794.
388. The change in ghrelin and obestatin levels in obese children after weight reduction / C. C. Zou, L. Liang, C. L. Wang [et al.]. – DOI 10.1111/j.1651-2227.2008.00997.x // Acta Paediatrica. – 2009. – Volume 98, № 1. – P. 159-165.
389. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases / N.

- Chalasan, Z. Younossi, J. E. Lavine [et al.]. – DOI 10.1002/hep.29367 // *Hepatology*. – 2018. – Volume 67, № 1. – P. 328-357.
390. The effect of breastfeeding on mean body mass index throughout life: a quantitative review of published and unpublished observational evidence / C. Owen, R. Martin, P. Whincup [et al.]. – DOI 10.1093/ajcn/82.6.1298 // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2005. – Volume 82 (6). – P. 1298-1307.
391. The extent and nature of television food advertising to children and adolescents in the Russian Federation / A. V. Kontsevaya, A. E. Imaeva, Y. A. Balanova [et al.]. – DOI 10.1017/S1368980020000191 // *Public Health Nutrition*. – 2020. – Volume 23, № 11. – P. 1868-1876.
392. The global research of artificial intelligence on prostate cancer: a 22-year bibliometric analysis / T. Lin, Z. Shen, H. Wu [et al.] // *Frontiers in oncology*. – 2022. – № 12. – 843735.
393. The impact of cortisol in steatotic and non-steatotic liver surgery / M. E. Cornide-Petronio, E. Bujaldon, M. Mendes-Braz [et al.]. – DOI 10.1111/jcmm.13156 // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2017. – Volume 21, № 10. – P. 2344-2358.
394. The Interplay between Insulin Resistance, Inflammation, Oxidative Stress, Base Excision Repair and Metabolic Syndrome in Nonalcoholic Fatty Liver Disease / S. Ziolkowska, A. Binienda, M. Jabłkowski [et al.]. – DOI 10.3390/ijms222011128 // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Volume 22, № 20. – P. 11128.
395. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U. S. adults / J. Chen, P. Muntner, L. L. Hamm [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2004. – Volume 140, № 3. – P. 167-174.
396. The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: a Systematic Review and Meta-Analysis / E. L. Anderson, L. D. Howe, H. E. Jones [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0140908 // *PLoS ONE*. – 2015. – Volume 10, № 10. – e014090810.
397. The Protective Effect of Exclusive Breastfeeding on Overweight/Obesity in Children with High Birth Weight / J. W. Lee, M. Lee, J. Lee [et al.]. – DOI

- 10.3346/jkms.2019.34 // Journal of Korean medical science. – 2019. – Volume 34, № 10. – e85.
398. The Relationships between Screen Use and Health Indicators among Infants, Toddlers, and Preschoolers: a Meta-Analysis and Systematic Review / C. Li, G. Cheng, T. Sha [et al.]. – DOI10.3390/ijerph17197324 // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2020. – Volume 17, № 19. – P. 7324.
399. The Role of Children's Dietary Pattern and Physical Activity in the Association Between Breastfeeding and BMI at Age 5: The GECKO Drenthe Cohort / P. C. Vinke, C. Tigelaar, L. K. Küpers, E. Corpeleijn. – DOI 10.1007/s10995-020-03063-6 // Maternal and Child Health Journal. – 2021. – Volume 25 (2). – P. 338-348.
400. Topol, E. J. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence / E. J. Topol // Nature medicine. – 2019. – Volume 25 (1). – P. 44-56.
401. Tryggestad, J. B. Complications and Comorbidities of T2DM in Adolescents: Findings from the TODAY Clinical Trial / J. B. Tryggestad, S. M. Willi. – DOI 10.1016/j.jdiacomp.2014.10.009 // Journal of Diabetes and its Complications. – 2015. – Volume 29 (2). – P. 307-312.
402. Twenty-four-hour profiles of acylated and total ghrelin: relationship with glucose levels and impact of time of day and sleep / K. Spiegel, E. Tasali, R. Leproult. – DOI 10.1210/jc.2010-1978 // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2011. – Volume 96 (2). – P. 486-493.
403. Urinary biomarkers as point-of-care tests for predicting progressive deterioration of kidney function congenital anomalies of kidney and urinary tract: trefoil family factors as the emerging biomarkers / S. Anand, M. Bajpai, T. Khanna, A. Kumar // Pediatric Nephrology. – 2021. – Volume 36, № 6. – P. 1465-1472.
404. Urinary NGAL deficiency in recurrent urinary tract infections / C. S. Forster, K. Jonson, V. Patel [et al.] // Pediatric Nephrology. – 2017. – Volume 32, № 7. – P. 1077-1080.
405. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocakin in girls with recurrent urinary tract infections / C. S. Forster, A. M. Loechtenfeldt, S. S. Shah, S. Goldstein // Pediatric Nephrology. – 2020. – Volume 35, № 11. – P. 2121-2128.

