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

На правах рукописи

Боева Екатерина Евгеньевна

ПРОФИЛАКТИКА ОЖИРЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО И ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА Г.ЛИПЕЦКА

14.01.08 - педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук,
профессор Т.Л.Настаушева

Воронеж - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Стр.

ВВЕДЕНИЕ ……. 5

ГЛАВА I. ПРОБЛЕМА ОЖИРЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ. ВОПРОСЫ ФОРМИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)……13

1.1. Ожирение: значимость, механизмы формирования, распространенность среди детей в различных регионах России……...…13

1.2. Артериальная гипертензия у детей с ожирением……18

1.3. Профилактика и лечение ожирения у детей – проблемы и пути Решения……28

1.4. Профилактика и возможное лечение АГ на фоне ожирения у детей……36

1.5. Маркеры повреждения почек при ожирении у детей……39

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……42

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ……..52

3.1. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детей различного возраста, проживающих в Липецкой области……52

3.2. Клинико-анамнестические особенности группы детей дошкольного и младшего школьного возраста с ожирением……...54

3.3. Клинико-анамнестические особенности контрольной группы детей…….60

3.4. Изменения артериального давления у детей с ожирением……67

3.5. Сравнение показателей артериального давления с ожирением и у детей контрольной группы……77

ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ КАТАМНЕСТИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДЕТЬМИ С ОЖИРЕНИЕМ……85

4.1. Влияние диеты и занятий спортом на показатели Z-оценок массы и длины тела детей……85

4.2. Влияние диеты и спорта на значения лабораторных параметров у детей с ожирением……..89
4.3. Влияние диеты и спорта на показатели артериального давления у детей с ожирением……..93
ГЛАВА V. МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИМ……97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ…….102
ВЫВОДЫ……116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……118
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ…….119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……...120

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

ФР – физическое развитие

ИМТ – индекс массы тела

АД – артериальное давление

САД – систолическое артериальное давление

ДАД - диастолическое артериальное давление

АГ – артериальная гипертензия

АПФ – ангиотензин превращающий фермент

ИР – инсулинорезистентсность

ГИ – гиперинсулинемия

СД – сахарный диабет

МС – метаболический синдром

ГТТ – глюкозотолерантный тест

ЛП – липопротеиды

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПВП - липопротеиды высокой плотности

ИА – индекс атерогенности

β2m – бета 2 микроглобулин

IL-18 – интерлейкин -18

KIM -1 – молекула повреждения почки -1

NGAL – нейтрофильный желатиназа- ассоциированный липокалин 2

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертационного исследования

В последние десятилетия избыточная масса тела и ожирение, особенно в детском возрасте, стали одной из важнейших проблем для жителей большинства стран мира (Аметов А.С., 2002, Коваленко Т.В., Ларионова М.А., 2019, Павловская Е.В., 2019, Reilly JJ., 2006, Orsi C.M., Hale D.E., Lyncj J.L., 2011). По данным ВОЗ, в мире более 155 миллионов детей имеют избыточный вес, более 40 миллионов – клиническое ожирение, причем у 20 миллионов детей ожирение выявлено в возрасте младше 5 лет (Branca F., Nikogosian H., Lobstein T., 2009). Имеются данные, что ожирение в раннем возрасте коррелирует с факторами риска развития хронических заболеваний у взрослых, включая диабет, сердечно-сосудистые заболевания и др. (Reilly JJ., 2006, Redesell S, Atkinson P, Nathan D, et al.,2011). Наряду с этим в последнее время актуализирована проблема изучения механизмов формирования артериальной гипертензии (АГ) при ожирении у детей (Бокова Т.А., Котова Н.В., 2013, Посохова Н.В., Болотова Н.В., 2015, Куличенко М.П., 2015). Это связано с тем, что АГ, особенно при ожирении, влечет за собой такие последствия, как хроническая патология сердечно-сосудистой системы, повреждение почек, больные подвергаются большому риску инвалидизации и смерти в молодом возрасте в результате развития почечной и сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, нарушений мозгового кровообращения и патологии магистральных артерий (Ровда Ю.И. с соавт., 2010, Jadresic L. et al., 2019). По данным различных авторов, частота встречаемости АГ среди детей и подростков с избыточной массой тела варьирует от 1% до 18% (Бекезин В.В., Козлова Л.В., 2006, Посохова Н.В., 2013, Куличенко М.П., 2015, Гаврилова Е.С., Посохова Н.В., 2014). С другой стороны, ожирение является одним из самых частых факторов (57%), способствующих развитию АГ у детей и подростков. 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 (Бокова Т.В., Лукина Е.В., 2015).

Кроме того, имеется достаточно много публикаций о связи ожирения и повреждения почек у детей (M.M. Timmeren et al., 2007, W.K.Han et al., 2008, W. Ding, R.H.Mak, 2015, Mount P.F., Juncos L.A. 2017, Pommer W., 2018). Данное осложнение развивается незаметно, без клинических симптомов. В последнее десятилетие появились работы, посвященные изучению новых маркеров повреждения почек. Такие маркеры, как KIM-1 (молекула повреждения почек-1), NGAL (липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой), IL-18 (интерлейкин-18), β2m (бета-2- микроглобулин) в моче отражают повреждение почки при острых и хронических заболеваниях (Devarajan P., 2008, Silva Junior G.B., Bentes A.C., Daber E.F. et al., 2017, Lichosik M. et.al., 2015). В единичных работах показано диагностическое значение KIM-1 для повреждения почек у детей с ожирением (Wanders F. et.al.,2010, W. Ding, R.H. Mak, 2015).

Степень разработанности темы

При изучении ожирения у детей установлено, что в период активного роста избыточная масса тела играет ключевую роль в развитии ожирения в зрелом возрасте (Bouchard C., 2009). Частота ожирения у детей достаточно широко варьирует, даже в регионах одной страны. Одним из факторов такого разброса являются различные методы определения физического развития. Поэтому определение массы и индекса массы тела у детей согласно международным стандартам (WHO, 2018) может обеспечить более объективную оценку частоты встречаемости ожирения и избытка массы тела у детей в различных регионах проживания. Согласно многим работам, выявлена связь массы тела с артериальным давлением (Миняйлова Н.Н., Ровда Ю.И., 2016, Посохова Н.В., Болотова Н.В., 2015, Настаушева Н.С., 2017, Jolliffe C., Janssen I. , 2006, Juonala M. et al. 2011). Считается, что измерение артериального давления в течение суток в амбулаторных условиях является более объективным, по сравнению с его мониторированием в стационаре (Flynn J.T. et al., 2017, Wilson A.C., Flynn J.T. 2020). Однако нет работ, посвященных сравнительной характеристике АД у детей с ожирением в амбулаторных условиях в течение недели. Данные исследование позволят оптимизировать

профилактику развития артериальной гипертензии на фоне ожирения. Профилактика ожирения у детей заключается в изменении образа жизни (диета, занятия спортом). Недостаточно данных об оценке эффективности данных мероприятий отдельно и совместно у детей с ожирением. До настоящего времени не выделены маркеры повреждения почек при ожирении. Заслуживает внимания изучение мочевого маркера KIM -1, который отражает тубулоинтерстициальные повреждения почек (Greenberg J.H. et al., 2018). Поэтому оценка новых «мочевых» маркеров для ранней диагностики повреждения почек у детей с ожирением необходима для профилактики развития и прогрессирования хронической болезни почек.

В связи с вышеизложенным сформулированы цель и задачи исследования.

Цель исследования: обосновать профилактические мероприятия у детей с ожирением на основе изучения клинико-анамнестических данных, оценки артериального давления в динамике и определения маркеров почечного повреждения.

Задачи исследования:

1. Установить частоту встречаемости избыточной массы тела и ожирения у детей дошкольного и младшего школьного возраста, проживающих в г.Липецке, сравнить ее с данными официальной статистики.
2. Проанализировать клинико-анамнестические данные детей с ожирением и детей контрольной группы, сравнить их, а также сравнить данные лабораторных (особенности липидного профиля и углеводного обмена) и инструментальных исследований у детей данных групп.
3. Проанализировать данные суточного профиля артериального давления у детей дошкольного и младшего школьного возраста с избыточной массой тела и ожирением на амбулаторном этапе, сравнить с данными контрольной группы детей.

4. Сравнить данные исследованных клинико-лабораторных параметров и АД у детей с ожирением, соблюдавших и не соблюдавших рекомендации педиатра по снижению массы тела, в динамике через 2-3 года наблюдения.

5. Исследовать маркеры повреждения почек у детей с ожирением: KIM-1, NGAL, IL-18, β2m, установить возможное влияние наличия ожирения на их уровень.

Научная новизна результатов исследования

Впервые получены данные о частоте встречаемости ожирения и избыточной массы тела среди детей дошкольного и младшего школьного возраста в одном из регионов России - городе Липецке, которые составили у дошкольников 9,0% и 21,1%, соответственно; у младших школьники – 10,2% и 27,8%, у подростков – 12,0% и 35,1%, соответственно, что значимо больше приводимых в официальной статистике данных. Выявлены значимые различия по ряду лабораторных параметров у детей с ожирением по сравнению с детьми контрольной группы: при ожирении были значимо выше показатели холестерина, триглицеридов, ЛПНП, индекса атерогенности, глюкозы крови натощак и в глюкозотолерантном тесте, а также показатели мочевины. Среди возможных факторов риска развития ожирения у детей отмечены: отягощенная наследственность, раннее назначение кефира. При проведении суточного мониторирования АД у детей с ожирением обнаружено достоверное возрастание показателей как САД, так и ДАД к вечеру каждого дня. Было доказано, что значения всех измерений как САД, так и ДАД – утренних, дневных и вечерних - повышаются от первого к седьмому дню, то есть к концу недели. Впервые определены коэффициенты корреляции между разновременными значениями АД в течение дня и показателями ФР детей, наибольшее количество значимых коэффициентов корреляции выявлено между весом ребенка и значениями САД и ДАД в течение дня. Утренние и вечерние значения САД и ДАД коррелировали также с ростом детей, а значения ИМТ – с утренними измерениями САД и ДАД, и в меньшей степени – с вечерним измерением САД. Прослежены изменения показателей суточного

мониторирования АД у детей с ожирением в динамике через 2-3 года, обнаружены положительные тенденции изменений АД при условии занятий спортом и соблюдения диеты.

Выявлено диагностическое значение KIM-1 мочи для раннего выявления повреждения почек при ожирении у детей. Значения данного маркера повреждения почек достоверно выше при ожирении у детей, по сравнению с пациентами, имеющими заболевания почек без ожирения. Другие исследуемые маркеры повреждения почек в моче (NGAL, IL-18) значимо не различались у детей с ожирением и без него, а β2m был выше при заболеваниях почек у детей без ожирения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Все результаты данной работы имеют практическое применение. Подтверждено влияние отягощенной наследственности и раннего назначения кефира на первом году жизни ребенка на развитие у него ожирения, в связи с чем можно формировать группу риска по развитию ожирения и работать прицельно с этими детьми. Проведена работа по актуализации проблемы ожирения у детей: осуществлено активное их выявление, проведены осмотры, беседы с родителями. Результатом явилось наличие детей (и семей), которые были мотивированы на снижение массы тела: дети стали заниматься спортом, соблюдать диету, и через 2-3 года динамического наблюдения в их состоянии здоровья уже были отмечены положительные изменения: значимо снижались Z-оценки ИМТ этих детей, достоверно улучшались показатели жирового и углеводного обмена: снижались максимальные значения глюкозы в глюкозотолерантном тесте и индекс атерогенности. Отмечена тенденция к улучшению показателей АД у детей с ожирением при наличии занятий спортом и соблюдения диеты; дети же, не соблюдавшие рекомендаций, имели нарастание отклонений от показателей нормального АД. Определение маркеров почечного повреждения у детей с ожирением также имеет несомненную практическую значимость. Рекомендовано определение KIM-1 в моче для выявления раннего повреждения почек у детей с ожирением.

Методология и методы исследования

Работа проводилась на базе ГУЗ ЛГБ №3 детской поликлиники «Свободный сокол», БУЗ ВО ВОДКБ №1. Выполнены ретроспективное и проспективное исследования клинико-анамнестических данных, лабораторные исследования у 100 детей: 50 с ожирением и 50 контрольной группы. Мочевые маркеры повреждения почек изучены у 106 детей (из них у 50 с ожирением). Антропометрические измерения проведены у 3023 детей с определением физического развития 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. Реальная распространенность ожирения и избыточной массы тела у детей Липецкой области гораздо выше данных, указываемых в официальной статистике.
2. При ожирении у детей значимо выше такие показатели жирового обмена, как холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой плотности, индекс атерогенности, а также показатели углеводного обмена - глюкоза крови натощак и в глюкозотолерантном тесте, также были более высокими показатели мочевины.
3. Значения всех динамических измерений систолического и диастолического АД (утро, день, вечер) у детей с ожирением достоверно возрастают к вечеру. Значения утренних, дневных и вечерних измерений АД повышаются от первого к седьмому дню, то есть к концу недели. Выявлены значимые коэффициенты корреляции между весом ребенка и значениями САД и ДАД в дневное время.
4. Занятия спортом оказывают достоверное благоприятное влияние на Z-оценки ИМТ детей с ожирением: они достоверно снижаются. Только при одновременном соблюдении диеты и занятиях спортом отмечается достоверное снижение значений глюкозы в глюкозотолерантном тесте и индекса атерогенности у детей с ожирением.

5. Определение KIM-1 в моче имеет диагностическое значение для раннего выявления повреждения почек у детей с ожирением, отражая изменения в проксимальном отделе нефрона.

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.

Внедрение результатов работы в практику

Материалы исследования включены в учебную программу кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии ВГМУ им. Н.Н.Бурденко. Результаты проведенных исследований внедрены в лечебную работу нефрологического отделения Бюджетного учреждения здравоохранения «Воронежская областная детская клиническая больница №1», детской поликлиники ГУЗ ЛГБ №3 «Свободный Сокол», используются в учебном процессе на кафедре госпитальной и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им.Н.Н.Бурденко Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.08 – педиатрия. Результаты работы соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 3,6,7 паспорта научной специальности педиатрия (медицинские науки).

Апробация работы состоялась на расширенном заседании кафедр госпитальной и поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и педиатрии, детских инфекционных болезней, педиатрии ИДПО ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на II Межвузовском студенческом форуме «Фестиваль здоровья» (Воронеж, 2014), VIII Таболинские чтения «Актуальные вопросы педиатрии. Конференция молодых ученых» (Москва, 2014), на конференциях молодых ученых ВГМУ им. Н.Н.Бурденко (2016, 2017 г.г.), на

конференциях в детских поликлиниках г.Липецка (2018г.), на Всероссийской конференции с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (май 2019г., г.Санкт-Петербург), XVIII Международном конгрессе детских нефрологов (Италия, Венеция, 2019), XVII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2018), Научно-практической конференции Российско-Китайской ассоциации медицинских университетов (Китай, Харбин, 2019), Научно-практической конференции, посвященной всемирному дню почки (Москва, 2019), на Международной научно-практической конференции, посвященной 10-летию заместительной почечной терапии в Беларуси (Минск, 2019), IV Съезде нефрологов Юга России (Ростов на Дону, 2019).

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. Проведена оценка анамнеза, клиническое обследование всех детей, измерение АД на приеме в динамике, неоднократные беседы с родителями и детьми по профилактике и лечению ожирения, осуществлено проспективное наблюдение. Разработана и внедрена в амбулаторно-поликлиническое звено программа по профилактике ожирения у детей; прочитаны лекции в детских поликлиниках г.Липецка.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, 3 из которых в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 1 - в издании, индексируемом международной базой данных Web of Science.

Объем и структура диссертации: Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста и состоит из введения, 5-х глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Иллюстрирована 32 таблицами, 31 рисунком. Список литературы включает 211 источников, из которых 130 отечественных и 81 зарубежный.

ГЛАВА I. ПРОБЛЕМА ОЖИРЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ. ВОПРОСЫ ФОРМИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ.

(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.3. Ожирение: значимость, механизмы формирования, распространенность среди детей в различных регионах России.

Согласно современному определению, ожирение у детей – это гетерогенная группа наследственных и приобретенных заболеваний, связанных с избыточным накоплением жировой ткани в организме [118]. В последние десятилетия избыточная масса тела и ожирение, особенно в детском возрасте, стали одной из важнейших проблем для жителей большинства стран мира, в том числе и для России [1,3,5,22,107]. По данным ВОЗ, в мире более 155 миллионов детей имеют избыточный вес, более 40 миллионов – клиническое ожирение, причем у 20 миллионов детей ожирение выявлено в возрасте младше 5 лет [27,136]. Согласно современным представлениям, избыточная масса тела у детей в период активного роста играет ключевую роль в развитии ожирения в зрелом возрасте. Имеются данные, что ожирение в раннем возрасте коррелирует с факторами риска развития хронических заболеваний у взрослых, включая диабет, сердечно-сосудистые заболевания и др. [12,19,109,121,181,182]. Есть мнение, что ожирение у детей закладывает основу висцерального ожирения и эктопического отложения жира во взрослой жизни [21,57,135]. Измерение толщины стенок сонных артерий у взрослых достоверно коррелирует не только с избыточным весом, но и с индексом массы тела (ИМТ) в детском возрасте [30,143].

Индукция ожирения у детей может иметь различные механизмы [25,48, 69,70,197]. Установлено, что повышенный ИМТ у беременных может служить строгим предиктором развития ожирения у родившихся детей: дети от матерей с ожирением уже в возрасте 2-4 лет в 2,5 раза чаще обычных детей имеют повышенную массу тела [139]. Кроме того, доказано, что у детей, родившихся

от матерей с ожирением, развивается инсулинорезистентность, в крови плодов отмечено увеличение содержания кортизола [146,171,184]. С другой стороны, маловесные дети, которые к 6 годам догоняют своих сверстников за счет ускоренного роста, имеют большую массу жировой ткани – в среднем на 500 г по сравнению с детьми того же возраста, родившимися с нормальной массой тела [94,197]. Причем у маловесных детей не просто увеличивается масса жировой ткани, а идет увеличение объем висцерального жира; у них же повышается уровень инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1. Жировая ткань сейчас рассматривается как активный иммуногормональный регулятор гомеостатических систем, и некоторые авторы расценивают ожирение как состояние низкоуровнего воспаления [4,185,188,207]. У детей раннего возраста с ожирением повышены маркеры воспаления, что предполагает начало развития системного вялотекущего воспалительного процесса [188,196]. У детей с избыточным весом и ожирением в возрасте 2-х лет отмечены более высокий уровень респираторной заболеваемости и снижение навыков двигательной активности [185].

Дальнейшее развитие избыточной массы тела у детей определяется совокупностью различных генетических, средовых (поведенческих), семейных и метаболических факторов [25,34,38,40,45,187,198]. К основным средовым причинам ожирения относят нарушение пищевого поведения и недостаточную физическую активность. Эти стереотипы вырабатываются у детей в возрасте от 2 до 5 лет под влиянием традиций семьи и общества и закрепляются в дальнейшем [25,93,154,169]. Среди поведенческих факторов развития ожирения обсуждают низкую физическую активность, малоподвижный образ жизни (телевизор, компьютер), употребление высококалорийной пищи с большим содержанием легкоусвояемых углеводов, изменение режима питания (максимальная калорийность во второй половине дня) [13,35,71,85,154,169]. По данным исследований некоторых авторов, одно только повышение уровня физической активности уже может способствовать профилактике ожирения у детей [169,198]. Или, например, наблюдаемое при легкой и умеренной степени

ожирения нарушение эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии частично обратимо даже при короткой диетической программе в сочетании с физическими упражнениями [208,209].

В одном из исследований показано, что сопряженные с ожирением факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в большей мере связаны с когнитивными дисфункциями, нежели само ожирение или избыточная масса тела. [53].

Что касается возрастных аспектов ожирения, то наиболее актуальной проблема его выявления и лечения представляется у дошкольников [64,78]. Это связано с недооценкой опасности данного заболевания как педиатрами, так и родителями, гиподиагностикой ожирения в этом возрасте, а также стойким стереотипом, при котором избыточная масса ребенка ассоциируется с его здоровьем [39,44,78,81,134]. Возраст от 2-х до 5 лет рассматривается как один из значимых периодов развития ожирения, так как он связан с выработкой и закреплением стереотипа пищевого поведения, определением уровня физической активности под влиянием традиций семьи и общества. Ожирение, появившееся до 9-летнего возраста и прогрессирующее в период пубертата, определяет в дальнейшем развитие морбидного варианта заболевания (ИМТ более 41 кг/ м^2) по сравнению с ожирением, появившимся после 18 лет (ИМТ менее 35 кг/ м^2) [92,153,170]. Есть суждения, что более высокая прибавка веса за первый год жизни является фактором риска ожирения у детей школьного возраста [55,73,74].