406. Van Cauter, E. Sleep and the epidemic of obesity in children and adults / E. Van Cauter, K. L. Knutson. – DOI 10.1530/EJE-08-0298 // *European Journal Endocrinology*. – 2008. – Volume 159, Supple 1(S1). – P 59-66.
407. Vaskovsky, A. M. Designing the neural network for personalization of food products for persons with genetic president of diabetic sugar / A. M. Vaskovsky, M. S. Chvanova // 3-rd School on Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics, September 2019. – DCNAIR, 2019. – P. 175-177.
408. Vaspin is related to gender, puberty and deteriorating insulin sensivity in children / A. Körner, M. Neef, D. Freibe [et al.] // *International Journal of Obesity*. – 2011. – Volume 35. – P. 578-586.
409. Vim, H. E. Early life obesity and chronic kidney disease in later life / H. E. Vim, K. H. Voo // *Pediatric Nephrology*. – 2015. – Volume 30 (8). – P. 1255-1263.
410. Volkow, N. D. The dopamine motive system: implications for drug and food addiction / N. D. Volkow, R. A. Wise, R. Baler. – DOI 10.1038/nrn.2017.130 // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2017. – Volume 16, № 18 (12). – P. 741-752.
411. Waanders, F. Kidney injury molecule-1 in renal disease / F. Waanders // *The Journal of Pathology*. – 2010. – Volume 220 (1). – P. 7-16.
412. Wahla, I. M. Obesity and obesity- mediated metabolic syndrome mechanistic links to chronic kidney disease / I. M. Wahla, R. H. Mak // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2007. – Volume 30. – P. 550-562.
413. Wallby, T. Relationship Between Breastfeeding and Early Childhood Obesity: Results of a Prospective Longitudinal Study from Birth to 4 Years. *Breastfeeding Medicine* Wallby T, Lagerberg D, Magnusson M. Relationship Between Breastfeeding and Early Childhood Obesity: Results of a Prospective Longitudinal Study from Birth to 4 Years / T. Wallby, D. Lagerberg, M. Magnusson. – DOI 10.1089/bfm.2016.0124 // *Breastfeeding and medications*. – 2017. – Volume 12. – P. 48-53.
414. WAVES study trial investigators. Parent and child perceptions of schoolbased obesity prevention in England: a qualitative study / J. L. Clarke, T. L. Griffin, E. R. Lancashire [et al.]. – DOI10.1186/s12889-015-2567-7 // *BMC Public Health*. –

2015. – Volume 15. – P. 1224.
415. Weekday time in bed and obesity risk in adolescence / Y. S. Danielsen, S. Pallesen, B. Sivertsen [et al.]. – DOI 10.1002/osp4.455 // *Obesity Science & Practice*. – 2020. – Volume 21, № 7 (1). – P. 45-52.
416. Weight Status in the First 6 Months of Life and Obesity at 3 Years of Age / E. Taveras, S. Rifas-Shiman, M. Belfort [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2008-1149 // *Pediatrics*. – 2009. – Volume 123 (4). – P. 1177-1183.
417. Weinbach, N. Differences in emotion regulation difficulties across types of eating disorders during adolescence / N. Weinbach, H. Sher, C. Bohon // *Journal of Abnormal Child Psychology*. – 2018. – Volume 46, № 6. – P. 1351-1358.
418. Which Amount of BMI-SDS Reduction Is Necessary to Improve Cardiovascular Risk Factors in Overweight Children? / T. Reinehr, N. Lass, C. J. Toschke. – DOI 10.1210/jc.2016-1885 // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2016. – Volume 101 (8). – P. 3171-9.
419. Whitaker, R. C. Predicting preschooler obesity at birth: the role of maternal obesity in early pregnancy / R. C. Whitaker. – DOI 10.1542/peds.114.1 // *Pediatrics*. – 2004. – Volume 114, № 1. – P. e29-36.
420. White, K. E. Type 2 diabetic patients with nephropathy show structural-functional relationship that are similar to type 1 disease / K. E. White, R. W. Bilous // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2000. – Volume 11. – P. 1667-1673.
421. WHO European Regional Obesity Report. – Copenhagen : WHO Regional Office for Europe, 2022. (Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO).
422. WHO growth reference 5-19 years. Application tools. – WHO. – URL: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>. – Text: electronic.
423. WHO Reference 2007. WHO growth reference data for children and adolescents, 5-19 years. – WHO, 2007. – URL: <http://www.who.int/growthref/en>. – Text: electronic.
424. Wilson, P. W. F. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience / P. W. F. Wilson, R. B. D'Agostino, L. Sullivan // *Archives of Internal Medicine*. 2002; 162: 1867-1872.

425. Wühl, E. Hypertension in childhood obesity / E. Wühl. – DOI 10.1111/apa.14551 // *Acta Paediatrica*. – 2019. – Volume 108, № 1. – P. 37-43.
426. Yanovsky, S. Z. Biological correlates of binge eating / S. Z. Yanovsky // *Addictive Behaviors*. – 1995. – Volume 20. – P. 705-712.

Приложения

Приложение 1

АНКЕТА

эндокринологическое отделение ДКБ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Пациент: _____ Дата
рождения: _____ Возраст: _____
Место проживания: город, село
Дата заполнения: _____

Заполняется медицинским работником:

Рост: _____, см SDS роста: _____
Масса тела: _____, кг ИМТ: _____ SDS ИМТ: _____

I. АНКЕТА ДЛЯ ДЕТЕЙ

Заполни, пожалуйста, эту анкету. Постарайся ответить честно. Выбери ОДИН вариант ответа из нескольких предложенных.

1. Считаешь ли ты, что у тебя ожирение?

- 1) нет, не считаю — 0 баллов
- 2) да, считаю — 1 балл

2. Говорят ли тебе окружающие, что нужно меньше есть?

- 1) никогда не говорили — 0 баллов
- 2) иногда говорят — 1 балл
- 3) часто говорят — 2 балла
- 4) постоянно говорят — 3 балла

3. Стыдятся ли ты своего веса?

- 1) совсем не стесняюсь — 0 баллов
- 2) немного стесняюсь — 1 балл
- 3) сильно стесняюсь — 2 балла
- 4) очень сильно стесняюсь — 3 балла

4. Стараешься ли ты соблюдать диетические рекомендации?

- 1) нет, никогда их не соблюдаю — 3 балла
- 2) иногда соблюдаю, но не часто — 2 балла
- 3) чаще всего соблюдаю, за редким исключением — 1 балл
- 4) соблюдаю рекомендации постоянно — 0 баллов

5. Знаешь ли ты об осложнениях, которые могут возникнуть из-за ожирения?

- 1) нет, никогда этим не интересовался — 3 балла
- 2) кое-что знаю из рассказов взрослых — 2 балла
- 3) знаю о многих осложнениях, читал об этом — 1 балл
- 4) хорошо знаю о всех осложнениях — 0 баллов

6. Боишься ли ты появления у себя заболеваний, вызванных ожирением?

- 1) совсем не боюсь — 3 балла
- 2) немного переживаю — 2 балла
- 3) сильно переживаю — 1 балл
- 4) боюсь — 0 баллов

7. Если после полноценного приема пищи ты испытываешь чувство сытости, но тебе предлагают ещё конфеты, ты захочешь их съесть?

- 1) не захочу — 0 баллов
- 2) захочу, но легко откажусь — 1 балл
- 3) захочу, но откажусь с трудом — 2 балла
- 4) захочу и точно съем — 3 балла

8. Случается ли из-за занятости пропускать прием пищи, но потом съесть в два раза больше?

- 1) не пропускаю приемы пищи, ем строго в соответствии с режимом — 0 баллов
- 2) изредка случается, 2-3 раза в месяц — 1 балл
- 3) случается 1-2 раза в неделю — 2 балла
- 4) случается почти каждый день — 3 балла

9. Примерно сколько раз за последний месяц ты съедал большую порцию, чем обычно привык есть?

- 1) не было ни разу — 0 баллов
- 2) было около 5-10 раз — 1 балл
- 3) было около 11-20 раз — 2 балла
- 4) было больше 20 раз — 3 балла

10. Как часто за последний месяц ты чувствовал, что тебе очень трудно остановиться есть?

- 1) не было ни разу — 0 баллов
- 2) было около 5-10 раз — 1 балл
- 3) было около 11-20 раз — 2 балла
- 4) было больше 20 раз — 3 балла

11. За последний месяц сколько раз ты ел тайком от родителей или других людей?

- 1) не было ни разу — 0 баллов
- 2) было около 5-10 раз — 1 балл
- 3) было около 11-20 раз — 2 балла
- 4) было больше 20 раз — 3 балла

12. Ты прячешь еду от взрослых?

- 1) никогда не прячу — 0 баллов
- 2) редко, если ем что-то вредное — 1 балл
- 3) иногда прячу, примерно несколько раз в месяц — 2 балла
- 4) часто прячу, почти каждый день — 3 балла

13. За последний месяц сколько раз ты ел чипсы/сухарики?

- 1) не было ни разу — 0 баллов
- 2) было около 5-10 раз — 1 балл
- 3) было около 11-20 раз — 2 балла
- 4) было больше 20 раз — 3 балла

14. За последний месяц сколько раз ты пил газировку?

- 1) не было ни разу — 0 баллов
- 2) было около 5-10 раз — 1 балл
- 3) было около 11-20 раз — 2 балла
- 4) было больше 20 раз — 3 балла

15. За последний месяц сколько раз ты ел шоколадок/конфет/сдобного?

- 1) не было ни разу — 0 баллов
- 2) было около 5-10 раз — 1 балл
- 3) было около 11-20 раз — 2 балла
- 4) было больше 20 раз — 3 балла

16. За последний месяц сколько раз ты ел макароны/спагетти/лазанью/пиццу?

- 1) не было ни разу — 0 баллов

- 2) было около 5-10 раз — 1 балл
- 3) было около 11-20 раз — 2 балла
- 4) было больше 20 раз — 3 балла

17. За последний **месяц** сколько раз ты ел овощи?