По данным эпидемиологических исследований, распространенность избыточной МТ в детском возрасте в развитых странах колеблется от 10 до 40%, ожирения – 10–15% [176, 182]. В 2009 г. в США выявлено 17% детей в возрасте 12–24 месяцев с избыточным весом и ожирением [177]. Частота случаев ожирения с ранней манифестацией среди детей дошкольного возраста, например, в Австралии, выросла с 1995 по 2002 гг. на 67% у девочек и на 70% у мальчиков [195]. Рост числа детей с ожирением и избыточной массой тела происходит также и в России. По данным эпидемиологических исследований

начала 21 века, еще в 2000-2001 гг. избыток массы тела более 10% выявлялся у 21,1% школьников от 8 до 15 лет [95, 96], причем было отмечено преобладание ожирения у девочек, половое соотношение было 2:1. Распространенность избыточной массы тела и ожирения среди мальчиков начинает увеличиваться быстрыми темпами уже в конце пубертатного периода после 15 лет [9,203], это может привести у них к нарушениям в репродуктивной системе [43,98]. Еще в 1989 году А.И.Клиориным было указано на возрастные отличия: отмечалась большая распространенность ожирения у подростков по сравнению с детьми 7-летнего возраста: ожирение наблюдалось у 14,6% 7-летних и у 20,5% детей 12-летнего возраста [50]. Несмотря на то, что ожирение может обнаруживаться в любом возрасте, чаще это имеет место на первом году жизни, в 5-6 лет и в подростковом возрасте [13]. Неравномерность развития ожирения в различные периоды детства может быть связана с возрастными особенностями организма ребенка, присущими различным этапам его развития, а также и с неравномерным воздействием факторов внешней среды [77,82,124,125].

По данным эпидемиологических исследований, опубликованных в 2004 г., в РФ распространенность избыточной массы тела у детей в разных регионах колебалась от 5,5 до 11,8%, а ожирением страдали около 5,5% детей, проживающих в сельской местности, и 8,5% городских детей [86]. Представляет интерес тот факт, что в крупных городах частота ожирения у детей выше, чем в небольших, а в последних выше, чем в деревнях; вероятно, имеет значение большая подвижность ребенка в условиях сельской местности. Хотя, к примеру, по данным авторов из Белоруссии, у белорусских детей дошкольного возраста, проживающих в крупном индустриальном центре, установлена не очень высокая распространенность избыточной массы тела - 5,7% и ожирения - 4,6% с пиком манифестации от 5 до 6 лет [108].

Согласно данным Института питания, в России 22% детей в возрасте от 12 до 24 месяцев имеют избыточную массу тела [10]. Поскольку данные о распространенности избыточной массы тела и ожирения в РФ не всегда однородны, в 2010-2011г.г. проведено изучение распространенности этих

состояний в различных регионах РФ с помощью единого методического подхода в ходе мультицентрового исследования [95]. Обследованы 5182 детей (2696 мальчиков, 2486 девочек) в возрасте 5 (n=1889), 10 (n=1670) и 15 лет (n=1623), проживающих в гг. Астрахань, Екатеринбург, Красноярск, Санкт-Петербург и Самара. Оценку физического развития детей осуществляли с использованием программы Anthro Plus. Величину Z-score рассчитывали в виде 3 показателей: МТ для возраста, длины тела для возраста и индекса МТ для возраста. Распространенность избыточной МТ и ожирения у обследованных детей составила в среднем 19,9% и 5,6%, соответственно. Максимальная распространенность избыточной МТ у мальчиков и девочек наблюдалась в 10 лет (28,9 и 17,6%. соответственно), а минимальная – в 15 лет (17 и 11,5%, соответственно). Максимальная распространенность ожирения составила в 10 лет у мальчиков – 9,1% и в 5 лет у девочек – 4,4%, а минимальная – в 15 лет (3,9% у мальчиков и 2,2% у девочек). Распространенность избыточной МТ и ожирения оказалась сходной в различных регионах РФ, составив в Астрахани 18,8 и 4,7%, в Екатеринбурге – 20,7 и 5,3%, в Красноярске – 22 и 6,7%, в Санкт-Петербурге – 18,7 и 5,9%, в Самаре – 19,4 и 6% соответственно. Полученные репрезентативные данные указывают на значительную распространенность избыточной МТ и ожирения у детей РФ, причем распространенность этих состояний зависела от пола и возраста детей – по результатам данного мультицентрового исследования, у мальчиков они фиксировались чаще.

В 2011 г. опубликованы данные диссертационного исследования, проведенного в г. Воронеже, согласно которому частота встречаемости избыточной массы тела у детей младшего школьного возраста составила 18,1%, ожирения - 9,8% [39]. Авторами выявлены возможные факторы риска развития ожирения: крупная масса тела при рождении, неправильное вскармливание на первом году жизни (неадаптированные продукты, раннее назначение кефира). Установлены более частые отклонения в состоянии здоровья у детей с ожирением. Проведенное анкетирование участковых педиатров по вопросам ожирения у детей позволило в дальнейшем выстроить программу первичной и

вторичной профилактики ожирения на амбулаторном этапе, которая имела эффективность [39, 81]. В настоящее время продолжаются эпидемиологические исследования у взрослых в Воронежской области [31].

В недавнем исследовании авторов из Свердловской области установлено двукратное увеличение заболеваемости ожирением по данным обращаемости у детей 0–14 лет (с 8,3‰ в 2005 г. до 16,3‰ в 2019 г.) и трехкратный рост у подростков 15–17 лет (с 11,8‰ до 35,5‰). Частота ожирения, регистрируемая по результатам профилактических медицинских осмотров, в два раза превышала показатели по данным обращаемости. Более 50% случаев ожирения приходится на возрастную группу 10–14 лет, тогда как максимальные темпы прироста отмечены у детей в возрасте 5–9 лет. В возрастной группе 15–17 лет заболевание регистрировалось чаще у мальчиков, чем у девочек. [7].

Опираясь на вышеизложенные факты, мы определили одной из задач своего исследования оценку распространенности ожирения у детей дошкольного и школьного возраста, проживающих на территории Липецкой области.

1.2 Артериальная гипертензия у детей с ожирением.

В последнее время проблема изучения артериальной гипертензии (АГ) у детей различного возраста становится все более актуальной [6,8,59,84,91,105]. Если же АГ сочетается с ожирением, то ее пагубное воздействие на организм усиливается и влечет за собой такие последствия, как хроническая патология сердечно-сосудистой системы, повреждение почек [16,58,89,106,116]; больные подвергаются большому риску инвалидизации и смерти в молодом возрасте в результате развития почечной и сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, нарушений мозгового кровообращения и патологии магистральных артерий [101,102,206].

По данным различных авторов, частота встречаемости АГ среди детей и подростков с избыточной массой тела варьирует от 1% до 18% [11,33,58,88]. С

другой стороны, ожирение является одним из самых частых факторов (57%), способствующих развитию АГ у детей и подростков, далее идут заболевания почек (25%), заболевания аорты (10%) и другие болезни эндокринной системы (8%). В исследовании, включавшем 483 ребенка с различной формой и степенью ожирения, находившихся на обследовании в педиатрической клинике МОНИКИ в период 2005-2013 гг., неоднократное повышение АД в анамнезе отмечалось у 56,1% детей [18]. При повторном измерении высокое АД зарегистрировано у 60,5% больных, при этом признаки АГ 1-ой степени диагностировались у 26,1%, а АГ 2-ой степени - у 13,8% больных. Повышение АД отмечалось у 2/3 детей в возрастной подгруппе 12-16 лет (63,9%) и половины детей 9-11 лет (45,9%) [16,18]. 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. Анализ циркадной организации суточного профиля АД позволил установить недостаточное снижение САД в ночные часы (суточный индекс САД от 0 до 10%) у 41,8% детей («нон-диперы»), доля «нон-диперов» по ДАД составила 3,7% больных, тогда как «овер-диперов» (суточный индекс ДАД более 20%) - 16,9%. У 69,2% больных отмечалось повышение среднесуточного пульсового давления. Представленные данные имеют важное прогностическое значение, поскольку недостаточная степень снижения АД ночью является мощным независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и ассоциируется с гипертрофией миокарда левого желудочка, ранним поражением экстракраниальной части сонных артерий. Кроме того, дети с данным профилем АД относятся к группе риска по синдрому внезапной смерти в ночное время [16,18].

Существует четкая взаимосвязь между ожирением и развитием сердечно-сосудистых нарушений, прежде всего ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии [101,102,123,129]. Прирост ИМТ на каждые 10% сопровождается увеличением АД на 6,5 мм рт. ст. [190,206]. 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. [190].

Механизмы формирования АГ при ожирении связывают в основном с эндотелиальной и вегетативной дисфункциями, развивающимися на его фоне [16,48,60,61,66]. Кроме этого, имеют большое значение гиперинсулинемия (ГИ) и инсулинорезистентность (ИР) (рисунок из источника № 16).

G.M. Reaven ещё в 1988 г. обратил внимание на наличие сложной связи АГ с развитием гиперинсулинемии и ИР, сочетающихся с гиперлипидемией и нарушением толерантности к глюкозе. В течение последующих 20 лет проводились активные исследования взаимосвязей между длительностью и тяжестью течения АГ у взрослых и степенью выраженности ИР и других метаболических нарушений [61,179,191,206].

Рис. **Патогенез артериальной гипертензии при ожирении**

Вместе с тем в педиатрии до настоящего времени уделялось меньше внимания исследованию нарушений углеводного и липидного обмена при АГ у детей с ожирением [62]. Доказано, что у подростков с ожирением и ИР

компенсаторная гиперинсулинемия является ключевой детерминантой сохранения гомеостаза глюкозы [6, 60]. Инсулин имеет большое количество тканей-мишеней. Он стимулирует утилизацию глюкозы, аминокислот, регулирует экспрессию, синтез ДНК. Через митоген-активированную протеинкиназу инсулин содействует повреждающим сосудистым эффектам за счет стимуляции различных факторов роста (тромбоцитарный, инсулиноподобный факторы роста, трансформирующий фактор роста Р, фактор роста фибробластов и др.), что ведет к пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, пролиферации фибробластов сосудистой стенки, накоплению внеклеточного матрикса. Эти процессы вызывают ремоделирование сердечно-сосудистой системы, приводя к потере эластичности сосудистой стенки, нарушению микроциркуляции, прогрессированию атерогенеза и в конечном счете к росту сосудистого сопротивления и стабилизации АГ [42,47,60,103].

При ожирении, особенно при абдоминальном его варианте, очень часто наблюдается активация симпатической нервной системы [61,101]. В исследовании NAS (Normotensive Aging Study) было обнаружено увеличение норадреналина в моче, пропорциональное ИМТ [61]. При снижении веса активность симпатической нервной системы уменьшалась. Выраженное влияние на АД оказывают вегетативный дисбаланс и психоэмоциональный стресс, что проявляется в нарушении циркадного профиля преимущественно систолического АД. Чем больше вес, тем больше выражены его колебания. При изучении вегетативного гомеостаза отмечается преобладание парасимпатической активности вегетативной нервной системы в спокойном состоянии, тогда как при минимальной физической нагрузке отмечается активация ее симпатического отдела. Кроме того, при сохраненной на нормальном уровне чувствительности клеток к инсулину в состоянии покоя у подростков преобладала ваготония, в то время как у больных с диагностированной ИР в 50% случаев была отмечена симпатико- и гиперсимпатикотония. Гиперсимпатикотонический вариант функционирования

сердечно-сосудистой системы встречается чаще при увеличении степени ожирения и нагрузки [61,101].

Таким образом, возникновение АГ при ожирении связывают также с ростом активности центральных отделов регуляции симпатической нервной системы под воздействием гиперинсулинемии, компенсаторно возникающей на фоне снижения чувствительности тканей к инсулину. Симпатическая стимуляция сердца, сосудов (вазоконстрикция) и почек (повышение реабсорбции натрия) приводит к появлению АГ [61].

Кроме того, экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о том, что АГ может вносить вклад в развитие и поддержание ИР. Длительное повышение симпатической активности в скелетной мускулатуре вызывает разреженность плотности артериол и капиллярной сети мышц. Ухудшение кровотока в скелетных мышцах, являющихся главным потребителем глюкозы, приводит к дальнейшему нарастанию ИР и компенсаторной гиперинсулинемии [61,67,68]. В связи с этим ранняя диагностика и своевременное лечение АГ у детей и подростков с ожирением будут способствовать снижению ИР. При ожирении в сочетании с АГ важно знать индивидуальные изменения суточного профиля АД у ребенка и учитывать эти особенности при выборе оптимальной тактики лечения и профилактики. Вопросам изучения суточного профиля АД у детей с ожирением и избыточной массой тела в последнее время уделяется немало внимания [49,51,113,120].

Формирование и прогрессирование эндотелиальной дисфункции при ожирении связывают с активацией вследствие гиперлептинемии экспрессии трансформирующего фактора роста β (TGF-β) и рецепторов к нему на мембранах мезангиоцитов и эндотелиоцитов. Приобретение последними способности экспрессировать TGF-β является одной из составляющих эндотелиальной дисфункции, носящей у больных ожирением генерализованный характер. Важным компонентом развивающейся при ожирении дисфункции эндотелиоцитов считают также нарастание продукции

этими клетками эндотелина-1, ангиотензина II, сочетающееся с депрессией эндотелийзависимых каскадов вазодилатации [16,26,48,66].

Наряду с лептином функцию эндотелия способен нарушать гормон резистин, в избытке продуцируемый при ожирении. Стимуляция резистином эндотелиоцитов сопровождается существенным снижением экспрессии ими эндотелиальной NO-синтазы. Блокада синтеза NO в свою очередь приводит к снижению продукции клетками жировой ткани адипонектина – медиатора, оказывающего протективное действие на сосудистую стенку [137,141,175].

Еще одним связующим звеном между висцеральным ожирением и эндотелиальной дисфункцией может быть повышенный уровень ангиотензина, секретируемого адипоцитами, что подтверждается корреляцией между величиной такого показателя, как соотношение «окружность талии/окружность бедер», и уровнем мРНК ангиотензиногена в висцеральной и подкожной жировой ткани, причем висцеральная жировая ткань имела в 0,3 раза выше уровень мРНК ангиотензина, чем подкожная жировая ткань [61].

Даже небольшое увеличение объема висцерального жира играет значительную роль в нарушениях метаболизма, регуляции водно-электролитного баланса и сердечно-сосудистых заболеваниях [24,60,61,75]. Резистентность к инсулину является принципиальным пусковым фактором в развитии метаболических нарушений при ожирении, в результате чего происходит усиление образования и секреции различных адипокинов, цитокинов, а также увеличение содержания компонентов РААС, прежде всего в висцеральном жире [24]. В настоящее время установлен и тот факт, что ИР и эндотелиальная дисфункция являются тесно ассоциированными состояниями. При них происходит уменьшение инсулин-опосредованной и эндотелийзависимой вазодилатации.

Выявлено, что у детей с ожирением и повышенным уровнем «офисного» АД было обнаружено статистически значимое повышение показателей среднего систолического, диастолического и пульсового АД за сутки, день, ночь, соответственно полу, возрасту и росту по сравнению с детьми,

имеющими нормальный вес, что указывает на прессорное действие на органы-мишени и является индикатором формирования ригидности сосудов крупного калибра [113,120]. На этом фоне наблюдались изменения суточного колебания систолического АД у 75% обследованных из первой группы в сторону недостаточного его снижения в пассивный период («non-dippers»). В то же время среди детей, у которых не было зарегистрировано повышение уровня «офисного» АД по результатам СМАД, недостаточное ночное снижение систолического АД установлено у 70,5% подростков. Такие изменения выступали свидетельством нестабильного течения АГ и высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Важным показателем, который характеризовал течение АГ у детей с ожирением, выступал индекс времени систолического АД, который отражал долю времени, в течение которого АД было повышено. Установлено, что у больных с ожирением, которое сопровождалось повышением «офисного» АД, он превышал показатели контрольной группы более чем в 7 раз. Около 12% детей с ожирением и нормотонией на этапе измерения «офисного» давления при СМАД также имели повышение показателей суточной нагрузки давлением. Для детей с ожирением, у которых было зарегистрировано повышение АД, характерной чертой выступало достоверное повышение содержания в сыворотке крови таких адипоцитокинов, как васпин и резистин [159, 179].

В то же время среди пациентов с нормативным АД содержание указанных цитокинов находилось в пределах возрастной нормы. Авторы делают вывод, что повышение содержания в сыворотке крови детей, больных ожирением, таких адипоцитокинов, как васпин и резистин, отражает процесс формирования АГ в наблюдаемой когорте детей в первую очередь за счет развития стойких метаболических нарушений. Детям, которые страдали ожирением, ассоциированным с АГ, было присуще также повышение содержания остеопонтина в сыворотке крови, что позволяет рассматривать остеопонтин как предиктор развития АГ у детей с ожирением [61, 173].

Авторами из Саратова проведено комплексное клинико-инструментальное обследование 70 детей в возрасте от 10 до 15 лет, из них 50 – с различной степенью и формой ожирения. Дети с ожирением в зависимости от SDS ИМТ были разделены на 2 группы: с умеренным и морбидным ожирением. Контрольную группу составили 20 детей без ожирения. Изучали показатели жирового и углеводного обмена, проводили суточное мониторирование АД, кардиоинтервалографию, исследовали состояние сосудистой стенки. Анализ полученных данных показал, что факторами риска развития АГ являются наследственная отягощенность по АГ, SDS ИМТ более 2,36, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, увеличение липопротеидов низкой плотности и коэффициента атерогенности, снижение уровня ЛПВП, гиперинсулинемия, увеличение индекса HOMA, а также гиперсимпатикотонический тип вегетативной реактивности, патологические изменения суточного профиля систолического АД по типу «non-dipper», ригидность сосудистой стенки, выявляемая по скорости пульсовой волны в аорте [116]. Что касается упомянутого индекса HOMA, то есть исследования, в которых обнаруживается достоверная отрицательная корреляция показателей инсулина индекса HOMA с продолжительностью грудного вскармливания ребенка [78].

При исследовании механизмов формирования АГ у детей с ожирением Посоховой Н.В., Болотовой Н.В. был проведен суточный мониторинг АД у 50 детей от 8 до 15 лет с различной степенью и формой ожирения. Наследственная отягощенность по ожирению имела место у 90% детей, по АГ у 70% - обследованных. Показатели СМАД соответствовали критериям АГ у 50% детей: у 20% детей стабильная АГ, у 20% - изолированная систолическая, у 10% - лабильная АГ. Также было выявлено нарушение циркадного профиля АД: недостаточное снижение САД и ДАД в период ночного сна у 80% детей, утреннее повышение САД и ДАД установлено у 80% больных. Исходный вегетативный статус по методу кардиоинтервалографии у половины детей был нормальным в 50% случаев, при отклонении от нормы

гиперсимпатикотонический обнаружен у 60% детей, нормотонический вариант у 30% детей, асимпатикотонический тип у 10% обследуемых. По результатам исследования сосудистой стенки с помощью аппарата «Вазотенз» выявлена ригидность периферических сосудов и аорты. Выявленные изменения наблюдались в 2 раза чаще у детей с метаболическим синдромом, чем у пациентов с простой формой ожирения. При стабильных формах АГ были выявлены выраженные изменения циркадного ритма АД: недостаточное его снижение в ночное время (non-dippers) и ночная гипертензия (night-peakers). Это свидетельствовало о стойких нарушениях компенсаторных возможностей кардиоваскулярной системы в регуляции сосудистого тонуса на фоне выраженной ИР. Авторы делают выводы о том, что к механизмам формирования АГ у детей и подростков с ожирением можно отнести: 1) наличие наследственной предрасположенности по АГ; 2) гиперсимпатикотонический тип вегетативной реактивности; 3) патологические изменения суточного профиля САД и ДАД - преобладания по типу «non-dipper» и «night-peaker»; 4) ригидность сосудистой стенки, повышение скорости распросранения пульсовой волны по аорте и лодыжечно-плечевого индекса [89].

Есть исследования, касающиеся механизмов формирования АГ при ожирении и в возрастном аспекте. Авторами обнаружено, что факторами риска развития АГ для детей младшего возраста (4-10 лет) с ожирением и МС являются: инсулинорезистентность, скорость распространения пульсовой волны по аорте более 8,5м/с, окружность талии более 69,5см, гипертриглицеридемия. Для подростков (11-17 лет) имеют значение инсулинорезистентность, скорость распространения пульсовой волны по аорте более 10 м/с, окружность талии более 96см; дислипидемия (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, увеличение ЛПНП, снижение ЛПВП) [33].

Другими исследователями установлено, что для детей с ожирением и АГ характерна 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 [41, 83].

Результаты большого исследования клинико-метаболических предикторов формирования АГ у подростков с избытком массы тела и ожирением, проведенного авторами из Тюмени, опубликованы в 2015г. Установлено, что по мере развития АГ от лабильной к стабильной форме у таких подростков отмечены прогрессирующие нарушения липидного обмена со статистически значимо высокими показателями триглицеридов, ХС ЛПОНП и снижением уровня ХС ЛПВП. Развитие атерогенной дислипидемии у подростков с повышенным АД было ассоциировано с абдоминальным ожирением и ИР. Также у данных подростков отмечено статистически значимое нарастание уровня мочевой кислоты в сыворотке крови с более высокими показателями при лабораторно подтвержденной ИР. Уровень урикемии положительно коррелировал с параметрами САД и с индексом времени САД и ДАД в течение суток. Формирование различных вариантов АГ у подростков с избытком массы тела и ожирением, наряду с дислипидемией и урикемией, характеризовалось дисбалансом продукции адипокинов:

гиперлептинемией в сочетании с гипоадипонектинемией, наиболее выраженным при стабильной АГ.