- 1) не было ни разу — 3 балла
- 2) было около 1-5 раз — 2 балла
- 3) было около 6-10 раз — 1 балл
- 4) было больше 10 раз — 0 баллов

18. За последний **месяц** сколько раз ты ел фрукты?

- 1) не было ни разу — 3 балла
- 2) было около 1-5 раз — 2 балла
- 3) было около 6-10 раз — 1 балл
- 4) было больше 10 раз — 0 баллов

19. За прошедшую **неделю** сколько раз ты ел овощи (сырые или приготовленные)?

- 1) ни разу не ел — 3 балла
- 2) ел 1-2 раза — 2 балла
- 3) ел 3-5 раз — 1 балл
- 4) ел больше 5 раз — 0 баллов

20. За прошедшую **неделю** сколько раз ты ел фрукты?

- 1) ни разу не ел — 3 балла
- 2) ел 1-2 раза — 2 балла
- 3) ел 3-5 раз — 1 балл
- 4) ел больше 5 раз — 0 баллов

21. Как ты считаешь, натуральные фрукты (например, яблоки, апельсины, персики) и соки (яблочный, апельсиновый, персиковый и тд.) из магазина одинаково полезны?

- 1) да, одинаково полезны — 1 балл
- 2) нет — 0 баллов

22. Случалось ли тебе наесться так, что потом было трудно пошевелиться?

- 1) да, случалось — 1 балл
- 2) нет — 0 баллов

23. Сколько раз в неделю у тебя бывают такие эпизоды (переедания)?

- 1) не было ни разу — 0 баллов
- 2) было около 1-5 раз — 1 балл
- 3) было около 6-10 раз — 2 балла
- 4) было больше 10 раз — 3 балла

24. Какова была выраженность голода до переедания?

- 1) чувства голода не было — 0 баллов
- 2) легкий — 1 балл
- 3) умеренный — 2 балла
- 4) сильный — 3 балла

25. Какова была выраженность голода после переедания?

- 1) чувства голода не было — 0 баллов
- 2) легкий — 1 балл
- 3) умеренный — 2 балла
- 4) сильный — 3 балла

26. Пожалуйста, опиши свои ощущения в теле после переедания?

- 1) ничего особенного не почувствовал — 3 балла
- 2) почувствовал приятную сытость — 2 балла
- 3) чувство переполненности — 1 балл
- 4) сильный дискомфорт — 0 баллов

27. Чувствовал ли ты смущение или вину за то, что так много съел?

- 1) никогда не чувствовал — 3 балла
- 2) периодически чувствую — 2 балла
- 3) чувствую часто — 1 балл
- 4) чувствую постоянно — 0 баллов

28. Сколько раз в неделю ты занимаешься спортом?

- 1) не занимаюсь спортом вообще — 3 балла
- 2) занимаюсь 1-2 раза в неделю — 2 балла
- 3) занимаюсь 3-4 раза в неделю — 1 балл
- 4) тренируюсь ежедневно — 0 баллов

29. Сколько раз в неделю летом ты катаешься на велосипеде/роликах?

- 1) не катаюсь — 3 балла

- 2) катаюсь 1-2 раза в неделю — 2 балла
- 3) катаюсь 3-4 раза в неделю — 1 балл
- 4) катаюсь каждый день — 0 баллов

30. Сколько раз в неделю зимой ты катаешься на коньках/лыжах?

- 1) не катаюсь — 3 балла
- 2) катаюсь 1-2 раза в неделю — 2 балла
- 3) катаюсь 3-4 раза в неделю — 1 балл
- 4) катаюсь каждый день — 0 баллов

31. Сколько раз в неделю летом ты занимаешься на тренажерах/ходишь на танцы/посещаешь спортивную секцию?

- 1) не занимаюсь — 3 балла
- 2) занимаюсь 1-2 раза в неделю — 2 балла
- 3) занимаюсь 3-4 раза в неделю — 1 балл
- 4) занимаюсь каждый день — 0 баллов

32. Ты ходишь на физкультуру в школе?

- 1) не хожу — 1 балл
- 2) хожу — 0 баллов

33. Сколько раз в неделю зимой ты занимаешься на тренажерах/ходишь на танцы/посещаешь спортивную секцию?

- 1) не занимаюсь — 3 балла
- 2) занимаюсь 1-2 раза в неделю — 2 балла
- 3) занимаюсь 3-4 раза в неделю — 1 балл
- 4) занимаюсь каждый день — 0 баллов

34. Заставляют ли тебя доедать всю еду на тарелке?

- 1) нет, не заставляют — 0 баллов
- 2) да, заставляют — 1 балл

35. Чем ты обедаешь в школе?