Авторы утверждают, что АГ у данных подростков формируется в условиях нарушенного равновесия вазорегулирующих медиаторов эндотелия сосудов с повышением эндотелина-1 в сыворотке крови и прогрессивным снижением метаболитов оксида азота в эритроцитах, которые наиболее выражены при стабильной АГ. Подростки с избытком массы тела и ожирением, независимо от наличия или отсутствия гипертензии, характеризовались высокой частотой нарушений суточного профиля АД в виде недостаточного снижения САД в ночные часы. 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), поведенческие факторы риска – низкую физическую активность (OR=2,9) и пассивное курение (OR=2,6), а также гиперурикемию (OR=3,2) и снижение метаболитов оксида азота в эритроцитах (OR=2,5) [58].

Таким образом, разными авторами описаны и доказаны различные механизмы формирования АГ у детей и подростков с ожирением. АГ может формироваться уже с младшего возраста (с 4-х лет). В связи с этим мы включили в задачи своего исследования мониторирование АД у детей различного возраста (жителей Липецкой области) с ожирением. Нам хотелось проконтролировать показатели АД в динамике, после возможного воздействия на избыточную массу тела ребенка.

1.3. Профилактика и лечение ожирения у детей: проблемы и пути решения.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению детей с эндокринными заболеваниями, основу терапии ожирения составляет комплекс мероприятий, включающих коррекцию пищевого поведения, диетотерапию и адекватные физические нагрузки. Необходимо мотивационное

обучение с привлечением родителей и семьи (Школа ожирения) [118]. Не очень оптимистичны недавние метаанализы, показавшие, что клинические меры, основанные на программах, направленных на изменение образа жизни, позволяют добиться снижения ИМТ не более чем на 0,03-0,05 SDS ИМТ в течение примерно 1 года наблюдения [118,165,166,204]. И, тем не менее, руководящими принципами лечения ожирения у детей, как и многих состояний и заболеваний, является акцент на раннее вмешательство и профилактику, основным направлением которого являются рекомендации по модификации образа жизни [65,76,104]. Эпидемический уровень ожирения является большой проблемой, однако необходимо признать, что во многих случаях ожирение может быть предотвратимым состоянием здоровья. Многие из факторов риска, включая генетическую предрасположенность, способствуют возникновению патологии, однако диетическое поведение и низкий уровень физической активности - это два основных фактора, которые могут быть изменены. Взаимодействие и тесное сотрудничество школы, семьи и общества могут существенно повлиять на ситуацию в целом, чтобы изменить существующую тенденцию к ожирению у детского населения [104]. Неоднократно доказано, что стандартные программы по снижению массы тела могут значительно улучшать здоровье и уменьшают вероятность развития сахарного диабета у взрослых [39,79,80,130]. Аналогичные программы, разработанные для детей, также могут привести к нормализации физических и метаболических параметров пациента [99,156,189,203].

Следует обратить внимание на известные трудности для педиатров в определении начала процесса ожирения у детей: они связаны с тем, что обращение к врачу по поводу ожирения ребенка происходит обычно спустя годы после начала заболевания. Это обстоятельство нередко определяет формирование представления о типичности начала ожирения в препубертатном возрасте, хотя далеко не всегда это может быть так. Критическими периодами для дебюта ожирения являются первый год жизни, возраст 5-6 лет и период полового созревания [104,114,117].

К сожалению, по-прежнему можно говорить об отсутствии целенаправленного выявления ожирения у детей и позднюю его диагностику, что было отмечено ранее [44]. По наблюдению автора, основное количество больных попадало и попадает под наблюдение педиатра лишь спустя 5-10 лет от начала появления избыточной массы тела. Определение «поздняя диагностика» применительно к ожирению должно звучать несколько парадоксально для педиатров, так как избыток массы тела – это в значительной мере «визуальный» диагноз, и он может быть выставлен в ряде случаев даже без антропометрии [39]. Тем не менее в настоящее время разрабатываются ранние способы диагностики ожирения у детей на основе показателей, характеризующих количество жировой ткани, т.е. на основе анализа компонентного состава тела [2,46]. Еще одна проблема состоит в том, что родители ребенка, имеющего избыток массы тела, не обращаются к врачу, не считая данный факт патологией. По мнению А.В.Картелишева, такое «безответственное» состояние проблемы и безграмотность в ее решении не могут не волновать педиатров [44]. Имеет место необращение внимания на избыточный вес у ребенка, пока он не прибретет явный косметический дефект. Только тогда родители, а следовательно, и педиатры начинают бить тревогу, но уже, как правило, имеются осложнения заболевания и сформировавшиеся пищевые привычки, которые трудно изменить. Нужно заметить, что к началу развития ожирения ребенок в большинстве случаев уже не наблюдается участковым педиатром, а наблюдается врачом детского учреждения (детского сада, школы); к своему же педиатру попадает только во время обращения по поводу острых заболеваний, то есть на длительные периоды «выпадает» из поля зрения [29,39]. Врач же детского учреждения не считает своей прямой обязанностью контакт с родителями на такую болезненную тему, как толстый ребенок, а врач школы – тем более. Ожирение, если оно еще не приняло угрожающие формы, вообще не расценивается как болезнь. Имеет значение и моральный аспект – ведь на тему избыточного веса ребенка нужно говорить деликатно, не всегда можно встретить понимание родителей, особенно если

они сами имеют избыточный вес. На подсознательном уровне врачом может приниматься решение ничего не говорить родителям и избавить себя от негативных эмоций. Данные анкетирования участковых педиатров на тему выявления и лечения ожирения, проведенное авторами из г.Воронежа, красноречиво свидетельствует об этом [39,81].

В отношении лечения ожирения у детей, в том числе осложненного метаболическим синдромом, имеется достаточно много исследований [20,87,112,122,124-126]. Однако эффективность этого лечения оставляет желать лучшего; по мнению некоторых авторов, могут мешать различного рода психологические составляющие [28]. Тем не менее уже разработаны Федеральные клинические рекомендации по лечению ожирения, основанные на данных литературы и на опыте специалистов [118]. Первый шаг в диагностике ожирения у детей – выявление значительного избытка массы тела. Наилучшим методом массового обследования для выявления избыточной массы тела у детей и подростков считают вычисление индекса массы тела – ИМТ (масса тела в кг, деленная на квадрат роста в метрах). Для вычисления ИМТ требуется лишь точно измерить массу тела и рост; при этом ИМТ хорошо коррелирует с содержанием жира в организме и частотой развития осложнений ожирения. В практике участкового педиатра повышение ИМТ можно считать синонимом ожирения, поскольку оно практически во всех случаях обусловлено ожирением [13]. Детей, масса которых более 95 перцентили для своего пола и возраста, нужно обследовать и лечить. Во всех случаях ожирения (масса тела более 95 перцентили) или избыточной массы тела (более 85 перцентили), необходимо собрать у ребенка полный анамнез и провести клиническое обследование, цель которого - выявление редких метаболических или наследственных заболеваний (вторичное ожирение); факторов риска и осложнений ожирения; сопутствующих заболеваний. Для выявления факторов риска следует оценить: историю развития ребенка с раннего возраста; динамику изменения массы тела и роста до 2-х лет; изменения ИМТ после 2-х лет; семейный анамнез ожирения и его осложнений, сердечно-сосудистых заболеваний, гиперлипидемии,

сахарного диабета II типа; социальный анамнез; сроки наступления и динамику полового созревания. Следует выявить или исключить осложнения ожирения и сопутствующие заболевания (артериальную гипертензию, сахарный диабет II типа и др.). С гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью часто сочетается acanthosis nigricans – гиперпигментация кожных складок на шее и в подмышечных областях. Обусловленная ожирением гиповентиляция может проявляться храпом, беспокойным сном и/или сонливостью в дневное время; часто сочетается с увеличением миндалин и аденоидов. Очень важно выявить нарушения пищевого поведения, которые могут проявляться булимией и/или индуцированными рвотами; психологическое или социальное неблагополучие (депрессии, неполный состав семьи, издевательства или жестокое обращение с ребенком, чувство отверженности). Во всех случаях избыточной массы тела показано определение уровня глюкозы в крови натощак (для выявления сахарного диабета II типа) и спектра липопротеинов (для выявления дислипопротеинемии); другие лабораторные исследования обычно не требуются. Для обнаружения гиперинсулинемии можно определить содержание инсулина в крови натощак. Нужно отметить, что выявление отклонений в лабораторных показателях стимулирует больного и членов его семьи к снижению массы тела. Если члены семьи ребенка настаивают, что избыточная масса тела у него связана с эндокринными и обменными заболеваниями, врач может провести исследования в этом направлении. Целью лечения может быть поддержание имеющейся массы тела (в возрасте 2 – 7 лет и в отсутствие осложнений ожирения), либо снижение массы тела (в возрасте 2 – 7 лет при наличии осложнений ожирения; в возрасте старше 7 лет во всех случаях). Лечение ожирения заключается в длительном непрерывном изменении образа жизни, и его нужно проводить медленно. Быстрые изменения редко сохраняются надолго [13,29,32,39].

Наиболее сложным и значимым моментом в лечении и профилактике ожирения является активное мотивирование семей детей с избыточной массой тела на здоровый образ жизни. Примером попытки такого мотивирования

служит опыт коллег из г.Воронежа, которые работали с семьей, участковым педиатром, детьми в детских садах и школах для выработки мотивации на снижение веса [13,29,39]. По их мнению и доказанным результатам, лечение ожирения в амбулаторных условиях рекомендуется проводить с учетом нескольких принципов. **Во-первых**, ребенок и его родители должны быть готовы к изменениям образа жизни. В некоторых случаях, особенно если ребенок еще мал, достаточно взаимопонимания и сотрудничества только с родителями. При этом основное внимание нужно уделять тем элементам образа жизни, которые могут контролировать родители: изменение пищевой обстановки в доме (некоторые пищевые продукты должны стать недоступными для ребенка), пищевых семейных привычек (ограничение посещений кафе и предприятий быстрого питания). Хорошо начинать лечение, когда мотивация имеется как у ребенка, так и у родителей. Если мотивация отсутствует, то есть либо родители, либо ребенок не согласны с необходимостью лечения и снижения массы тела, рекомендуется предварительно провести семейную психотерапию. **Во-вторых**, нужно объяснить ребенку и родителям, что ожирение – это хроническое заболевание, и его невозможно излечить быстро. Как родители, так и больной должны понимать, что лечение продлится годы. У большинства детей избыточная масса тела накапливается за несколько лет, и надо ожидать, что для достижения нормальной массы тела потребуется столько же или больше времени. **В-третьих**, изменения образа жизни нужно часто контролировать. Это особенно важно в первые месяцы лечения, когда новые привычки еще не усвоены, а изменения образа жизни только устанавливаются. Рекомендуется назначать консультации каждую неделю, или, по меньшей мере, один раз в две недели.

Амбулаторное лечение ребенка с ожирением должно помочь семье внедрить в свою жизнь **4 стратегии поведения**: изменение обстановки и окружения, самоконтроль поведения, постановку достижимых целей, поощрение успехов в изменении поведения. **Изменение обстановки** должно исключать соблазны и возможность потреблять лишние калории и вести

малоподвижный образ жизни, и создать мотивы и средства для более активного образа жизни. Эти изменения осуществляют путем ограничения доступа к нежелательной пище и установления новых привычек. Нежелательную пищу лучше не держать дома и ограничить посещения мест, где доступ к ней может быть облегчен; следует запланировать семейные пешие прогулки, поездки на велосипедах, походы за город. **Самоконтроль поведения** крайне важен при любых изменениях образа жизни, и он тесно связан с **постановкой достижимых целей**: цель может быть достигнута только в том случае, если обеспечена надежная оценка поведения. **Поощрение успехов** необходимо, нужно фиксировать внимание ребенка на решенных им проблемах, хвалить за это; за определенным поведением должно следовать положительное подкрепление. Похвала и внимание со стороны родителей – очень мощные мотивирующие стимулы. Родителей надо побуждать к тому, чтобы они чаще проявляли свое поощрение повышенным вниманием и похвалами. Достижение целей оказывается более эффективным, если не родители или врач навязывают их ребенку, а он выбирает их сам.

В настоящее время лечение рекомендуется начинать со стабилизации массы тела. Поскольку ребенок растет, даже стабилизация массы тела приведет к снижению ИМТ. Если снижение массы тела показано, вначале оно не должно превышать 500 г/месяц. Даже небольшое снижение массы тела у растущего ребенка позволит со временем значительно уменьшить ИМТ.

Критериями эфективности терапии ожирения у детей и подростков являются: в краткосрочной перспективе – удержание значения SDS ИМТ в течение 6-12 месяцев наблюдения, в долгосрочной перспективе – уменьшение величины SDS ИМТ, достижение «избыточной массы тела» и «нормальной массы тела» [118].

Данных для выработки рекомендаций по успешному поддержанию сниженной массы тела у детей недостаточно. Даже при наиболее эффективных методах лечения масса тела очень часто увеличивается вновь. Например, при исследовании исходов детского ожирения в подростковом возрасте выявлено

сохранение той или иной степени заболевания в 90,4% случаев; нормальной МТ достигли лишь 9,6% обследованных [52]. Среди пациентов, сохранивших ожирение, большинство снизили (61,5%) или стабилизировали (23,1%) степень избытка МТ, прогрессирование заболевания отмечено в 5,8% случаев. При работе с больными ожирением показаны регулярные консультации педиатра; их оптимальная частота может быть различной для разных пациентов: некоторым детям и их родителям для сохранения изменений поведения требуется посещать врача 1 раз в неделю или 1 раз в месяц, другим достаточно 2-х посещений в год. Основная цель повторных консультаций – профилактика и лечение рецидивов увеличения массы тела. В большинстве случаев для лечения повторного увеличения массы тела достаточно вернуться к выполнению первоначальной программы – возобновить самоконтроль; выяснить, когда и как произошел «срыв»; поставить краткосрочную задачу изменения поведения; следить за положительными изменениями и поощрять успех [13,39].

В одном из исследований была проведена оценка эффективности и переносимости 3-недельной гипокалорийной диеты у 259 девушек 14-17 лет. У 32 из них была избыточная масса тела (SDS ИМТ – +1,0 – +2,0), у 227 – ожирение (ИМТ≥+2,0 SDS ИМТ). Все получали диету с пониженным содержанием жиров и умеренным содержанием белка (1640 ккал/сут), комплекс дозированных физических нагрузок и физиолечение. Исходно и через 3 недели оценены данные антропометрии, липидного статуса и тощаковой глюкозы. Переносимость оценивали по случаям отказа от предложенной диеты. Лечение считалось эффективным при снижении МТ на ≥1 кг/нед. Авторами отмечено, что все девушки хорошо переносили диету, неблагоприятных побочных явлений, отказов от лечебного питания не было. Редукция МТ составила в среднем 5,32±0,12 кг (2,28±0,86 кг/нед), что соответствовало снижению МТ на 5,7±0,11%. У 97,7% девушек было отмечено снижение МТ≥1 кг/нед. У 10% девушек, имевших абдоминальное ожирение до лечения, после лечения не было его при знаков. У 93% девушек с гиперхолестеринемией и у 67% с гипертриглицеридемией, зафиксированными до лечения, после лечения этих

нарушений липидного обмена не было выявлено. У 50% девушек, имевших до лечения гипергликемию натощак, после лечения ее не отмечалось. Сделан вывод о хорошей переносимости и эффективности низкожировой диеты с умеренным содержанием белка как в отношении редукции МТ, так и в коррекции выявленных нарушений у девушек-подростков [76].

Медикаментозная терапия ожирения у детей и подростков ограничена. Единственный препарат, разрешенный для лечения ожирения у детей старше 12 лет в мире и в Российской Федерации, - это орлистат. Применение препаратов метформина в педиатрической практике разрешено у детей старше 10 лет с установленным диагнозом сахарного диабета типа 2 [118].

Таким образом, можно сделать заключение, что ожирение, в том числе у детей - достаточно актуальная проблема на современном этапе, и пока не разработано надежных методов ее решения. Большая помощь больным может и должна быть оказана врачом амбулаторного звена, который более часто встречается с пациентом, чем врач стационара.

1.4. Профилактика и возможное лечение АГ на фоне ожирения у детей.

Доказано, что при своевременно начатом комплексном лечении ожирения с обязательным включением диетических мероприятий, направленных на стабилизацию веса, адекватной физической нагрузки при постоянном контроле уровня АД удается замедлить прогрессирование патологического процесса, то есть АГ. При этом снижение массы тела у детей на 8–10% от исходной сопровождается уменьшением массы висцерального жира, что, как правило, способствует коррекции метаболических нарушений, повышению чувствительности тканей к инсулину и снижению АД [17, 160].

Общеизвестно, что без адекватной гипотензивной терапии больные с ожирением и МС подвергаются большому риску инвалидизации и смерти в молодом возрасте в результате развития почечной и сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, нарушений мозгового

кровообращения и патологии магистральных артерий [62,100]. При этом существует мнение, что для детей и подростков нетипично стойкое повышение АД, в связи с чем термин «гипертоническая болезнь» в данной когорте пациентов не применяется. Данное утверждение подразумевает, что у больных до 18 лет с эссенциальной артериальной гипертензией I и II степени достаточно короткого курса низкодозовой антигипертензивной терапии [127,128,210]. Но результаты клинических наблюдений свидетельствуют о недостаточном ответе и быстром возврате АГ у детей с МС при ранней отмене антигипертензивной терапии [16,17,68]. Кроме того, проблема выбора лекарственных средств у детей с АГ обусловлена отсутствием данных контролируемых педиатрических исследований в отношении большинства групп препаратов, педиатрических протоколов диагностики и лечения АГ, возрастными ограничениями в инструкциях фирм-производителей [36].

Данные мировой литературы, касающиеся антигипертензивных средств разных групп препаратов, в частности антагонистов кальция, свидетельствуют о том, что препараты дигидропиридинового ряда короткого действия усиливают спазм выносящей артериолы клубочка почки. Учитывая тот факт, что при ожирении и МС развиваются дисфункция эндотелия и, как следствие, микроальбуминурия, антагонисты кальция дигидропиридинового ряда короткого действия в этом случае противопоказаны. Также и β-адреноблокаторы не считаются препаратами выбора у больных с МС, поскольку отрицательно влияют на липидный спектр крови и усиливают ИР. Тиазидные диуретики следует применять с особой осторожностью при ИР. Метаболически нейтральным является индапамид, что позволяет использовать его у пациентов с МС. Спиронолактоны оказывают антиандрогенное действие и уменьшают клинические проявления гиперандрогении у девочек. Помимо гипотензивного эффекта, применение этих препаратов позволяет снизить вес пациента за счет потери жидкости [11].

В настоящее время в педиатрической практике у детей и подростков с ожирением, АГ и МС чаще используются ингибиторы АПФ. Основными

ожидаемыми эффектами у препаратов этой группы являются подавление сердечно-сосудистых и нейрогуморальных эффектов ренин-ангиотензиновой системы, развитие системной артериальной вазодилатации. Снижение АД ингибиторами АПФ не сопровождается ухудшением регионарного кровотока и компенсаторной активацией симпатоадреналовой системы. При длительном применении ингибиторов АПФ имеет место обратное развитие структурных изменений сердца и артериальных сосудов и улучшение функционального состояния эндотелия сосудов [36,56,127].

К препаратам 1-го класса ингибиторов АПФ относится каптоприл (Капотен) - один из первых препаратов, разрешенный в использовании в педиатрии. Однако этот препарат неудобен в использовании, поскольку длительность его действия не более 8 часов, что требует его назначения 3 раза в сутки. Ко 2-му классу относятся так называемые липофильные пролекарства. Они поступают в организм в неактивной форме, но отличаются более продолжительным периодом действия (до 18 ч), поэтому их можно назначать один раз в сутки. Это часто применяемые препараты — эналаприл (Энап, Ренитек), фозиноприл (Моноприл). К сожалению, они имеют недостатки, ограничивающие их применение при МС, при котором часто формируется НАЖБП (неалкогольная жировая болезнь печени), а препараты этой группы требуют активации в печени. Кроме того, эти препараты способны накапливаться в жировой ткани, что снижает их эффективность у больных с ожирением. Это объясняет частый недостаточный ответ на монотерпию, даже при назначении «взрослых» доз препарата. Ингибиторы АПФ 3-го класса являются готовыми лекарственными формами, которые не требуют активации в печени и не откладываются в жировой ткани, поэтому их можно рекомендовать больным с МС. К препаратам этого класса относится лизиноприл (Диротон), длительность действия которого достигает 24 часов. Длительность антигипертензивной терапии и дозы препаратов подбираются индивидуально и зависят от выраженности клинического ответа [16,17].

В исследовании В.В.Бекезина с соавт. было оценено состояние жесткости артерий и сосудодвигательной функции эндотелия у 66 детей и подростков в возрасте 11-16 лет с ожирением и МС. Применение у детей с МС и АГ эналаприла приводило не только к снижению уровня АД, но и к уменьшению жесткости сосудистой стенки, нормализации эндотелийзависимой вазодилатации. Назначение ингибиторов АПФ в минимальных дозах у детей и подростков с МС и нормальным уровнем АД позволяло уменьшить функциональный компонент ремоделирования сосудов, обусловленный нарушением эндотелийзависимой вазодилатации. Сделан вывод о необходимости ранней коррекции повышенной жесткости сосудов у детей с МС [42].

Конечно, следует отметить, что нормализация веса является основным терапевтическим принципом профилактики и лечения АГ у детей с ожирением.

Таким образом, несомненно, проблема ожирения у детей является очень актуальной на сегодняшний день. Авторы из различных регионов России отмечают увеличение распространенности ожирения у детей разного возраста, в том числе дошкольного и младшего школьного. Также актуальным является изучение механизмов возникновения артериальной гипертензии у детей с ожирением и характер ее течения. Мы решили внести свой вклад в решение данной проблемы и проанализировать состояние вопроса (распространенность ожирения, возможность его коррекции и параметры артериального давления детей дошкольного и младшего школьного возраста) в одном из регионов России, в частности, в г. Липецке.