- 1) кушаю пиццу в буфете — 3 балла
- 2) беру пирожки из дома — 2 балла
- 3) ем первое и второе в столовой — 1 балл
- 4) приношу с собой полезную еду из дома — 0 баллов

36. Знаешь ли ты, есть ли у близких родственников (брат, сестра, отец, мать, бабушка, дедушка) следующие заболевания/синдромы: ожирение, диабет, повышенное давление, высокий холестерин, жировая болезнь печени, ишемическая болезнь сердца? (Нужное подчеркни)

нет-0 баллов

1 заболевание-1 балл

2 заболевания-2балл

3 и более заболевания-3 балл

На следующие вопросы ответь, пожалуйста, в произвольной форме.

37. Если занимаешься спортом, то напиши каким:

не занимаюсь\раньше занимался-- 3 балла

волейбол, настольный теннис, езда верховая, гольф, пеший туризм—2 балла

ролики, баскетбол, танцы, гимнастика, лыжи, велосипед, футбол—1 балл

бокс, скакалка, плавание, бег, тренажеры, водное поло —0 баллов

38. Кто выбирает тебе продукты для перекусов? (сам выбираешь, выбирают родители, бабушка, дедушка, брат, сестра, другие родственники)

сам-3 балла

остальные родственники 2-балла

мама\папа- 1балл

39. Из предложенного что бы ты выбрал в качестве перекуса?

_____ (яблоко, банан, пирожное, шоколадный батончик, глазированный сырок, творог, хлебцы, чипсы, сухарики)

чипсы, сухарики—3 балла

пирожное, шоколадный батончик, глазированный сырок-2 балла

яблоко, банан-1 балл

творог, хлебцы-0 баллов

40. Какие фрукты ты предпочитаешь?

_____ (яблоко, апельсин, банан, виноград, киви, ананас)

*ГИ гликемический индекс

ГИ 70 И ВЫШЕ: арбуз, финики - 3 балла

ГИ 50-69: (60)банан, (60)дыня, (66)ананас—2 балла

ГИ 50-69: (50)киви,манго, хурма —1 балл

ГИ 49 и ниже: (40) чернослив, (35)яблоко, (35)апельсин, (34) гранат, персик, (30) мандарин,грейпфрут, груша-0 баллов

41. Что чаще всего ты кушаешь на завтрак?

_____ (кашу, суп, бутерброды с сыром и колбасой, макароны или картошку с мясом, чай, кофе, пирожные, конфеты, молоко, творог, йогурт)

НИЧЕГО, НЕ ЗАВТРАКАЮ или только чай или кофе—3 балла

пирожные, конфеты-2 балла

суп, макароны \картошку с мясом, бутерброды с чаем\кофе-- 1 балла

кашу, творог, йогурт, омлет, отварное яйцо, молоко —0 баллов

42. Что чаще всего ты кушаешь на обед?

_____ (кашу, суп, бутерброды с сыром и колбасой, макароны или картошку с мясом, чай, кофе, пирожные, конфеты, молоко, творог, йогурт)

НИЧЕГО, НЕ ОБЕДАЮ или только чай или кофе—3 балла

пирожные, конфеты-2 балла

кашу, творог, йогурт, омлет, отварное яйцо, молоко —1 балл

суп, макароны \картошку с мясом, бутерброды с чаем\кофе-- 0 баллов

43. Что чаще всего ты кушаешь на ужин?

_____ (кашу, суп, бутерброды с сыром и колбасой, макароны или картошку с мясом, чай, кофе, пирожные, конфеты, молоко, творог, йогурт)

НИЧЕГО, НЕ УЖИНАЮ или только чай или кофе—3 балла

пирожные, конфеты-2 балла

суп, макароны \картошку с мясом, бутерброды с чаем\кофе-- 1 балла

кашу, творог, йогурт, омлет, отварное яйцо, молоко —0 баллов

44. Кто обычно накладывает тебе порции? _____ (мама, папа, бабушка, дедушка, брат, сестра)

бабушка, дедушка, брат, сестра- 3 балла
 самостоятельно-2 балла
 мама,папа- 1 балл

*эталон

самостоятельно пока не наемся—3 балла
 другие члены семьи —2 балла
 самостоятельно —1 балл
 самостоятельно небольшие порции —0 баллов

45. Сколько раз в день ты кушаешь? _____

*оцениваются основные приемы пищи без перекусов

1-2 в день – 3 балла

3 раза в день—2 балла

4 раза в день —1 балл

5 раз в день небольшими порциями — 0 баллов

II. АНКЕТА ДЛЯ РОДИТЕЛЕЙ

Ответьте, пожалуйста, на следующие вопросы. Данные этой анкеты будут использованы исключительно с научной целью.

1. Возраст мамы _____
 папы: _____

2. Какая данная беременность по счету? _____

3. Какие данные роды по счету? _____

4. Как протекала беременность?

1) благоприятно — 0 баллов

2) с токсикозом (тошнота, рвота, слюнотечение) — 1 балл

3) с гестозом (отеки, белок в моче, высокое давление) — 1 балл

4) с угрозой прерывания — 1 балл

5) с наличием внутриутробной инфекции — 1 балл

6) с сахарным диабетом беременных — 1 балл

7) с гипоксией плода — 1 балл

5. Назначали ли Вам какие-либо лекарства во время беременности?