1.5. Маркеры повреждения почек при ожирении у детей

Ожирение оказывает неблагоприятное воздействие на почки. Это может быть прямое патофизиологическое действие путем увеличения метаболических потребностей организма. Данная потребность приводит к гиперфильтрации в почечных клубочках, внутриклубочковой гипертензии и гипертрофии с

развитием гломерулосклероза, протеинурии, и в дальнейшем – артериальной гипертензии [63,172]. Избыточная масса и ожирение – факторы риска ХБП, альбуминурии и прогрессирования ХБП до хронической почечной недостаточности [180,186]. Для адекватной диагностики повреждения почки при ожирении необходимы маркеры, которые являются высокоспецифичными и легковоспроизводимыми. Такие известные маркеры, как уровень креатинина в сыворотке крови, альбуминурия отражают повреждение почки, в том числе и связанного с ожирением, уже на поздних стадиях. Поэтому требуется поиск новых клинически и диагностически значимых биомаркеров раннего повреждения почек при ожирении. Такими маркерами могут быть потенциально значимые для применения нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL), молекула повреждения почки-1 (KIM-1), интерлейкин -18 (IL-18), бета-2- микроглобулин (β-2m).

NGAL является протеазорезистентным полипептидом, связанным с ферментом желатиназой в специфических гранулах нейтрофилов. Он синтезируется и экспрессируется клетками, находящимися в состоянии стресса, участвует в апоптозе, подавлении бактериального роста и индукции воспалительных процессов. Он также участвует в механизмах восстановления после ишемического повреждения почек, регулирует почечный транспорт железа, дифференцировку эпителиальных клеток почечных канальцев и вовлечен в транспорт липофильных веществ [163]. NGAL синтезируется в клетках канальцевого эпителия и высвобождается в ответ на клеточное повреждение. Он секретируется через толстый сегмент петли Генле и собирательные трубочки. Кроме того, он секретируется активированными нейтрофилами при системном воспалительном ответе. После нефротоксического и ишемического повреждения NGAL аккумулируется в канальцах коры почек, сыворотке и моче [142]. Диагностическая значимость его изучалась, однако при повреждении почек, связанном с ожирением, не доказана [148]. NGAL имеет диагностическое значение при образовании рубцов при пиелонефрите [23,178].

KIM-1 – трансмембранный гликопротеин, вовлеченный в дифференцировку Т-хелперов, принадлежащий к классу иммуноглобулинов; не экспрессируется в здоровых клетках почечного эпителия. KIM -1 – ранний маркер повреждения почек [172]. Доказано повышение концентрации KIM-1 в моче в ответ на ишемию почек, при воздействии нефротоксичных препаратов и при ХБП [132,199]. Имеют место исследования KIM-1 у детей при ожирении, когда выявлено его повышение по сравнению со здоровыми детьми [144]. KIM -1 не имеет диагностической значимости для образования рубцов в почке при ПМР [178].

Интерлейкин-18 – провоспалительный цитокин, секретируемый клетками канальцевого эпителия. Он играет важную роль в патогенезе ряда заболеваний почек, активации макрофагов и является нейтрофил-независимым биомаркером, в отличие от NGAL. Он конвертирует внутриклеточные цистеинпротеиназы, каспазы. Активная форма цитокина экскретируется клеткой и после активации в проксимальных канальцах, попадает в интерстициальное пространство и мочу [168]. Установлено, что уровень интерлейкина-18 в моче значимо повышается после введения рентгеноконтрастного вещества, при поражении почек, связанном с токсическим воздействием [14].

β-2 микроглобулин относится к классу микроглобулинов, его уровень увеличивается в моче при тубулярной протеинурии. Показано увеличение β-2m при доклиническом повреждении почек у детей с сахарны диабетом 1 типа [15]. Комплексного изучения вышеуказанных биомаркеров при ожирении у детей ранее не проводилось. Данное исследование позволит выяснить их диагностическую роль в развитии такого осложнения ожирения, как повреждение почек на раннем этапе.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Исследование распространенности избыточной массы тела и ожирения среди детей, проживающих в Липецкой области

Для исследования распространенности избыточной массы тела и ожирения среди детей, проживающих в Липецкой области, нами были осуществлены антропометрические измерения (длина и масса тела) 3023 детей различного возраста: дошкольники - 1318 детей, младшие школьники (до 10 лет) - 557 детей и подростки (старше 10 лет) - 1148 человек. Далее эти данные были сравнены с официальными статистическими данными по г.Липецку и Липецкой области за 2015, 2017, 2018г.г. Оценка проводилась по центильным таблицам для данного возраста, значения массы тела выше 97 центиля (по длине тела ребенка) расценивались как ожирение, значения между 90 и 97 центилями – как избыток массы тела.

2.2. Общая характеристика больных ожирением и детей контрольной группы

Для проведения исследования была разработана карта больного, которая включила в себя следующие сведения: пол и возраст ребенка, адрес, образование и место работы родителей, их возраст на момент рождения ребенка, полнота семьи, индекс и направленность наследственной отягощенности, место учебы и успеваемость ребенка, наличие проблем в школе, течение беременности и родов у матери, вскармливание на первом году жизни, динамика длины и массы тела от рождения до настоящего времени, наличие сопутствующей патологии. 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. Дети, не пришедшие вовремя на повторные исследования и имеющие какие-либо другие пропуски в данных по карте, были исключены из исследования.

Из детей, наблюдавшиеся в 2016-2018 г.г. в детской поликлинике Липецкой городской больницы №3, случайным образом были отобраны две группы. Основная группа включала детей с индексом массы тела выше 97 центиля стандартного показателя для его возраста и пола и установленным диагнозом – ожирение. Вторую (контрольную) составляли дети, не имевшие избыточной массы – значения массы тела которых находились в пределах 25 и 75 перцентиля половозрастного стандарта.

В начале исследования средний ИМТ в основной группе составил 24,11±4,0 кг/м2, в а контрольной 15,7±0,8 кг/м2. Описательные статистики Z-оценкок массы, длины и индекса массы тела (ИМТ) представлены в таблице 2.2.1.

Таблица 2.2.1

Средние значения и СКО Z-оценок массы, длины и индекса массы тела

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
WAZ (Z-оценка массы)	2,59±0,87	0,10±0,36
HAZ (Z-оценка роста)	1,16±0,74	0,02±0,43
BAZ (Z-оценка ИМТ)	2,67±0,95	0,10±0,49

Для анализа отобрано 50 детей (основная группа), страдающих ожирением, в возрасте от 5 до 10 лет (средний возраст - 7,1 ± 0,12 лет). Половой состав детей практически не отличался – 26 (52,0%) мальчиков и 24 (48,0%) девочки. Карта больного ожирением включила в себя следующие сведения: пол и возраст ребенка, адрес, возраст, образование и место работы родителей, полнота семьи, наследственность (оценивался индекс и направленность наследственной отягощенности), место учебы и успеваемость ребенка, наличие проблем в школе, течение беременности и родов у матери, вскармливание на первом году жизни, динамика длины и массы тела от рождения до настоящего

времени, наличие сопутствующей патологии. Дети были обследованы: выполнены общие анализы крови, мочи (неоднократно), 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. Проведено и оценено УЗИ-исследование внутренних органов (печени, желчного пузыря, селезенки, почек).

Контрольную группу составили 50 детей того же возраста, не имевщих избыточной массы тела и ожирения. Возраст их был от 5 до 9 лет (средний возраст - 6,6 ± 0,10 лет). Половой состав детей не отличался от детей основной группы - 26 (52,0%) мальчиков и 24 (48,0%) девочки. В карте ребенка контрольной группы отражались аналогичные сведения: пол и возраст ребенка, адрес, возраст, образование и место работы родителей, полнота семьи, наследственность (оценивался индекс и направленность наследственной отягощенности), место учебы и успеваемость ребенка, наличие проблем в школе, течение беременности и родов у матери, вскармливание на первом году жизни, динамика длины и массы тела от рождения до настоящего времени, наличие сопутствующей патологии. Дети контрольной группы были обследованы по тем же параметрам: выполнены общие анализы крови, мочи (неоднократно), 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. Проведено и оценено УЗИ-исследование внутренних органов (печени, желчного пузыря, селезенки, почек).

Нами была разработана программа первичной и вторичной профилактики ожирения у детей дошкольного и младшего школьного возраста Липецкого

региона на основе аналогичной программы, разработанной в 2011 году в г. Воронеже [39]. Она включала следующие моменты:

1. Лекции для врачей амбулаторного звена (участковых педиатров и врачей школ и дошкольных учреждений) «Ожирение у детей» - разработаны и читаются ежегодно в детской поликлинике ГУЗ ЛГБ №3 «Свободный сокол» г. Липецка.

2. Индивидуальные беседы с родителями детей, больных ожирением. Осуществлены в процессе работы с группой больных ожирением на амбулаторном этапе.

3. Занятия с детьми дошкольного и младшего школьного возраста по профилактике ожирения (правильное питание, физическая активность). Осуществлены на базе ГУЗ ЛГБ №3 «Свободный сокол» г. Липецка.

4. Информационная поддержка: созданы «Памятка для больного ожирением», «Рекомендации для родителей детей, больных ожирением».

В процессе чтения лекций педиатрам амбулаторного звена также был предложен алгоритм действий по выявлению и диспансеризации больных с ожирением [39], который приводится ниже.

АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ УЧАСТКОВОГО ПЕДИАТРА ПО ВЫЯВЛЕНИЮ И ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ОЖИРЕНИЕМ

I ЭТАП - ВЫЯВЛЕНИЕ

больного ожирением (визуально, антропометрически, расчет ИМТ)

II ЭТАП - БЕСЕДА

с родителями о состоянии здоровья ребенка с ожирением:

а) анамнез семейный (случаи ожирения, сахарного диабета, гипертензии, инсультов, инфарктов);

б) анамнез ребенка: вскармливание, аппетит, другие заболевания;

в) диспансеризация: наличие предшествующего обследования и осмотра эндокринолога;

г) выявление мотивации родителей на снижение веса у ребенка;

д) выявление мотивации самого ребенка.

III ЭТАП - ДВА ВАРИАНТА ДЕЙСТВИЙ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ МОТИВАЦИИ.

а) мотивация есть -

беседа об изменении образа жизни и дальнейшая диспансеризация;

б) мотивации нет -

работа над созданием мотивации (беседы с детьми и родителями в школах, детских садах – коллективно и индивидуально).

Порядок работы с мотивированными на снижение массы родителями и ребенком был следующим:

1) Инициальная беседа с ребенком и с его родителями о программе действий на 2-3 года.
2) Беседа о соблюдении диеты (раздавалась памятка по питанию каждому ребенку);
3) Беседа о необходимости занятий спортом (в какой-либо спортивной секции) или их эквивалент – длительная ежедневная ходьба (30 – 60 минут в день);
4) Для родителей – необходимость измерения артериального давления 3 раза в день – утром, днем и вечером;
5) Ежеквартальные посещения врача-педиатра с целью контроля массы тела, АД на приеме, продолжения мотивационных индивидуальных бесед по снижению массы тела.

В динамике проведено обследование 49 детей (25 мальчиков и 24 девочки), имевших ожирение, через 2-3 года от сроков первичного обследования (1 ребенок выбыл из-под наблюдения). Средний возраст детей составил 9,16 ± 0,16 лет. Среди них были выполнявшие рекомендации педиатра для снижения массы (мотивированные) и не выполнявшие (не

мотивированные). К рекомендациям педиатра по снижению массы тела относилось соблюдение диеты и физические нагрузки по возрасту; рекомендовалось посещение спортивных секций – плавание, футбол и пр. При невозможности посещения спортивной секции рекомендовалась длительная ходьба пешком (пешие прогулки). В результате дети разделились на 3 группы – 18 детей, полностью выполнявших рекомендации, 23 ребенка, не выполнявшие рекомендаций. Выделено также 8 детей, выполнявших одну рекомендацию – физические нагрузки. В группах детей, соблюдавших и не соблюдавших рекомендации (во вторую группу были отнесены также и соблюдавшие рекомендации частично), через 2-3 года динамического наблюдения были проведены те же исследования: : выполнены общие анализы крови, мочи (неоднократно), 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. Проведено и оценено УЗИ-исследование внутренних органов (печени, желчного пузыря, селезенки, почек). Данные были сравнены с первоначальными (по каждой из групп) и между группами.

2.3. Измерение артериального давления.

Показатели систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) измерялись у всех детей как основной, так и контрольной групп на приеме (неоднократно – 4-5 раз) и дома трижды в день (утром, в обед и вечером) на протяжении всей недели – с понедельника по воскресенье.

Для измерения использовали тонометр – полуавтомат фирмы «OMRON», измерение проводилось после 5-минутного пребывания в покое, на левой руке трижды, учитывались средние данные из 3-х измерений.

Проведен сравнительный анализ полученных данных как внутри каждой группы, так и групп между собой. При динамическом наблюдении САД

и ДАД измерялось неоднократно на приемах, данные сравнивались с первоначальными измерениями в группах детей, соблюдавших и не соблюдавших рекомендации педиатра.

2.4. Исследование функций почек и биомаркеров повреждения почек в моче больных с ожирением и без него.

У всех больных, кроме клинического обследования с определением физического развития, исследовался клинический и биохимический анализ крови, анализы мочи, посевы мочи, причем посев мочи на микрофлору исследовали трижды, к патологической относили бактериурию, составляющую более или равной 100 тыс. микробных тел в 1 мл мочи не менее, чем в 2-х из 3-х исследованных посевов. УЗИ почек и мочевого пузыря осуществляли при наполненном мочевом пузыре и после микции, по показаниям проводили цистографию, внутривенную урографию, радиоизотопную (с Тх99) сцинтиграфию почек, компьютерную (КТ) или магниторезонансную (МРТ) томографию почек. Параметры функционального состояния почек оценивали по пробе с сухоедением или пробе Зимницкого (у младших детей) и по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле Шварца:

$$Ccr\ (мл/мин/1{,}73\ м^2) = \frac{0{,}55 \times рост\ (см)}{Scr\ (мг/дл)}$$

Функция концентрирования почек считалась сохранной при максимальной относительной плотности мочи не менее 1025 при суточном диурезе 500 мл или не менее 1020 при суточном диурезе 1000 мл. Функция фильтрации считалась сохранной при расчетной СКФ не менее 90 мл/мин.

Моча больных собиралась в пластиковые пробирки и хранилась в морозильной камере при температуре - 70°С, максимально до 6 месяцев. На каждого исследуемого моча собиралась в 2 пробирки (для мочевых маркеров и для креатинина). Исследование проводили на анализаторе «Multiskan Go», (Thermo Fisher Scientific, Финляндия). Промывку планшет осуществляли с помощью планшета-отмывателя для иммуноферментного анализа Wellwash (Thermo Fisher Scientific, Финляндия), инкубацию (в случае необходимости) – с

использованием термошейкера PST-60HL-4 (Biosan, Латвия), Анализатор биохимический фотометрический кинетический АБхФк-02 "НПП-ТМ" со встроенным принтером по ТУ 9443-010-11254896-2002 (определение содержания креатинина) (ООО НПП «Техномедика», Россия).

Забор мочи осуществляли в пробирки «Vacuette» с красной крышкой («Greiner bio-one», Австрия). Мочу центрифугировали при 3000 об/мин, 10 минут для получения надосадочной жидкости для дальнейшего использования в 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. Длина волны в пределах диапазона 490-510 нм, линейность в диапазоне от 35,4 до 1350 мкмоль/л. Чувствительность 25мкмоль/л. Мочу разводили в 50 раз (полученные концентрации умножили на 50). Серия 0190818, годен до 22.02.2020 АО «Диакон-ДС», Россия. (Креатинин ДДС, 500мл, год выпуска 2018); 2) количественного определения липокалина - NGAL в моче методом иммуноферментного анализа (набор на 96 определений, 2018). Длина волны – 450 нм. Чувствительность 0,02 нг/мл Разведение мочи 1:10 (полученные концентрации умножили на 11). Годен до 09.2019, LOT E18-057, произведено: BioVendor Research and Diagnostic Products, Чешская Республика; 3) количественного определения бета-2-микроглобулина в моче методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа (96 определений). Фотометрия при длине волны 450 нм. Чувствительность – 0,1 мкг/мл. 2018, Германия. Разведение в 10 раз (полученные концентрации умножили в 10 раз). (Произведено: ORGENTEC Diagnostika GmbH, Germany, LOT 1814648, годен до 2020г.); 4) количественного определения KIM-1 в моче методом иммуноферментного анализа (96 определений). Фотометрия при длине волны 450 нм. Чувствительность – 3,13 пг/мл. 2018, Cloul-Clone-Corp. SEA785Hu, LOT

L181112208, годен до 07.2019, Китай. Разведение 1:4 (полученные концентрации умножили на 5).

5) количественного определения человеческого интерлейкина 18 (ИЛ-18, IL-18) в моче методом иммуноферментного анализа (96 определений). Фотометрия при длине волны 450 нм. Чувствительность – 9 пг/мл. 2018, Австрия. Разведение не требуется.

2.5. Статистические методы исследования

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета Statistica 6.1. Частота встречаемости признака представлена вместе со стандартной ошибкой. Различия долей оценены по точному критерию Фишера. Среднее значение представлено совместно со стандартным или среднеквадратичным отклонением (СКО), а некоторых случаях в виде пределов изменения его в 95% доверительном интервале (ДИ). Для выявления различий между двумя группами использовались критерий Стъюдента и его аналог для независимых выборок U-критерий Манна-Уитни в случае, если дисперсии исследуемых значений высоки (F>2). Для оценки наличия корреляционных связей использовался коэффициент корреляции Пирсона при подтвержденной гипотезе о нормальном распределении (тест Шапиро-Уилкса), в остальных случаях – коэффициент корреляции Спирмена. Для сравнения показателей физического развития в виду высокой возрастной зависимости у детей использовали Z-оценки (Z-score) длины тела для возраста (HAZ), массы тела для возраста (WAZ) и ИМТ для возраста (BAZ), вычисленные по стандартной методике ВОЗ с использованием программы WHO AntroPlus [WHO growth reference 5-19 years. Application tools. WHO AnthroPlus software. http://www.who.int/growthref/tools/en/ (дата обращения 25.09.19).]

В случае опровержения гипотезы о нормальности распределения анализируемого показателя в выборке вместо дисперсионного анализа использовался его непараметрический аналог – ранговый дисперсионный

анализ Краскела-Уоллиса с использованием U критерий Манна-Уитни для проведения попарных сравнений.

Для качественных признаков вычислялись значения абсолютной и относительной частоты встречаемости. Анализ влияния различных факторов на основе их частоты встречаемости в исследуемых группах проводится по $\chi 2$-критерию. Поправка Йетса использовалась при сравнении групп с малым числом наблюдений. Для выявления корреляционной связи между показателями рассчитывались коэффициенты линейной корреляции Пирсона для нормально распределённых Z-критерия, во всех остальных случаях – непараметрический коэффициент корреляции Спирмена.

При проверке статистических гипотез принимался 5% уровень значимости.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детей различного возраста, проживающих в Липецкой области

Проанализированы данные физического развития (длина и масса тела) 3023 детей дошкольного и школьного возраста, проживающих на территории Липецкой области: 1318 детей дошкольного возраста, 557 – младших школьников и 1148 подростков (старше 10 лет). Обнаружена следующая распространенность ожирения и избыточной массы тела: среди дошкольников – 9,0% и 21,1%, соответственно; среди младших школьников – 10,2% и 27,8%, среди подростков – 12,0% и 35,1%, соответственно. Данные суммированы в таблице 3.1.1.

Таблица 3.1.1

Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детей различного возраста, проживающих в Липецкой области

Группы детей	Дошкольники	Младшие школьники	Подростки
Количество детей	1318	557	1148
Ожирение	9,0%	10,2%	12,0%
Избыток массы тела	21,1%	27,8%	35,1%

Из таблицы 3.1.1 видно, что количество детей с ожирением, равно как и с избыточной массой тела, с возрастом прогрессивно увеличивалось: от дошкольного до подросткового возраста количество детей с ожирением возросло на 3,0% (с 9,0% до 12,0%), количество детей с избытком массы тела – на 14,0% (с 21,1% до 35,1%).

В то же время, по данным официальной статистики Липецкой области за 2015 год, при численности детского населения области и города, приведенных в

таблице 2, распространенность ожирения составила 0,2% среди детей от 0 до 14 лет и 0,5 % - среди подростков.

Таблица 3.1.2.

Распространенность ожирения среди детей различного возраста, проживающих в Липецкой области, по данным официальной статистики за 2015 год

Численность детского населения г. Липецка и области				
Возраст	Липецкая область	г. Липецк	Всего	Дети с ожирением (и распространенность)
0-14 лет	177 613	76 100	253 713	514 (0,2%)
подростки	29 883	12 391	42 274	220 (0,5%)

Таблица 3.1.3.

Распространенность ожирения среди детей различного возраста, проживающих в Липецкой области, по данным официальной статистики за 2017 год

Численность детского населения г. Липецка и области				
Возраст	Липецкая область	г. Липецк	Всего	Дети с ожирением (и распространенность)
0-14 лет	184 767	81 343	266 110	2095 (0,8%)
подростки	30 109	12 356	42 445	950 (2,2%)

Таблица 3.1.4.

Распространенность ожирения среди детей различного возраста, проживающих в Липецкой области, по данным официальной статистики за 2018 год

Численность детского населения г. Липецка и области				
Возраст	Липецкая область	г. Липецк	Всего	Дети с ожирением (и распространенность)
0-14 лет	185 467	82 591	268 058	2384 (0,9%)
подростки	31 155	13 079	44 234	974 (2,2%)

Как видно из сравнительного анализа таблиц 3.1.1 - 3.1.4, официальные данные по распространенности ожирения у детей г. Липецка и области в 2015

году были в 20-50 раз меньше, чем выявленные при целенаправленном антропометрическом измерении и его оценке. При анализе же показателей за 2017-2018г.г. заметна тенденция к сокращению разрыва: данные официальной статистики были меньше выявленных нами в 6-10 раз. Кроме того, данные о детях с избыточной массой тела вообще нигде не отражены, хотя этих детей примерно в 2-3 раза больше, чем детей с ожирением. По всей видимости, в официальную статистику попадают данные о детях и подростках с высокими степенями ожирения, которые уже наблюдаются у эндокринолога и имеют диагноз, отраженный в документации. Все остальные дети, имеющие ожирение, уточненного диагноза в амбулаторной документации не имеют. Тем не менее, даже по данным официальной статистики замечено увеличение количества детей с ожирением, и особенно детей подросткового возраста.

3.2. Клинико-анамнестические особенности группы детей дошкольного и младшего школьного возраста с ожирением

Проанализированы данные 50 детей с ожирением (24 девочки и 26 мальчиков) со средним возрастом 7,1 ± 1,1 лет (от 5 до 10 лет). Средний возраст их родителей на момент обследования составил – у мамы 32,8 ± 2,69 лет (от 23 до 44 лет) у папы 35,5 ± 2,75 лет (от 25 до 47 лет). Большинство семей были полными (94,0%). Образование было средним специальным у обоих родителей в 56% случаев, в 44% случаев кто-то из родителей имел высшее образование. Наследственность была отягощена в 100% случаев: у родителей, бабушек и дедушек, братьев и сестер больного отмечалось наличие ожирения (131 родственник). Ожирение у мамы встречалось в 62% случаев (31 ребенок), ожирение у папы - в 52% случаев (26 детей), ожирение у бабушки и/или дедушки встречалось в 96% случаев (48 детей). Гипертоническую болезнь имели 38 родственников, ишемической болезни сердца - 10 родственников, сахарный диабет встретился у 13 родственников. Кроме того, отмечено наличие мочекаменной, желчекаменной болезни (19 родственников),

хронического пиелонефрита (21 родственник), бронхиальной астмы (9 родственников), патология щитовидной железы (4 родственника). Все данные о наследственной семейной отягощенности представлены в таблице 3.3.1. (пункт 3.3.)

Обращает на себя внимание большое количество родственников с ожирением (практически 3 родственника на одного ребенка). Индекс наследственной отягощенности (число заболеваний, разделенное на число родственников, о которых есть сведения, исключая пробанда, то есть ребенка) в целом составил 1,32, то есть был очень высоким (высоким считается индекс более 0,7).

Патология беременности у матери в виде гестозов, анемий, хронической фетоплацентарной недостаточности и прочего встретилась в 90% случаев (45 детей). Большинство детей рождались доношенными – 92,0% случаев (46 детей), только 4 ребенка (8,0%) родились недоношенными. Масса тела при рождении колебалась у доношенных от 2820 до 4920 грамм, в среднем составив 3605,2 ± 69,9г. Длина тела у доношенных детей при рождении составляла от 49 до 56 см, в среднем составляя 52,1±2,4 см.

Естественное вскармливание с рождения до 12 месяцев получали 6 детей, до 9 месяцев - 3 детей, 1 ребенок – до 7 мес, остальные получали грудное молоко от 1-го до 3-4-х месяцев. На искусственном вскармливании с рождения находились 5 детей. Среднее значение окончания срока грудного вскармливания - 4,5±1,1 мес. Кефир был введен в рацион детей в различные сроки - от 2-х до 12 месяцев, среднее значение составило 7,3±2,7 месяца.

У многих детей ожирение начиналось уже с 2-х лет, у некоторых позже – от 3-х до 7 лет, среднее значение составило 4,1±1,3 лет.

Как видно из таблицы 3.2.1, Z-оценки массы тела детей и ИМТ превышали рекомендуемые значения ВОЗ.

Таблица 3.2.1

Z-оценки длины и массы тела детей основной группы

	Среднее	Minimum	Maximum	СКО
Z-оценки массы тела (WAZ)	3,0	0,8	7,7	1,4
Z-оценки длины тела (HAZ	1,3	-1,8	3,4	1,1
Z-оценки ИМТ (BAZ)	3,1	0,9	7,9	1,4

С помощью коэффициента корреляции Пирсона нами были проанализированы возможные связи Z-оценок массы, длины тела и ИМТ с массой, длиной тела при рождении, количеством месяцев естественного вскармливания, началом введения в рацион кефира и годом начала ожирения (табл.3.2.2)

Таблица 3.2.2

Коэффициент корреляции Пирсона различных показателей с Z-оценками массы, длины тела и ИМТ

	Масса при рождении	Длина при рождении	Естественное вскармлив. (кол-во мес)	Начало введения кефира	Год начала ожир-я
Z-оценки массы тела (WAZ)	0,14	0,21	-0,03	0,12	-0,20
Z-оценки длины тела (HAZ)	0,07	0,18	0,06	0,06	-0,08
Z-оценки ИМТ (BAZ)	0,19	0,21	-0,06	0,13	-0,23

Как видно из таблицы 3.2.2, между анализируемыми параметрами не было обнаружено статистически значимых различий.

Далее нами были проанализированы возможные связи Z-оценок массы, длины тела и ИМТ с показателями жирового обмена: общими липидами,

холестерином, триглицеридами, липопротеидами высокой и низкой плотности, индексом атерогенности (табл.3.2.3)

Таблица 3.2.3.

Коэффициент корреляции Пирсона показателей жирового обмена с Z-оценками массы, длины тела и ИМТ

	Общие липиды	Холестерин	ТГ	ЛПВП	ЛПНП	ИА
Z-оценки массы тела (WAZ)	0,10	0,08	0,08	-0,20	0,17	0,05
Z-оценки длины тела (HAZ)	-0,02	0,14	-0,11	-0,12	0,24	0,18
Z-оценки ИМТ (BAZ)	0,15	0,02	0,21	-0,18	0,06	-0,03

Как видно из таблицы 3.1.3, между анализируемыми параметрами также не было обнаружено статистически значимых различий.

Также анализу подверглись возможные связи Z-оценок массы, длины тела и ИМТ с показателями углеводного обмена: глюкозой, показателями теста толерантности к глюкозе (максимальное повышение глюкозы), показателями функции почек (уровнем креатинина и мочевины) (табл.3.2.4)

Таблица 3.2.4.

Коэффициент корреляции Пирсона креатинина, мочевины и показателей углеводного обмена с Z-оценками массы, длины тела и ИМТ

	креатинин	мочевина	ГТТ	Глюкоза крови
Z-оценки массы тела (WAZ)	0,22	0,18	**0,52***	0,24
Z-оценки длины тела (HAZ)	-0,01	0,04	**0,39***	-0,07
Z-оценки ИМТ (BAZ)	0,28	0,23	**0,39***	**0,33***

Примечание: * - статистически значимые значения (p>0.05)

Как видно из таблицы 3.2.4, выявлены статистически значимые связи между такими параметрами, как Z-оценки массы, длины тела и ИМТ и показатели теста толерантности к глюкозе (максимальное повышение глюкозы

в тесте); Z- оценка ИМТ коррелировала с уровнем глюкозы крови натощак. Между показателями функции почек и Z- оценками массы, длины тела и ИМТ не было обнаружено статистически значимых различий.

Мы провели сравнение между показателями Z-оценок массы, длины тела и ИМТ мальчиков и девочек (табл.3.2.5). Из нее видно, что Z- оценки массы и длины тела мальчиков, а также Z-оценка их ИМТ достоверно превышали аналогичные Z-оценки девочек. Те же сравнения представлены на рисунках 1-3.

Таблица 3.2.5.

Сравнительный анализ Z-оценок массы, длины тела и ИМТ мальчиков и девочек

Пол	WAZ - среднее	P	HAZ среднее	P	BAZ среднее	P
мальчики	3,69	0,000406	1,69	0,003753	3,71	0,001337
девочки	2,33		0,83		2,47	

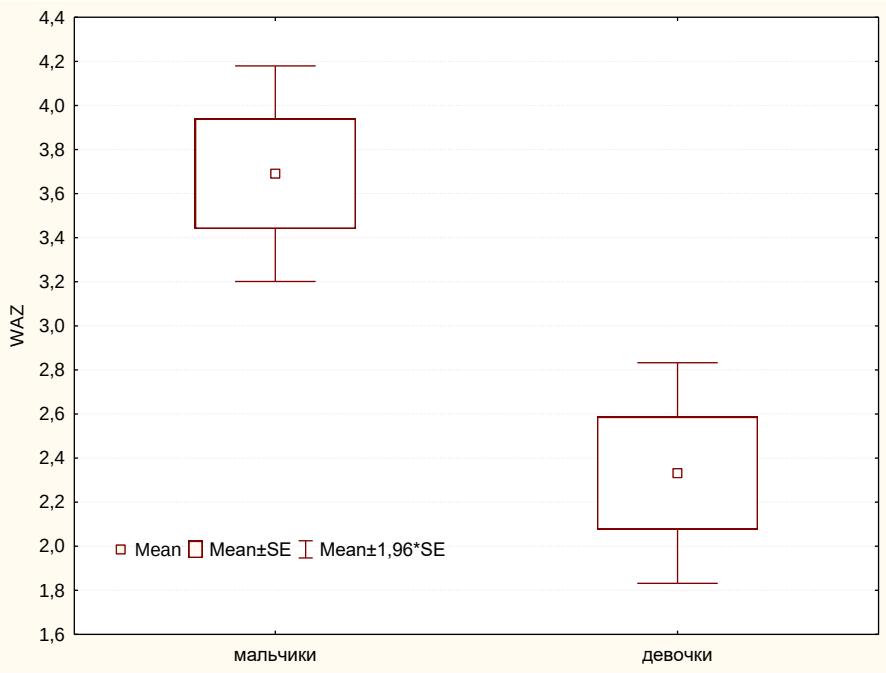

Рис.1. Сравнительные Z- оценки массы тела мальчиков и девочек

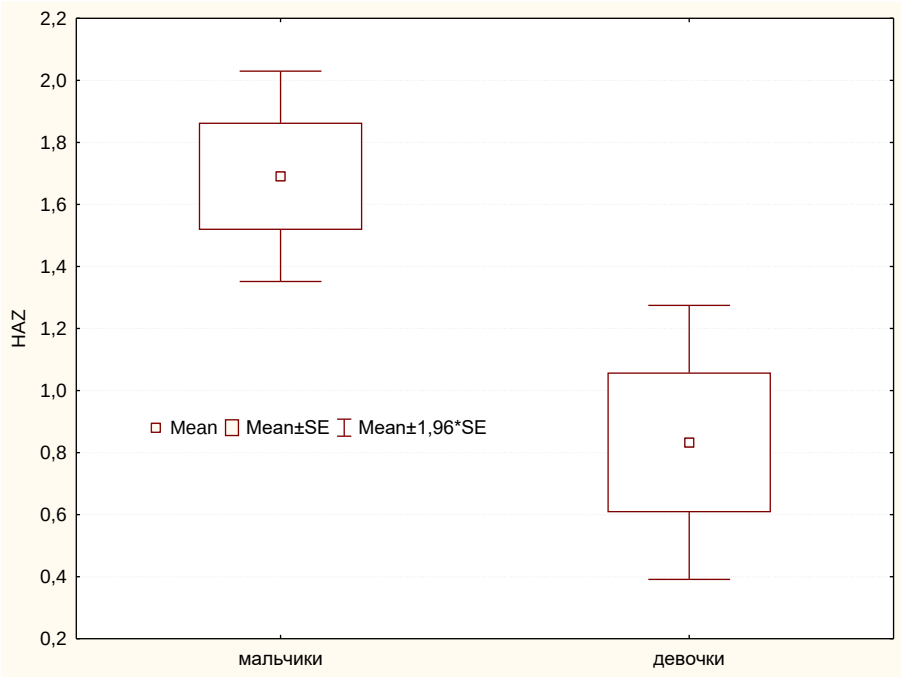

Рис.2. Сравнительные Z- оценки длины тела мальчиков и девочек

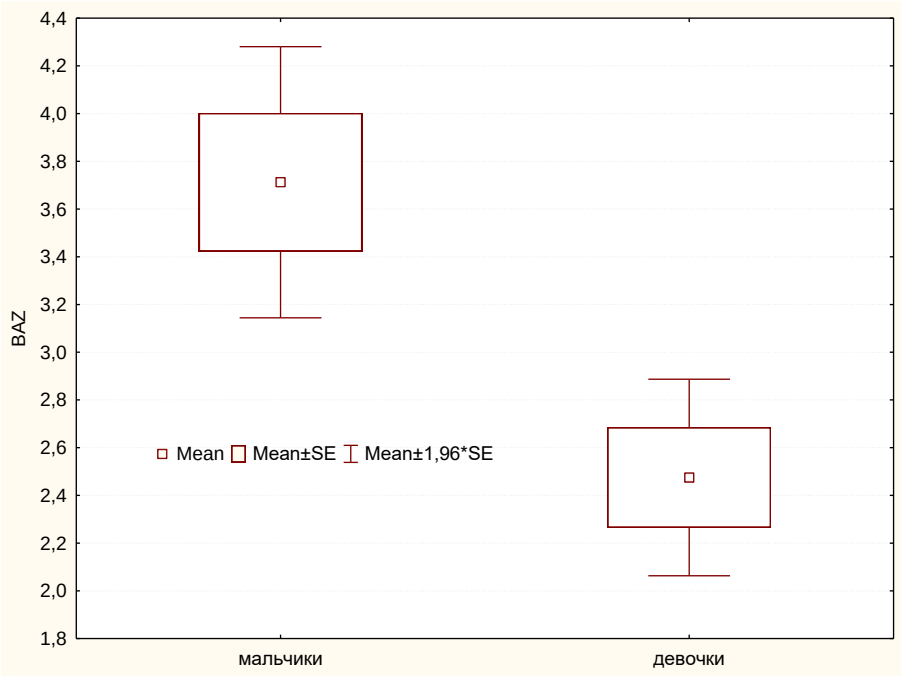

Рис.3. Сравнительные Z- оценки индекса массы тела мальчиков и девочек

Резюме. Таким образом, при изучении наследственной отягощенности у детей с ожирением нами выявлено большое количество имевшихся у каждого ребенка родственников с ожирением (практически 3 родственника на одного ребенка). Индекс наследственной отягощенности (число заболеваний, разделенное на число родственников, о которых есть сведения, исключая пробанда, то есть ребенка) в целом составил 1,32, то есть был очень высоким

(высоким считается индекс более 0,7). Кроме ожирения, встречались такие заболевания, как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и др.

Также у этих детей выявлены статистически значимые связи между такими параметрами, как Z-оценки массы, длины тела и ИМТ и показатели теста толерантности к глюкозе (максимальное повышение глюкозы в тесте); Z-оценка ИМТ коррелировала с уровнем глюкозы крови натощак. Отмечено, что Z- оценки массы и длины тела мальчиков, а также Z-оценка их ИМТ достоверно превышали аналогичные Z-оценки девочек.

3.3. Клинико-анамнестические особенности контрольной группы детей

Проанализированы данные 50 детей контрольной группы, где также было 24 девочки и 26 мальчиков со средним возрастом 6,62 ± 1,1 лет (от 5 до 9 лет). Средний возраст их родителей составил на момент обследования – у мамы 30,5 ± 1,5 лет (от 24 до 40 лет), у папы 34,7 ± 1,65 лет (от 25 до 45 лет). Большинство семей были полными (90,2%). Образование было средним специальным у обоих родителей в 66% случаев, в 34% случаев кто-то из родителей имел высшее образование. Наследственность была отягощена мало: ожирение у родителей встретилось всего в 5 случаях (10,0% случаев), у бабушек и дедушек – в 18 случаев (36,0%). Сравнительная характеристика наследственности в основной и контрольной группах детей представлена в таблице 3.3.1.

Таблица 3.3.1.

Наследственная отягощенность
в основной и контрольной группах детей

Виды патологии у родственников	Дети с ожирением (n, %)	Дети контрольной группы (n, %)	P
Ожирение мамы	31 (62,0%)	4 (8,0%)	0,000001
Ожирение папы	26 (52,0%)	1 (2,0%)	0,000001
Ожирение бабушек	48 (96,0%)	18 (36,0%)	

и дедушек			
Гипертоническая болезнь у родственников	38 (76,0%)	22 (44,0%)	0,01
Ишемическая болезнь сердца	10 (20,0%)	0	
Сахарный диабет	13 (26,0%)	0	0,05
МКБ, ЖКБ	19 (38,0%)	0	0,01
Хронический пиелонефрит	21 (42,0%)	0	
Бронхиальная астма	9 (18,0%)	0	
Патология щитовидной железы	4 (8,0%)	0	

Как видно из таблицы 3.3.1, ожирение родителей в контрольной группе детей встречалось почти в 10 раз реже, чем у родителей группы детей с ожирением, ожирение бабушек и дедушек - в 2,5-3 раза реже. Значимо менее часто встречалась гипертоническая болезнь у родственников, сахарный диабет, мочекаменная и желчекаменная болезни; все остальные виды патологии, характерные для родственников детей с ожирением, у родственников детей контрольной группы практически не встречались.

Патология беременности у матери в виде гестозов, анемий, хронической фетоплацентарной недостаточности и пр. встретилась в таком же количестве – 90,0% случаев (45 детей). Также большинство детей рождались доношенными – 98,0% случаев (49 детей), только 1 ребенок (2,0%) родился недоношенным. По данным параметрам различий в группах не наблюдалось. Масса тела при рождении колебалась у доношенных от 2600 до 4650 грамм, в среднем составив 3380±64,4 г. Длина тела у доношенных детей при рождении составляла от 49 до 56 см, в среднем - 52,5± 2,1 см. Средние значения массы тела при рождении у детей контрольной группы были достоверно меньше аналогичных значений у детей с ожирением ($p < 0,01$), средние значения длины тела не различались.

Естественное вскармливание с рождения до 12 месяцев получали 8 детей, до 6-9 месяцев - 8 детей, грудное молоко от 1-го до 3-4-х месяцев получали 22 ребенка. На искусственном вскармливании с рождения находились 12 детей.

Среднее значение окончания срока грудного вскармливания в контрольной группе детей составило 4,5±4,1 мес. Кефир был введен в рацион детей в различные сроки - от 2-х до 12 месяцев, среднее значение составило 7,3±2,7 месяца. И если по длительности естественного вскармливания достоверных различий между группами детей не наблюдалось, то срок введения кефира в группе детей с ожирением был значимо более ранним (табл.3.3.2).

Таблица 3.3.2.

Сравнение некоторых клинико-анамнестических и лабораторных показателей в основной и контрольной группах детей

Показатели	Контроль-ная группа	Ожирение	Коэфф. Стьюдента	P
Масса тела при рождении	3380± 64,4	3605,2* ± 69,9	2,19	**0,04**
Длина тела при рождении	52,5 ± 2,1	52,1±2,4	0,89	0,376
Длительность ест. вскармл., мес	4,4 ± 4,1	4,5±4,1	-0,16	0,875
Кефир, мес. введения	9,5 ± 3,0	7,3±2,7*	3,92	0,000
Общие липиды	12,0±2,4	12,4±2,6	-0,65	0,519
Холестерин	4,2±0,3	4,6±0,6*	-4,01	**0,000**
ТГ	1,0±0,3	1,4±0,5*	-4,36	**0,010**
ЛПВП	1,5±0,3	1,5±0,2	1,33	0,185
ЛПНП	2,2±0,5	2,5±0,6*	-2,91	**0,004**
Креатинин	72,4±4,3	70,0±11,3	1,38	0,169
Мочевина	4,6±0,6	5,5±1,3*	-4,36	**0,000**
Глюкозо-толерантный тест	5,6±0,6	6,2±1,0*	-3,81	**0,000**
Индекс атерогенности	1,9±0,5	2,4±0,8*	-3,83	**0,001**
Глюкоза крови	5,1±0,2	5,8±0,4*	-11,57	**0,001**

Примечание: * - статистически значимые различия.

Кроме того, выявлены значимые различия по ряду лабораторных параметров у детей с ожирением по сравнению с детьми контрольной группы: у детей с ожирением были значимо выше показатели холестерина,

триглицеридов, ЛПНП, индекса атерогенности, глюкозы крови натощак и в глюкозотолерантном тесте, а также показатели мочевины (табл.3.3.2). Сравнительная характеристика данных показателей приведена также на рисунках 4-10.