2 - нет — 0 баллов

1 - да, _____
 1 балл (напишите препараты, которыми
 лечились, если помните)

6. Как разрешались роды?

- 1) самостоятельно — 0 баллов
- 2) путем кесарева сечения — 1 балл

7. Как протекал ранний период новорожденности (первые 7 суток после рождения) у ребенка?

- 1) без особенностей — 0 баллов
- 2) находился в отделении патологии новорожденных — 1 балл
- 3) находился в отделении реанимации — 2 балла

8. Просит ли Ваш ребенок еду между основными приемами пищи?

- 1) никогда не просит — 0 баллов
- 2) просит изредка — 1 балл
- 3) просит часто — 2 балла
- 4) просит постоянно — 3 балла

9. Считаете ли Вы, что у Вашего ребенка ожирение?

- 1) да, считаю — 0 баллов
- 2) нет, не считаю — 1 балл

10. Зовете ли Вы к столу Вашего ребенка "за компанию", если он уже поел?

- 1) нет, не зову — 0 баллов
- 2) изредка зову — 1 балл
- 3) зову часто — 2 балла
- 4) зову постоянно — 3 балла

11. Ограничиваете ли Вы Вашего ребенка во "вредных" продуктах?

- 1) совсем не ограничиваю — 3 балла
- 2) ограничиваю редко — 2 балла
- 3) ограничиваю часто — 1 балл
- 4) ограничиваю постоянно — 0 баллов

12. Переживаете ли Вы, что у Вашего ребенка есть ожирение?

- 1) абсолютно не переживаю — 3 балла

- 2) иногда думаю об этом — 2 балла
- 3) часто думаю об этом — 1 балл
- 4) переживаю постоянно — 0 баллов

13. Как Вы считаете, Ваш ребенок переживает из-за наличия у него ожирения?

- 1) абсолютно не переживает — 3 балла
- 2) иногда думает об этом — 2 балла
- 3) часто думает об этом — 1 балл
- 4) переживает постоянно — 0 баллов

14. Занимаетесь ли Вы с Вашим ребенком совместным спортом (пробежки, прогулки, бассейн, др.)?

- 1) нет, не занимаюсь — 3 балла
- 2) иногда занимаемся вместе, 1-3 раза в месяц — 2 балла
- 3) вместе занимаемся часто, 1-3 раза в неделю — 1 балл
- 4) постоянно тренируемся вместе — 0 баллов

15. Сравниваете ли Вы Вашего ребенка с другими детьми, делая акцент на весе?

- 1) да, сравнивая, всегда делаю акцент на весе — 1 балл
- 2) нет, никогда не делаю акцент на весе — 0 баллов

16. Посещаете ли Вы с ребенком эндокринолога/диетолога?

- 1) никогда не посещали — 3 балла
- 2) посетили один раз и больше не наблюдались — 2 балла
- 3) посещаем нерегулярно — 1 балл
- 4) посещаем регулярно — 0 баллов

17. Поощряете ли Вы Вашего ребенка "вкусненьким", если он сделал работу по дому/получил хорошую оценку/был послушным?

- 1) никогда так не делаю — 0 баллов
- 2) поощряю ребенка едой редко — 1 балл
- 3) частенько поощряю ребенка «вкусненьким» — 2 балла
- 4) всегда поощряю ребенка «вкусненьким» — 3 балла

18. Придерживаетесь ли вы диетических рекомендаций во время приготовления блюд?

- 1) нет, готовлю, что хочу — 3 балла
- 2) иногда пытаюсь придерживаться, но получается плохо — 2 балла
- 3) придерживаюсь часто, иногда позволяя себе отойти от рекомендаций — 1 балл

4) готовлю строго в соответствии с диетическими рекомендациями — 0 баллов

19. Разрешаете ли Вы своему ребенку фаст-фуд/чипсы/ газированные напитки/ пакетированные соки/ конфеты/ пирожные?

- 1) нет, никогда не разрешаю – 0 баллов
- 2) иногда разрешаю, раз в 2-3 месяца – 1 балл
- 3) разрешаю часто, пару раз в месяц – 2 балла
- 4) разрешаю постоянно, без ограничений – 3 балла

20. Есть ли в Вашей семье вредные привычки (курение, употребление спиртного)?

- 1) нет, семья придерживается правил здорового образа жизни – 0 баллов
- 2) иногда курит/выпивает один из родителей – 1 балл
- 3) иногда курят/выпивают оба родителя – 2 балла
- 4) постоянно курят/выпивают оба родителя – 3 балла

21. Ходит ли Ваш ребенок на занятия физкультурой в школе?

- 1) ходит регулярно, без пропусков – 0 баллов
- 2) периодически пропускает занятия по уважительной причине – 1 балл
- 3) часто пропускает занятия из-за нежелания заниматься – 2 балла
- 4) не посещает занятия физкультурой совсем – 3 балла

22. Есть ли у Вас/второго родителя ребенка ожирение?