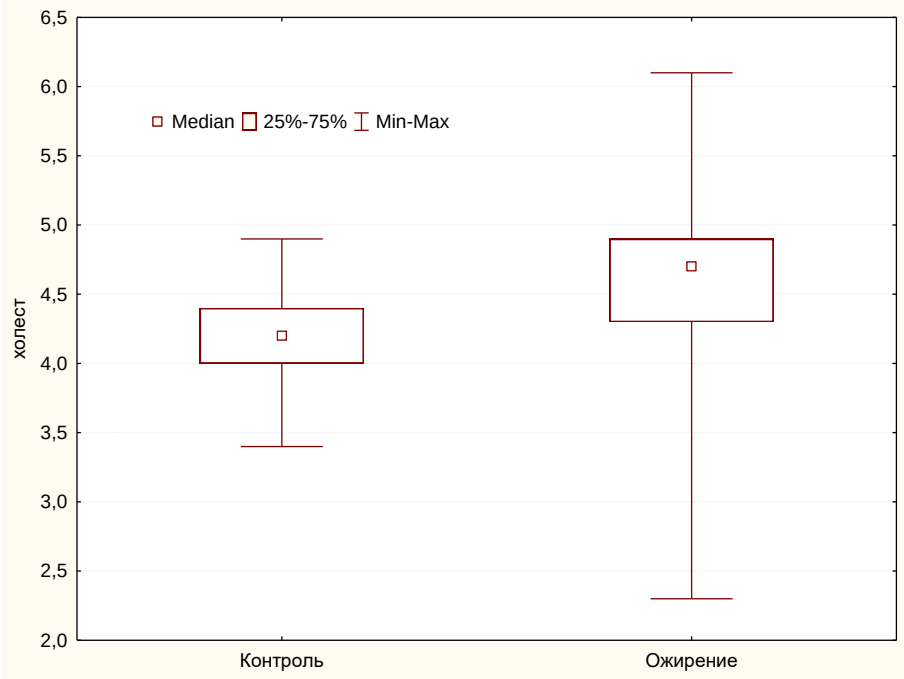

Рис. 4. Сравнительные показатели уровня холестерина в контрольной группе детей и у детей с ожирением.

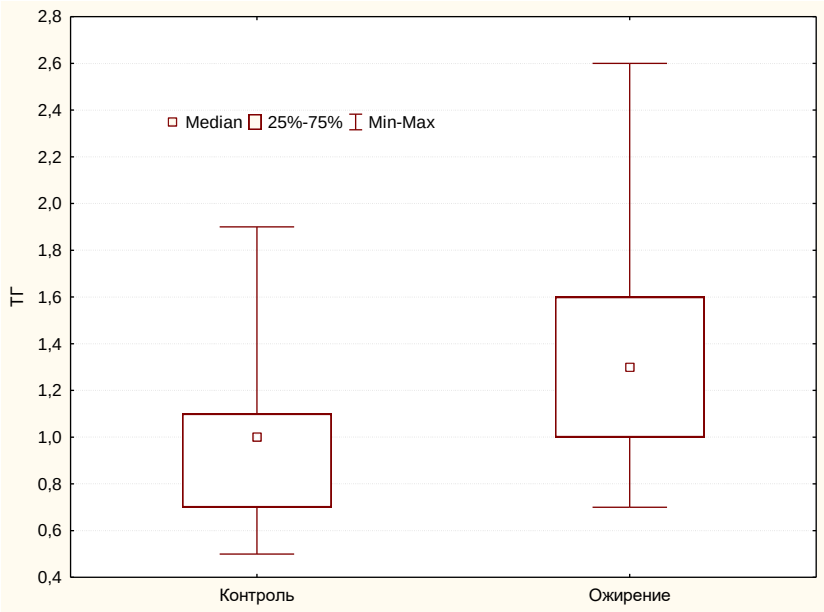

Рис. 5. Сравнительные показатели уровня триглицеридов крови в контрольной группе детей и у детей с ожирением.

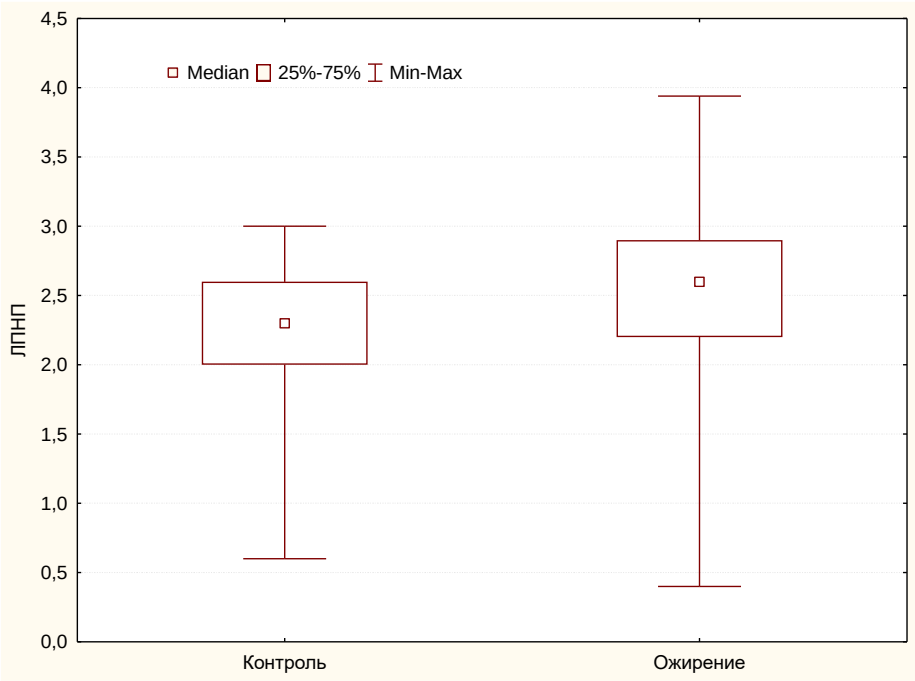

Рис. 6. Сравнительные показатели уровня ЛПНП в крови в контрольной группе детей и у детей с ожирением.

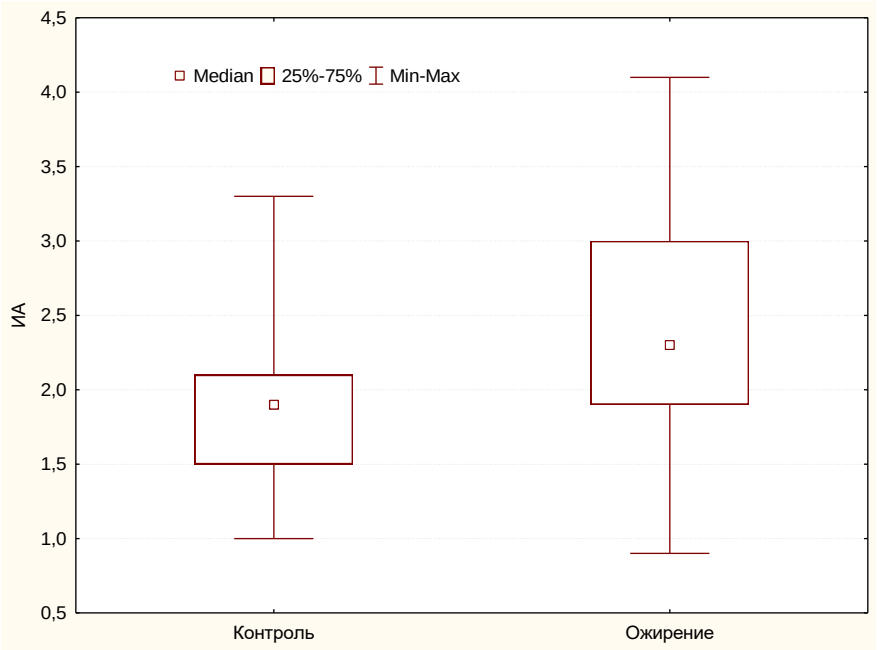

Рис. 7. Сравнительные показатели индекса атерогенности в контрольной группе детей и у детей с ожирением.

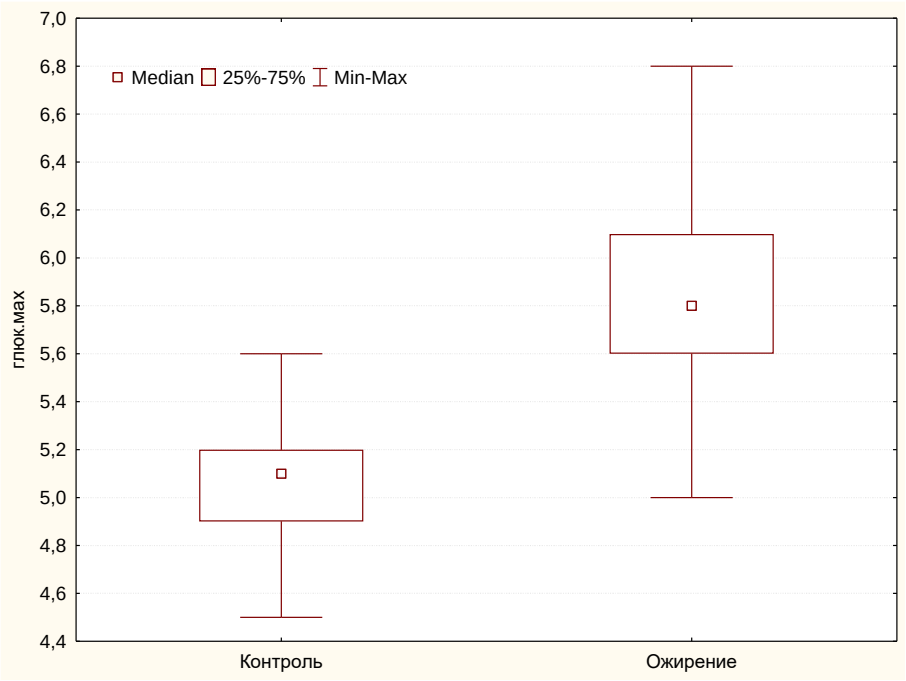

Рис. 8. Сравнительные показатели уровня глюкозы крови натощак в контрольной группе детей и у детей с ожирением.

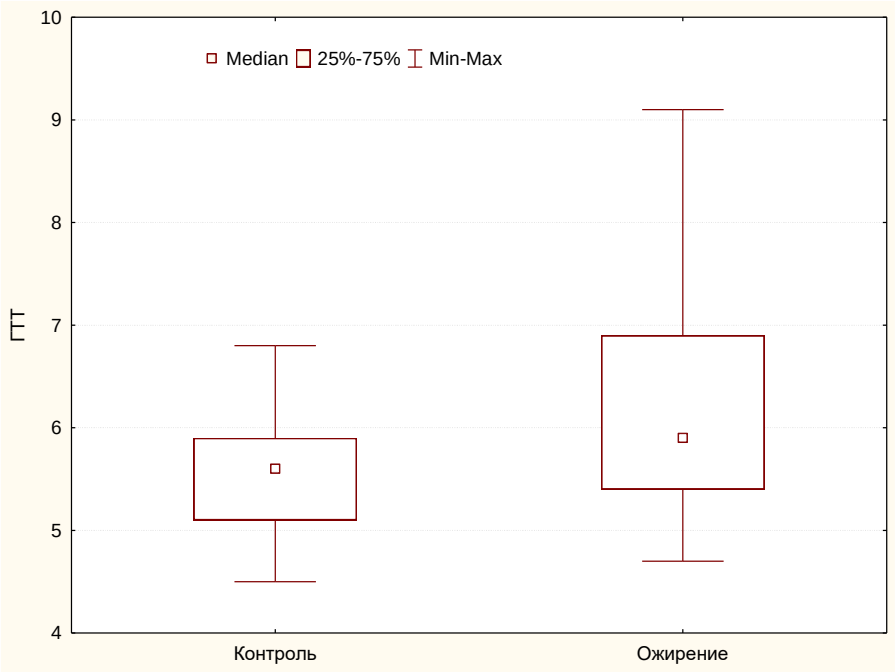

Рис. 9. Сравнительные показатели уровня глюкозы крови в глюкозотолерантном тесте в контрольной группе детей и у детей с ожирением.

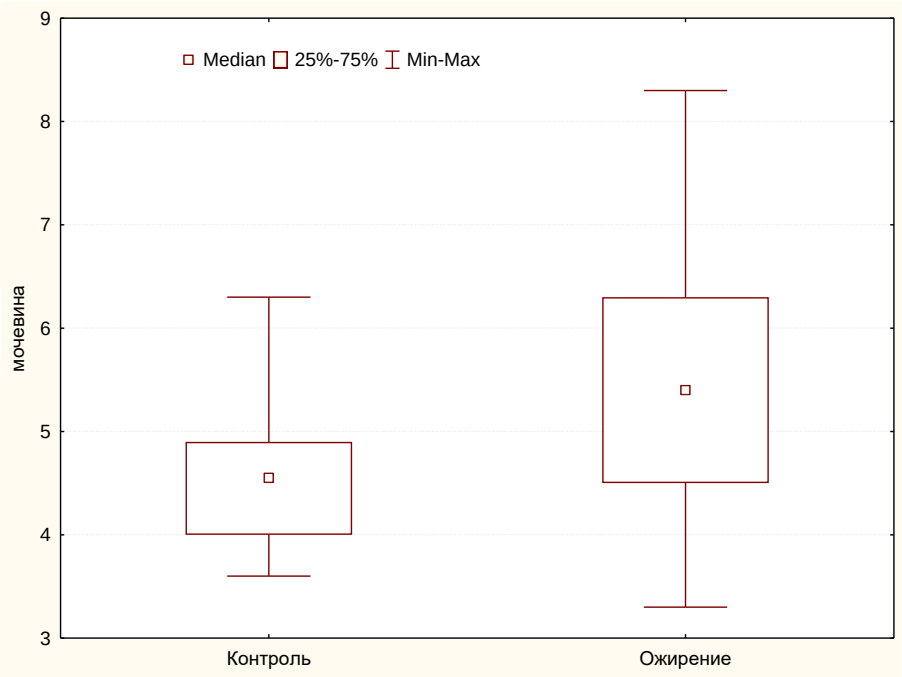

Рис. 10. Сравнительные показатели уровня мочевины крови в контрольной группе детей и у детей с ожирением.

Таблица 3.3.3.

Патология в анализах мочи и на УЗИ почек и ГПДЗ в контрольной группе детей и у детей с ожирением

Вид патологии	Контрольная группа (n, %)	Дети с ожирением (n, %)	P
Моча, соли	22 (44,0%)	34 (68,0%)	0,003*
Моча, белок	0 (0%)	1(2,0%)	0,22
Патология на УЗИ почек	4 (8,0%)	7 (14,0%)	0,33
Патология на УЗИ ГПДЗ	18 (36,0%)	40 (80,0%)	0,0001*

Примечание:* - достоверные отличия

Как видно из таблицы 3.3.3, в группе детей с ожирением значимо чаще присутствовали соли в моче и отмечалась патология на УЗИ ГПДЗ.

Резюме. Таким образом, нами выявлено, что ожирение родителей в контрольной группе детей встречалось почти в 10 раз реже, чем у родителей группы детей с ожирением, ожирение бабушек и дедушек - в 2,5-3 раза реже. Значимо менее часто встречалась гипертоническая болезнь у родственников, сахарный диабет, мочекаменная и желчекаменная болезни; все остальные виды

патологии, характерные для родственников детей с ожирением, у родственников детей контрольной группы практически не встречались. Средние значения массы тела при рождении у детей контрольной группы были достоверно меньше аналогичных значений у детей с ожирением (р <0,01), средние значения длины тела не различались. По длительности естественного вскармливания достоверных различий между группами детей не наблюдалось, но срок введения кефира в группе детей с ожирением был значимо более ранним - 7,3±2,7 мес против 9,5±3,0 мес в контрольной группе. Также выявлены значимые различия по ряду лабораторных параметров у детей с ожирением по сравнению с детьми контрольной группы: при ожирении были значимо выше показатели холестерина, триглицеридов, ЛПНП, индекса атерогенности, глюкозы крови натощак и в глюкозотолерантном тесте, а также показатели мочевины. Еще в группе детей с ожирением значимо чаще присутствовали соли в моче и отмечалась патология на УЗИ ГПДЗ.

3.4. Изменения артериального давления у детей с ожирением

Суммарные (средние) результаты измерения систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления у детей с ожирением трехкратно по каждому дню представлены в таблицах 3.4.1 и 3.4.2.

Таблица 3.4.1.

Систолическое АД по дням недели с трехкратным измерением (утро, день, вечер) у детей с ожирением

Понедельник			
1 день	Среднее	Станд. отклонение	Р
САД утро	98,3400	6,45110	**р = 0,00000**
САД обед	102,6200	12,21723	
САД вечер	104,1000	6,57531	

Вторник			
2 день	Среднее	Станд. отклонение	Р
САД утро	102,9800	6,747607	**р =**

САД обед	104,0200	7,235090	**0,00001**
САД вечер	109,1000	7,117813	

Среда			
3 день	Среднее	Станд. отклонение	Р
САД утро	103,2000	8,101398	**р = 0,00138**
САД обед	105,8000	8,689661	
САД вечер	108,1400	8,628406	

Четверг			
4 день	Среднее	Станд. отклонение	Р
САД утро	104,6800	7,980691	**р = 0,03574**
САД обед	106,5200	9,300516	
САД вечер	108,7800	8,473946	

Пятница			
5 день	Среднее	Станд. отклонение	Р
САД утро	105,0400	8,852441	**р = 0,00459**
САД обед	107,4400	8,631125	
САД вечер	110,9800	8,956790	

Суббота			
6 день	Среднее	Станд. отклонение	Р
САД утро	105,2200	8,50040	**р = 0,02947**
САД обед	106,0200	10,51431	
САД вечер	107,9400	8,80726	

Воскресенье			
7 день	Среднее	Станд. отклонение	Р
САД утро	107,0200	7,875278	**р = 0,00134**
САД обед	106,6000	8,086270	
САД вечер	111,8400	7,467918	

Как видно из таблицы 3.4.1, отмечена статистическая значимость различий в наблюдениях САД утром, днем и вечером по каждому дню.

Таблица 3.4.2.

Диастолическое АД по дням недели с трехкратным измерением (утро, день, вечер) у детей с ожирением

Понедельник			
1 день	Среднее	Станд. отклонение	Р

ДАД утро	61,52000	5,019310	**p = 0,00803**
ДАД обед	64,00000	6,534055	
ДАД вечер	63,74000	5,777543	

Вторник			
2 день	Среднее	Станд. отклонение	P
ДАД утро	63,58000	6,642750	**p = 0,04025**
ДАД обед	64,70000	6,863836	
САД вечер	66,46000	7,028252	

Среда			
3 день	Среднее	Станд. отклонение	P
ДАД утро	64,24000	6,894422	p = 0,72335
ДАД обед	64,50000	7,086204	
ДАД вечер	65,22000	8,169855	

Четверг			
4 день	Среднее	Станд. отклонение	P
ДАД утро	65,18000	6,445027	p = 0,30153
ДАД обед	64,88000	6,635218	
ДАД вечер	66,24000	5,957537	

Пятница			
5 день	Среднее	Станд. отклонение	P
ДАД утро	63,40000	7,331787	**p = 0,03757**
ДАД обед	64,90000	5,922114	
ДАД вечер	66,52000	5,668531	

Суббота			
6 день	Среднее	Станд. отклонение	P
ДАД утро	63,32000	6,358154	**p = 0,02017**
ДАД обед	64,46000	6,484550	
ДАД вечер	66,08000	6,070471	

Воскресенье			
7 день	Среднее	Станд. отклонение	P
ДАД утро	66,40000	7,295512	p = 0,16775
ДАД обед	66,48000	7,140685	
ДАД вечер	68,40000	5,458564	

Как видно из таблицы 9, отмечена статистическая значимость различий в измерениях ДАД утром, днем и вечером в 1-й, 2-й, 5-й и 6-й дни. В 3-й, 4-й и 7-

й дни не выявлено статистически значимых различий в аналогичных измерениях ДАД.

Для устранения вариабельности значений САД и ДАД по дням недели нами было проведено усреднение утренних, дневных и вечерних измерений за 7 дней наблюдений (таблицы 3.4.3, 3.4.4, рис.11-13).

Таблица 3.4.3.

Усредненное САД у детей с ожирением за 7 дней наблюдений

	Сред-нее	СКО	Min	Max	25 про-центиль	75-про-центиль	P
САД_утро	103,8	4,2	96,9	120,9	101,3	105,7	p = 0,0000
САД_обед	105,5	4,6	92,0	117,3	102,9	107,9	
САД_вечер	107,9	4,2	98,4	118,6	105,7	111,4	

Таблица 3.4.4.

Усредненное ДАД у детей с ожирением за 7 дней наблюдений

	Сред-нее	СКО	Min	Max	25 про-центиль	75-про-центиль	P
ДАД_утро	63,9	4,4	56,4	75,7	61,4	65,7	p = 0,03034
ДАД_обед	64,8	4,0	57,9	76,0	62,1	67,9	
ДАД_вечер	66,1	3,7	59,3	77,3	63,6	68,3	

Непараметрический анализ измерений САД и ДАД в трех различных временных периодах наблюдений показал, что различия статистически значимы ($p<0,05$, $\chi2$ (N = 50, df = 2)=39,09278) и уровень их связанности низкий (Coeff. of Concordance = 0,39)

Проведены также попарные сравнения усредненных результатов САД и ДАД (утро-день, день-вечер, утро-вечер).

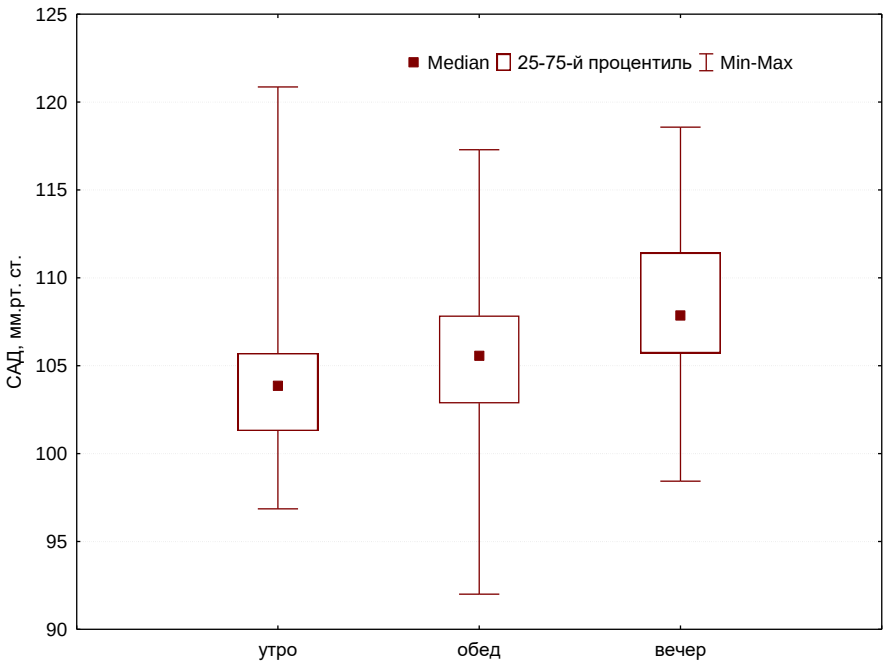

Рис 11. Усредненное САД у детей с ожирением за 7 дней наблюдения

Попарные сравнения выявили статистически значимые различия между утренними и вечерними измерениями САД (p=0,00003 по Нюьмену-Кейлсу), а также между дневными и вечерними его значениями (p=0,004).

Что касается ДАД, то попарные сравнения выявили статистически значимые различия только между утренними и вечерними его измерениями (p=0,03 по Нюьмену-Кейлсу), то есть у детей с ожирением как САД, так и ДАД достоверно возрастали к вечеру (рис.5,6).

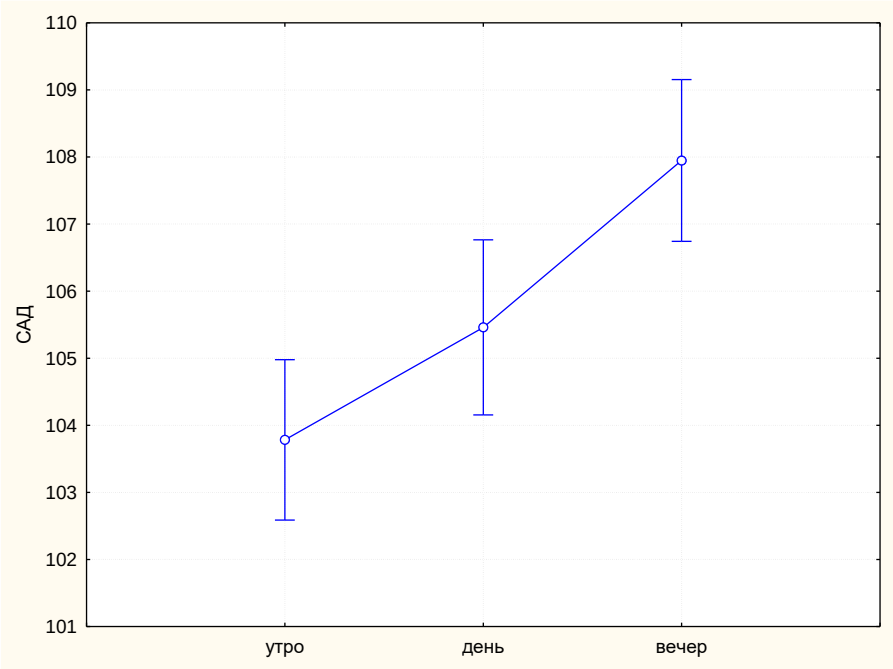

Рис 12. Средние значения САД с 95% доверительным интервалом

Следует отметить, что результаты параметрического ANOVA с повторными наблюдениями также указывают на значимость различий измерений САД и ДАД у детей с ожирением утром, днем и вечером (табл.3.4.5).

Таблица 3.4.5.

Анализ САД и ДАД у детей с ожирением за 7 дней наблюдений

Analysis of Variance (ad 7_temp) Marked effects are significant at p < ,05000								
	SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	**p**
ДАД	116,1314	2	58,06571	2384, 498	147	16, 22108	3,579	**0,030342**
САД	439,3162	2	219,6581	2783, 277	147	18, 93386	11,60	**0,000021**

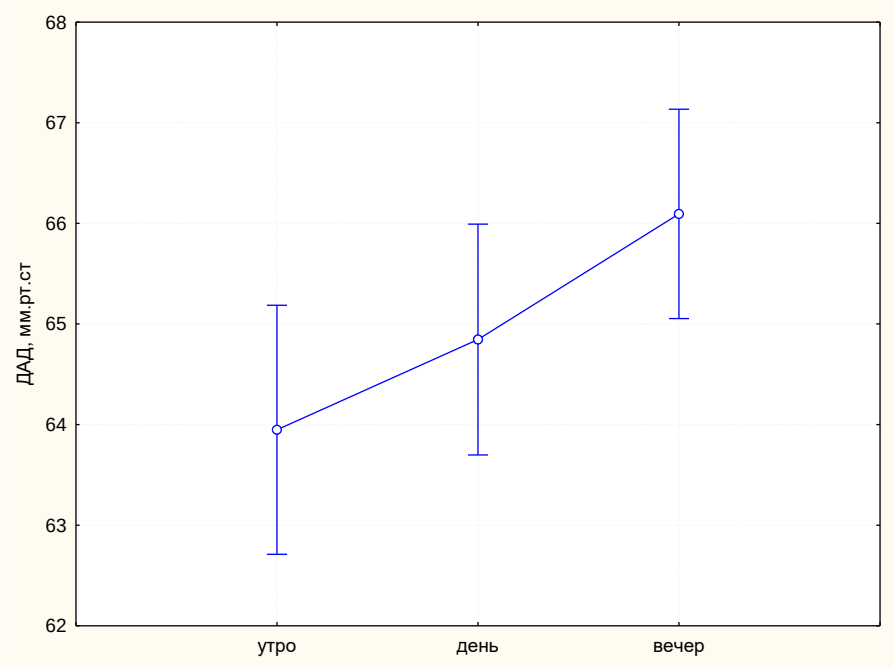

Рис 13. Средние значения ДАД с 95% доверительным интервалом

Нами также проведен корреляционный анализ результатов измерения САД и ДАД утром, днем и вечером с Z-оценками массы, роста и ИМТ. Его результаты представлены в таблице 3.4.6.

Таблица 3.4.6

Корреляционный анализ данных САД и ДАД с Z-оценками массы, роста и ИМТ у детей с ожирением

	Вес WAZ	Рост HAZ	ИМТ BAZ
САД_утро	**0,61***	**0,31***	**0,54***
ДАД_утро	**0,51***	**0,31***	**0,42***
САД_обед	**0,29***	0,10	0,26
ДАД_обед	**0,29***	0,23	0,22
САД_вечер	**0,45***	**0,34***	**0,35***
ДАД_вечер	**0,32***	**0,31***	0,23

Примечание: * - указаны статистически значимые коэффициенты корреляции

Из таблицы 3.4.6 видно, что наибольшее количество значимых коэффициентов корреляции выявлено между весом ребенка и значениями САД и ДАД в течение дня. Утренние и вечерние значения САД и ДАД коррелировали также с ростом детей, а значения ИМТ – с утренними измерениями САД и ДАД, и в меньшей степени – с вечерним измерением САД. Наибольшие значения достоверных коэффициентов корреляции отмечены при измерении САД и ДАД в утренние часы.

Зависимость утренних, дневных и вечерних измерений САД и ДАД от веса показали и результаты ANOVA (p=0,003 для двух факторов – время и вес ребенка).

Нами также проанализирована динамика САД и ДАД по дням недели (в динамике от 1-го к 7-му дню). Результаты представлены на рис. 14-19.

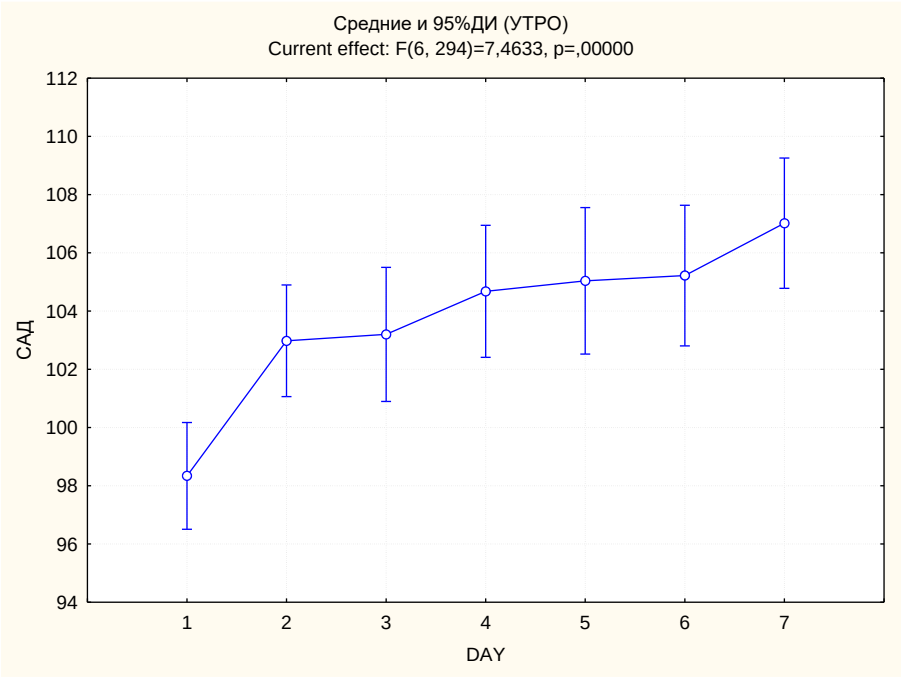

Рис.14. Средние значения утреннего САД в динамике с 1-го по 7-й дни.

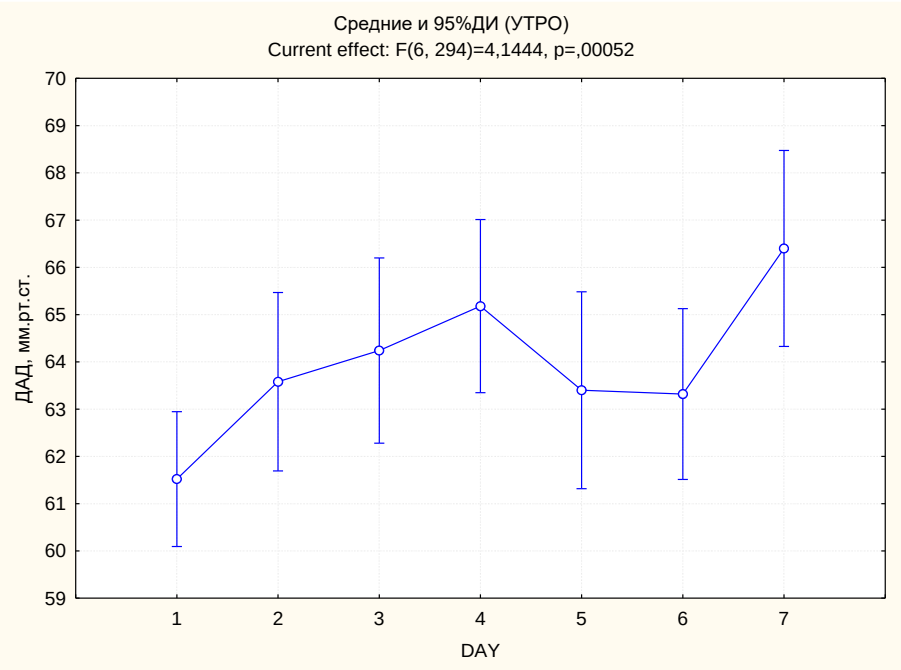

Рис.15. Средние значения утреннего ДАД в динамике с 1-го по 7-й дни.

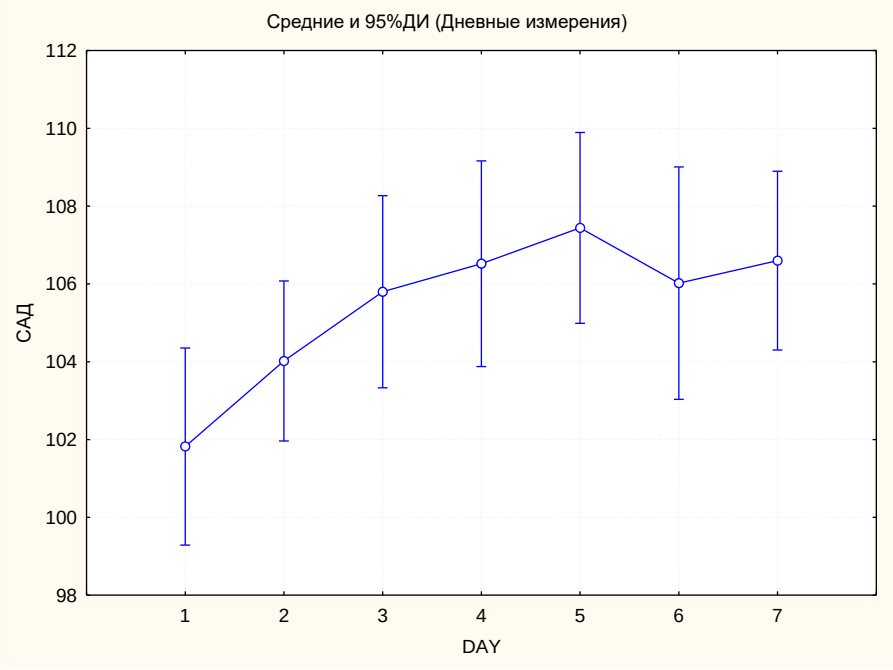

Рис.16. Средние значения дневного САД в динамике с 1-го по 7-й дни.

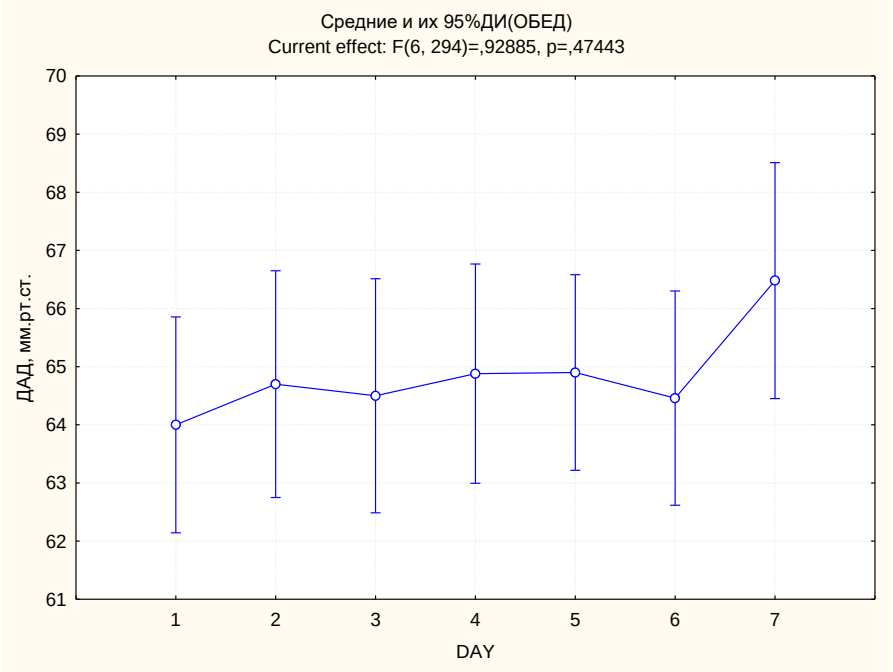

Рис.17. Средние значения дневного ДАД в динамике с 1-го по 7-й дни.

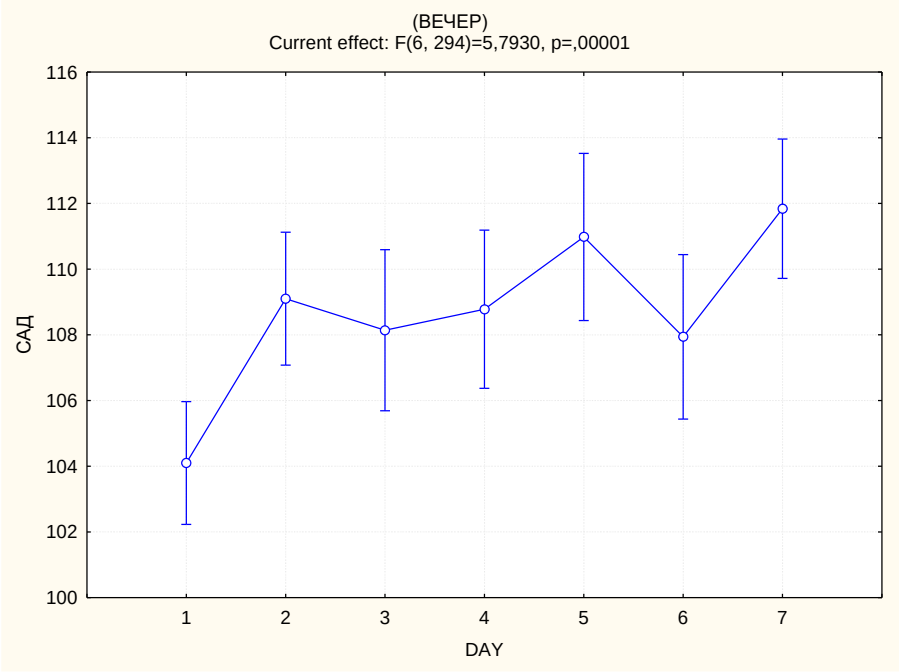

Рис.18. Средние значения вечернего САД в динамике с 1-го по 7-й дни.

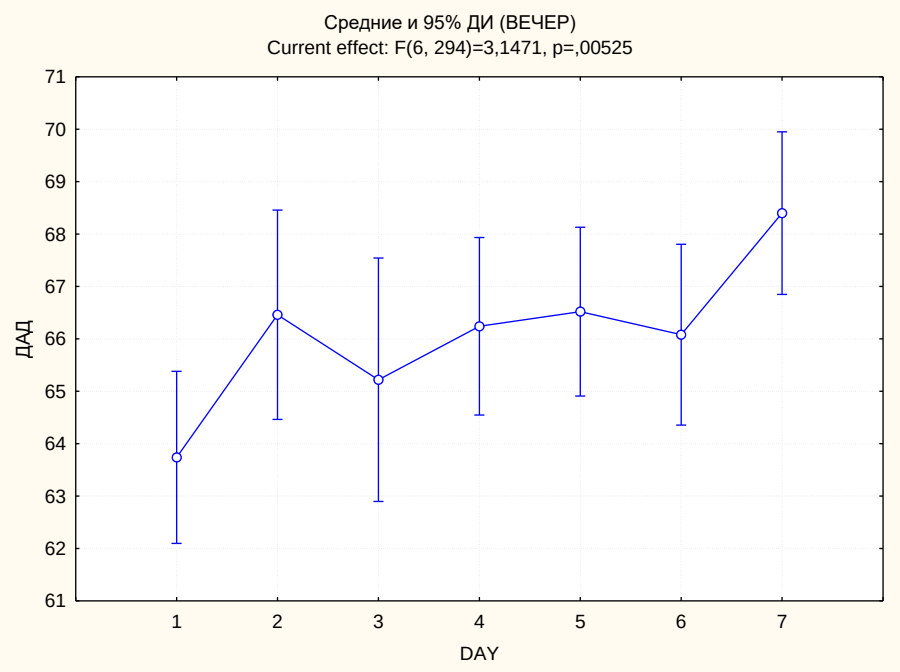

Рис.19. Средние значения вечернего ДАД в динамике с 1-го по 7-й дни.

Как видно из рис. 14-19, значения всех измерений как САД, так и ДАД – утренних, дневных и вечерних - повышаются от первого к седьмому дню, то есть к концу недели.

Резюме. Таким образом, при динамическом измерении АД у детей с ожирением отмечена статистическая значимость различий в измерениях как

САД, так и ДАД утром, днем и вечером, но при измерения САД - по каждому дню, а при измерениях ДАД - в 1-й, 2-й, 5-й и 6-й дни. В 3-й, 4-й и 7-й дни не выявлено статистически значимых различий в аналогичных измерениях ДАД. Попарные сравнения выявили статистически значимые различия между утренними и вечерними измерениями САД (p=0,00003 по Нюьмену-Кейлсу), а также между дневными и вечерними его значениями (p=0,004).