- 1) родители не страдают ожирением – 0 баллов
- 2) родитель/родители имеют избыток массы тела – 1 балл
- 2) один из родителей страдает ожирением – 2 балла
- 3) оба родителя страдают ожирением – 3 балла

23. Есть ли у ближайших родственников (братья, сестры, бабушки, дедушки, дяди, тети) ожирение?

- 1) да, у близкого родственника (родственников) есть ожирение – 1 балл
- 2) нет, в семье никто не страдает ожирением – 0 баллов

24. Знаете ли Вы, есть ли у близких родственников (брат, сестра, отец, мать, бабушка, дедушка) следующие заболевания/синдромы: ожирение, диабет, повышенное давление, высокий холестерин, жировая болезнь печени, ишемическая болезнь сердца? (Нужное подчеркнуть)

нет-0 баллов

1 заболевание-1 балл

2 заболевание-2балл

3 и более заболевания-3 балл

25. Кто выбирает продукты для перекусов ребенка? _____

бабушка, дедушка, брат, сестра- 3 балла

самостоятельно-2 балла

мама,папа- 1 балл

26. Кто ребенка больше кормит/увеличивает размеры порции?

бабушка, дедушка, брат, сестра- 3 балла

самостоятельно-2 балла

мама,папа- 1 балл

27. Сколько раз в месяц ребенок гостит у бабушки/дедушки?

живет с бабушкой-3 балла

несколько раз в неделю-2 балла

1раз в неделю-1 балл

крайне редко-0 баллов

Карта индивидуального наблюдения пациента с ожирением

Пациент:

Дата рождения, возраст:

Адрес регистрации: город, село

Диагноз: _____

Жалобы при поступлении:

Анамнез заболевания:

Данные осмотра:

Температура: _____; **Вес:** _____ кг; **Рост:** _____ см; **ИМТ:** _____ кг/м² **АД:** _____ мм рт.ст; **ЧСС:** _____ в мин; **ЧД:** _____ в мин **Состояние:** средней тяжести / удовлетворительное; **Физическое развитие:** среднее / высокое / низкое / дисгармоничное с избытком массы тела; **Кожа:** обычного цвета/стрии/акне/черный акантоз/ _____; **Отеки:** нет/есть; **Костно-мышечная система:** без особенностей / нарушение осанки / плоскостопие / _____; **Лимфатические узлы:** не увеличены/ пальпируются _____; **Щитовидная железа:** не пальпируется/ пальпируется: перешеек доли консистенция: мягкоэластичная/плотноэластичная; **Язык:** влажный обложен налетом /чистый ; **Дыхание через нос:** свободное / затруднено; **Небные миндалины:** гипертрофированы 1/2 ст/ не гипертрофированы; **Гиперемия:** нет/да; **Участие в акте дыхания дополнительной мускулатуры:** нет/да; **Одышка:** нет; **Грудная клетка:** обычная/ бочкообразная/ деформирована; **Кашель:** нет/да; **Перкуторный звук:** легочный/ тимпанический / притуплен; **Дыхание:** везикулярное / жесткое / равномерно проводится во все сегменты; **Выдох:** короткий; **Хрипы:** нет; **Границы сердца:** в пределах возрастной нормы/ расширены; **Тоны сердца:** ритмичные /аритмичные /звучные/ приглушены; **Систолический шум:** на верхушке /на основании сердца/ на сосудах / в т.Боткина ; **Живот:** симметричный / мягкий/ безболезненный/ болезненный _____; **Край печени:** под ребром/ выступает _____; **Селезенка:** не пальпируется

; **Мочевыделение:** свободное безболезненное/ болезненное; **Неврологический статус:** без особенностей/ эмоционально лабилен; **Наружные половые органы:** сформированы по женскому типу/ по мужскому типу, **Половая формула:** _____; **Стул:** оформлен/ запоры/ разжиженный

Результаты обследования:

Общий анализ крови

Показатель	Значение	Ед.изм-ия	Норма
Лейкоциты (WBC)		10 ⁹ /л	4,0-9,0
Эритроциты(RBC)		10 ¹² /л	3,5-6,0
Гемоглобин(HGB)		г/л	115-145
Гематокрит (HCT(Ht))		Л	0,400 - 0,500
Тромбоциты (PLT)		10 ⁹ /л	180-320
Лимфоциты (LYM)		%	30-45
Моноциты (MON)		%	2 - 10
п/я нейтрофилы		%	1 - 4
с/я нейтрофилы		%	45 - 60
Эозинофилы		%	1 - 5
Средний объем эритроцита (MCV)		fl	80 - 100
Среднее содержание Hb в эритроците (MCH)		pg	26 - 34
Средняя концентрация Hb в эритроците (MCHC)		- г/л	310 - 355
Ширина распределения эритроцитов (RDW)		%	10 - 16
Средний объем тромбоцитов (MPV)		fl	7 - 11
СОЭ		мм/ч	2-10

Общий анализ мочи

Показатель	Значение	Ед.изм-ия	Норма
Цвет			соломенно-желтая
Прозрачность			Прозрачная
Реакция			Кислая
Удельный вес			1010-1030
Белок		г/л	0.02-0.12
Глюкоза		ммоль/л	Отр

Кетоны		ммоль/л	Отр
Желчные пигменты			Отр
Эпителий		в п/зр	единичный
Лейкоциты		в п/зр	0,1-2
Эритроциты		в п/зр	нет

Исследование кала на я/глистов не обнаружены,

Соскоб на энтеробиоз не обнаружены,

Биохимическое исследование крови

Показатель	Значение	Ед.изм-ия	Норма
Билирубин общий		мкмоль/л	до 20,52 мкмоль/л
Аланинаминотрансфераза		ед./л	1-41 ед./л
Аспартатаминотрансфераза		ед./л	1-41 ед./л
Общий белок		г/л	66-87 г/л
Глюкоза крови		ммоль/л	3,9-6,4 ммоль/л
Щелочная фосфатаза		ед./л	54 - 369 ед/л
Мочевина		ммоль/л	2,49-8,32 ммоль/л
Креатинин крови		мкмоль/л	62 - 124
ЛПВП		ммоль/л	1,04 -1,55 ммоль/л
ЛПНП		ммоль/л	< 2,59 ммоль/л
Триглицериды		ммоль/л	0,45 - 2,29 ммоль/л
Холестерин		ммоль/л	3,3-5,5 ммоль/л
Кальций		ммоль/л	2,02 - 2,6
Фосфор неорганический		ммоль/л	1,29-2,26

Электролиты крови

Показатель	Значение	Ед.изм-ия	Норма
Кальций		ммоль/л	1.09 - 1.35
Калий		ммоль/л	3.5 - 5.2
Натрий		ммоль/л	131.0 - 141.0
Ph			7.35 - 7.46

Хлор			96.0 - 106.0
------	--	--	--------------

Глюкозо-толерантный тест

Показатель	Значение	Ед.изм-ия	Норма
Глюкоза крови натощак		ммоль/л	3.9 - 6.4
Глюкоза крови через 60 мин.		ммоль/л	3.9 - 6.4
Глюкоза крови через 120 мин.		ммоль/л	3.9 - 6.4
Инсулин натощак		мМЕ/л	6.0 - 24.0
Инсулин через 60 мин		мМЕ/л	18.0 - 276.0
Инсулин через 120 мин		мМЕ/л	16.0 – 166.0

Гормоны

Показатель	Значение	Ед.изм-ия	Норма
ТТГ		uIU/ml	0.4 - 4.0
Т3		pg/ml	3.5 - 8.0
Т4		ng/dl	0.89 - 1.76
Анти-ТПО		IU/ml	0 – 35.0
С-Peptide		ng/ml	0.9-7.1
Кортизол		нмоль/л	138 - 690
АКТГ		pg/ml	До 46
Пролактин		ng/ml	1,9 - 25
ГСПГ		нмоль/л	
ДГЭАС		мкг/дл	
ФСГ		мМЕд/мл	
ЛГ		мМЕд/мл	
ИФР - 1		нг/мл	
Паратиреоидный гормон		пг/мл	12.0 – 65.0
СТГ		мМЕ/л	

Лептин		нг/мл	
Растворимые рецепторы лептина		нг/мл	
Индекс свободного лептина			

Адипокины

Показатель	Значение	Ед.изм-ия	Норма
Спексин		нг/мл	0,33 - 0,62
ГПП 1		нг/мл	0,2 - 10,0
Лептин		нг/мл	
Грелин		пг/мл	8,5 - 16,6
Холецистокинин			
Адипонектин		мкг/мл	женщины 1,4 - 26,7; мужчины 1,3 - 20,6
Обестатин		нг/мл	
Гастроингибирующий полипептид (инкретин)			
Глюкагон		пг/мл	20-100
Глицентин		пг/мл	
Оксинтомодулин		нг/мл	
Интерлейкин 8		пг/мл	0 - 10,0
Кальцитонин		пг/мл	женщины 0,1 - 10; мужчины 0,2 - 27,7
Витамин Д		нг/мл	30-50

Генетические маркеры артериальной гипертензии

Аллель	Гомозигота	Гетерозигота	Не выявлен
ADD1: 1378 G>T			

AGT: 521 C>T			
AGT: 704 T>C			
AGTR1: 1166 A>C			
AGTR2: 1675 C>A			
CYP11B2: -344 C>T			
GNB: 825 C>T			
NOS3: -786 T>C			
NOS3: 894 G>T			

Электрокардиография в покое

Биоимпедансметрия

УЗИ печень+желч. пуз.+подж.жел.+селез.

УЗИ почки+надпочечники

УЗИ щитовидная железа + ЦДК

УЗИ молочная железа

УЗИ органов мошонки

УЗИ органов малого таза

Проводимое лечение:

Препарат	Дозировка
Антигипертензивная терапия (эналаприл, индапамид, бисопролол)	
Эутирокс	
Лираглутид	
Гастроэнтерологическая терапия (макрогол, урсодезоксихолевая кислота, омепразол)	
Метформин (мг)	