Что касается ДАД, то попарные сравнения выявили статистически значимые различия только между утренними и вечерними его измерениями (p=0,03 по Нюьмену-Кейлсу), то есть у детей с ожирением как САД, так и ДАД достоверно возрастали к вечеру. Результаты параметрического ANOVA с повторными наблюдениями также указывали на значимость различий измерений САД и ДАД у детей с ожирением утром, днем и вечером. Наибольшее количество значимых коэффициентов корреляции выявлено между весом ребенка и значениями САД и ДАД в течение дня. Утренние и вечерние значения САД и ДАД коррелировали также с ростом детей, а значения ИМТ – с утренними измерениями САД и ДАД, и в меньшей степени – с вечерним измерением САД. Наибольшие значения достоверных коэффициентов корреляции отмечены при измерении САД и ДАД в утренние часы. Зависимость утренних, дневных и вечерних измерений САД и ДАД от веса показали и результаты ANOVA (p=0,003 для двух факторов – время и вес ребенка). Также было доказано, что значения всех измерений как САД, так и ДАД – утренних, дневных и вечерних - повышаются от первого к седьмому дню, то есть к концу недели.

3.5. Сравнение показателей артериального давления у детей с ожирением и у детей контрольной группы.

Поскольку измерение АД всем детям контрольной группы также осуществлялось в течение дня трижды (утро, день, вечер), вначале мы сравнили данные АД у детей контрольной группы и у детей с ожирением в трех точках - утро, день, вечер.

Таблица 3.5.1.

Сравнение средних значений САД и ДАД
в точке измерения «Утро» у детей контрольной группы и
у детей с ожирением с 1-го по 7-й дни недели
(критерий Стъюдента)

Значения САД и ДАД по дням недели (1-7)	Контрольная группа (n=50)		Ожирение (n=50)		t-value	P
	Среднее значение АД	СКО	Среднее значение АД	СКО		
1. САД	95,5	3,7	98,3	6,5	-2,704	**0,008068***
1. ДАД	57,7	3,9	61,5	5,0	-4,233	**0,000052***
2. САД	98,8	5,0	103,0	6,7	-3,518	**0,000661***
2. ДАД	59,2	4,3	63,6	6,6	-3,906	**0,000172***
3. САД	97,6	4,5	103,2	8,1	-4,263	**0,000046***
3. ДАД	59,1	3,9	64,2	6,9	-4,597	**0,000013***
4. САД	99,8	5,7	104,7	8,0	-3,516	**0,000665***
4. ДАД	59,3	3,9	65,2	6,4	-5,514	**0,000000***
5. САД	100,7	6,3	105,0	8,9	-2,823	**0,005762***
5. ДАД	60,2	4,4	63,4	7,3	-2,646	**0,009477***
6. САД	99,4	5,3	105,2	8,5	-4,106	**0,000083***
6. ДАД	61,2	4,4	63,3	6,4	-1,946	**0,054567**
7. САД	100,2	6,2	107,0	7,9	-4,804	**0,000006***
7. ДАД	60,2	4,4	66,4	7,3	-5,146	**0,000001***

Примечание: * - статистически значимые различия по двухвыборочному критерию Стьюдента

Как видно из таблицы 3.5.1, средние значения измеренных утром как САД, так и ДАД у детей с ожирением были достоверно выше аналогичных значений у детей контрольной группы во все дни недели, кроме 6-го дня (субботы), когда данные измерений ДАД статистически не различались.

Кроме того, для более точного статистического анализа нами применен аналог критерия Стьюдента для независимых выборок - U-критерий Манна-Уитни, применение которого подтвердило выявленные различия по каждому дню измерения САД и ДАД утром, за исключением 6-го дня измерения

(субботы), когда значения ДАД в группе контроля и в группе с ожирением статистически значимо не различались (таблица 3.5.2).

Таблица 3.5.2

Сравнение САД и ДАД в точке измерения «Утро» у детей контрольной группы и у детей с ожирением с 1-го по 7-й дни недели (критерий Манна-Уитни)

Значения САД и ДАД по дням недели (1-7)	Rank Sum Контроль (n=50)	Rank Sum Ожирение (n=50)	U	Z	p-level
1. САД	2200	2850	925	-2,24	0,02506*
1. ДАД	1987	3062	712	-3,70	0,00021*
2. САД	2022	3028	747	-3,46	0,00052*
2. ДАД	2007	3043	732	-3,57	0,00035*
3. САД	2006	3043	731	-3,57	0,00035*
3. ДАД	1886	3164	611	-4,40	0,00001*
4. САД	2067	2983	792	-3,15	0,00159*
4. ДАД	1832	3218	557	-4,77	0,00000*
5. САД	2109	2941	834	-2,86	0,00413*
5. ДАД	2163	2886	888	-2,49	0,01269*
6. САД	2025	3025	750	-3,44	0,00056*
6. ДАД	2278	2771	1003	-1,69	0,08925
7. САД	1874	3175	599	-4,48	0,00000*
7. ДАД	1863	3186	588	-4,56	0,00000*

Примечание: * - статистически значимые различия по U-критерию Манна-Уитни

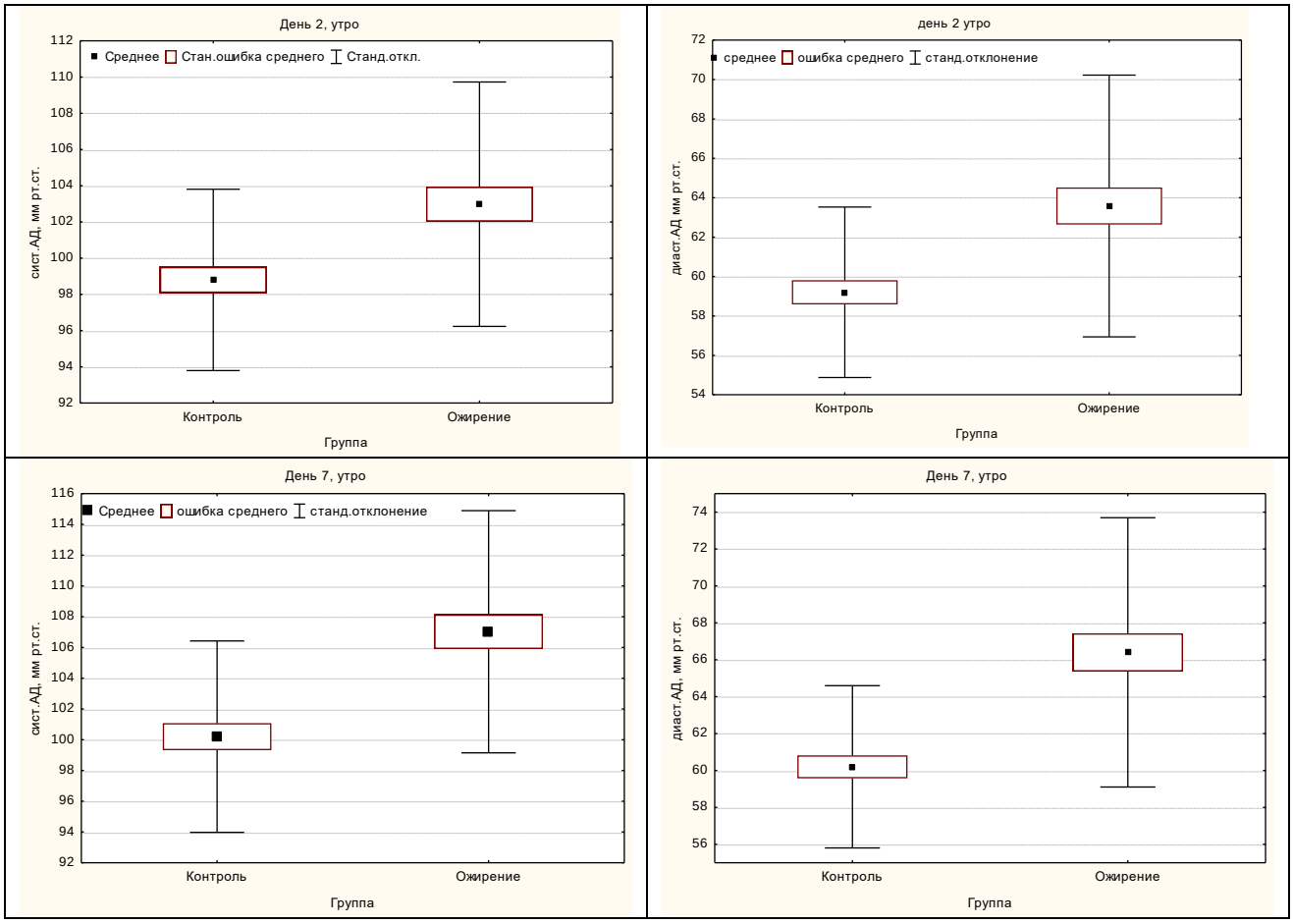

Рис. 20. Сравнение средних значений САД и ДАД в точке измерения «Утро» у детей контрольной группы и у детей с ожирением во 2-й и 7-й дни недели (критерий Стьюдента)

Явные превышения средних значений САД и ДАД утром у детей с ожирением по сравнению с детьми контрольной группы наглядно представлены на рисунке 20 на примере измерений во 2-й и 7-й дни недели (вторник и воскресенье).

Таблица 3.5.3.

Сравнение средних значений САД и ДАД
в точке измерения «День» у детей контрольной группы и
у детей с ожирением с 1-го по 7-й дни недели
(критерий Стъюдента)

Значения САД и ДАД по дням недели (1-7)	Контрольная группа (n=50)		Ожирение (n=50)		t-value	P
	Среднее значение АД	СКО	Среднее значение АД	СКО		
1. САД	92,1	24,7	101,8	8,9	-2,62	0,010*
1. ДАД	60,3	3,1	64,0	6,5	-3,62	0,000*
2. САД	101,1	5,7	104,0	7,2	-2,25	0,027*
2. ДАД	60,7	5,2	64,7	6,9	-3,27	0,001*
3. САД	102,4	5,6	105,8	8,7	-2,33	0,022*
3. ДАД	61,3	4,1	64,5	7,1	-2,76	0,007*
4. САД	103,5	6,4	106,5	9,3	-1,89	0,062
4. ДАД	61,5	5,2	64,9	6,6	-2,84	0,005*
5. САД	102,1	6,8	107,4	8,6	-3,44	0,001*
5. ДАД	61,0	4,8	64,9	5,9	-3,60	0,000*
6. САД	101,4	5,6	106,0	10,5	-2,73	0,007*
6. ДАД	60,5	4,2	64,5	6,5	-3,63	0,000*
7. САД	100,6	14,7	106,6	8,1	-2,52	0,013*
7. ДАД	61,8	4,6	66,5	7,1	-3,90	0,000*

Примечание: * - статистически значимые различия по двухвыборочному критерию Стьюдента

Как видно из таблицы 3.5.3, средние значения измеренных днем как САД, так и ДАД у детей с ожирением были достоверно выше аналогичных значений у детей контрольной группы во все дни недели, кроме 4-го дня (субботы), когда данные измерений САД статистически не различались.

Сравнение по критерию Манна-Уитни также выявило отличия измерений САД и ДАД днем, но за исключением 1-го, 2-го и 4-го дней (понедельник, вторник, четверг), когда значения САД в группе контроля и в группе детей с ожирением статистически значимо не различались (таблица 3.5.4).

Таблица 3.5.4.

Сравнение САД и ДАД в точке измерения «День» у детей контрольной группы и у детей с ожирением с 1-го по 7-й дни недели (критерий Манна-Уитни)

Значения САД и ДАД по дням недели (1-7)	Rank Sum Контроль (n=50)	Rank Sum Ожирение (n=50)	U	Z	p-level
1. САД	2259	2791	984	-1,89	0,058
1. ДАД	2065	2985	790	-3,53	0,000*
2. САД	2250	2801	975	-1,94	0,053
2. ДАД	2094	2956	819	-3,13	0,002*
3. САД	2216	2834	941	-2,17	0,030*
3. ДАД	2165	2885	890	-2,61	0,009*
4. САД	2270	2781	995	-1,79	0,074
4. ДАД	2127	2924	852	-2,84	0,004*
5. САД	2045	3006	770	-3,38	0,001*
5. ДАД	2060	2990	785	-3,33	0,001*
6. САД	2188	2862	913	-2,40	0,017*
6. ДАД	2016	3034	741	-3,71	0,000*
7. САД	2100	2950	825	-2,99	0,003*
7. ДАД	1962	3088	687	-4,06	0,000*

Примечание: * - статистически значимые различия по U-критерию Манна-Уитни

Таблица 3.5.5.

Сравнение средних значений САД и ДАД в точке измерения «Вечер» у детей контрольной группы и у детей с ожирением с 1-го по 7-й дни недели (критерий Стъюдента)

Значения САД и ДАД по дням недели (1-7)	Контрольная группа (n=50)		Ожирение (n=50)		t-value	P
	Среднее значение АД	СКО	Среднее значение АД	СКО		
1. САД	101,1	5,2	104,1	6,6	-2,53	0,013*

1. ДАД	61,0	3,9	63,7	5,8	-2,78	0,007*
2. САД	103,1	5,7	109,1	7,1	-4,65	0,000*
2. ДАД	61,7	5,6	66,5	7,0	-3,75	0,000*
3. САД	102,9	5,1	108,1	8,6	-3,70	0,000*
3. ДАД	61,2	4,2	65,2	8,2	-3,09	0,003*
4. САД	123,7	127,5	108,8	8,5	0,83	0,410
4. ДАД	63,8	5,3	66,2	6,0	-2,16	0,033*
5. САД	103,9	6,4	111,0	9,0	-4,53	0,000*
5. ДАД	61,7	5,3	66,5	5,7	-4,39	0,000*
6. САД	103,5	6,4	107,9	8,8	-2,88	0,005*
6. ДАД	62,3	4,8	66,1	6,1	-3,46	0,001*
7. САД	105,6	6,4	111,8	7,5	-4,47	0,000*
7. ДАД	63,5	5,6	68,4	5,5	-4,45	0,000*

Примечание: * - статистически значимые различия по двухвыборочному критерию Стьюдента

Как видно из таблицы 3.5.5, средние значения измеренных вечером как САД, так и ДАД у детей с ожирением были достоверно выше аналогичных значений у детей контрольной группы во все дни недели, кроме 4-го дня (четверг), когда данные измерений САД статистически не различались.

Сравнение по критерию Манна-Уитни также выявило отличия измерений САД и ДАД вечером, за исключением 4-го дня (четверг), когда значения САД в группе контроля и в группе детей с ожирением статистически значимо не различались (таблица 3.5.6).

Таблица 3.5.6.

Сравнение САД и ДАД в точке измерения «Вечер» у детей контрольной группы и у детей с ожирением с 1-го по 7-й дни недели (критерий Манна-Уитни)

Значения САД и ДАД по дням недели (1-7)	Rank Sum Контроль (n=50)	Rank Sum – Ожирение (n=50)	U	Z	p-level
1. САД	2236	2814	961	-2,05	0,040*
1. ДАД	2124	2927	849	-2,92	0,004*
2. САД	1941	3110	666	-4,11	0,000*
2. ДАД	2030	3020	755	-3,52	0,000*
3. САД	2077	2973	802	-3,15	0,002*
3. ДАД	2103	2947	828	-3,05	0,002*

4. САД	2296	2754	1021	-1,60	0,109
4. ДАД	2218	2833	943	-2,19	0,029*
5. САД	1924	3126	649	-4,20	0,000*
5. ДАД	1922	3128	647	-4,31	0,000*
6. САД	2145	2905	870	-2,66	0,008*
6. ДАД	2066	2985	791	-3,27	0,001*
7. САД	1935	3116	660	-4,15	0,000*
7. ДАД	1979	3072	704	-3,89	0,000*

Примечание: * - статистически значимые различия по U-критерию Манна-Уитни

Резюме. Таким образом, нами выявлены статистически достоверные различия показателей как САД, так и ДАД у детей с ожирением по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы детей. Различия касались практически всех точек измерения («Утро», «День», «Вечер») во все дни недели: у детей с ожирением показатели как САД, так и ДАД были достоверно выше. Исключение наблюдалось утром в субботу (ДАД), днем в понедельник, вторник и четверг (САД), вечером в четверг (САД), когда показатели значимо не отличались.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КАТАМНЕСТИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДЕТЬМИ С ОЖИРЕНИЕМ

В наши задачи входило катамнестическое наблюдение за детьми с ожирением при условии или 1) изменения их образа жизни: соблюдения диеты и занятий спортом или 2) продолжения образа жизни без изменений. Беседы об изменении образа жизни проводились со всеми родителями и детьми с ожирением, из них мотивированных на изменение образа жизни оказалось 26 человек. Часть детей (при усилиях родителей) старались и соблюдать диету, и заниматься спортом (18 человек из 26), остальные 8 занимались спортом, но не придерживались диеты. Катамнестическое наблюдение осуществлялось в течение 2-3-х лет, после чего дети были обследованы по тем же параметрам, что и в начале наблюдения. За время наблюдения выбыло 3 детей, проанализированы данные 47 детей.

4.1. Влияние диеты и занятий спортом на показатели Z-оценок массы и длины тела детей

Влияние занятий спортом на показатели Z-оценок массы и длины тела детей приведено в таблице 4.1.1 и на рис. 21-23. Как видно из таблицы 4.1.1 и из рисунков, занятия спортом (n=8) оказывали достоверное благоприятное влияние на Z-оценки ИМТ детей с ожирением: они значимо снижались. Z-оценки длины тела при этом несколько возросли.

Таблица 4.1.1

Влияние спорта на Z-оценки массы и длины тела детей с ожирением (с использованием дисперсионного анализа)

Z-оценки	SS - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
WAZ (Z-оценка массы)	1,9466	1,9466	26,76807	37	0,723461	2,69	0,109
HAZ (Z-оценка роста)	1,8433	1,8433	24,64023	47	0,524260	3,52	0,067

BAZ (Z-оценка ИМТ)	7,1408	7,1408	36,06261	47	0,767290	9,31	0,004*

Примечание: * - достоверные отличия

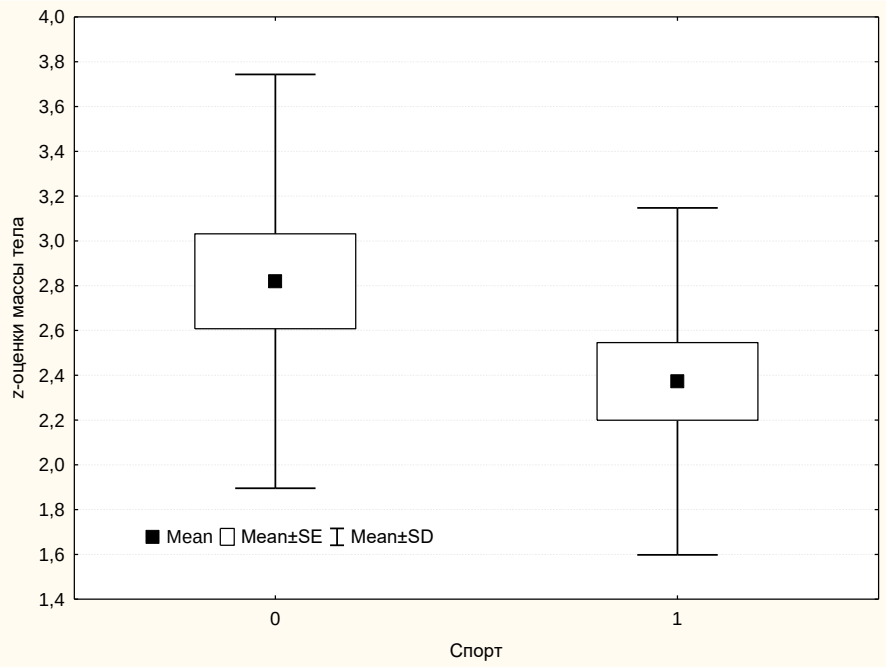

Рис. 21. Влияние занятий спортом на Z - оценки массы тела детей с ожирением

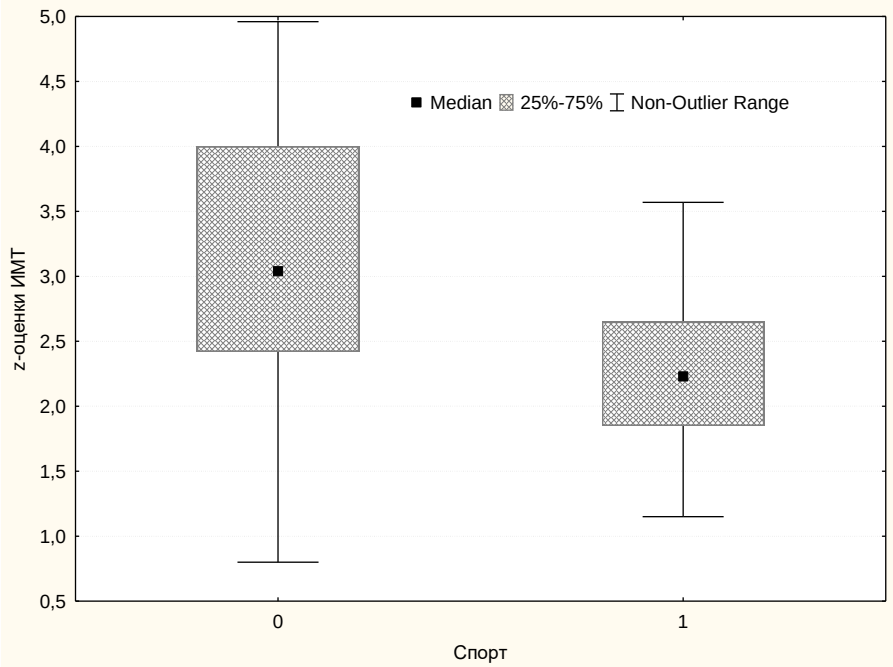

Рис.22. Влияние занятий спортом на Z - оценки индекса массы тела детей с ожирением

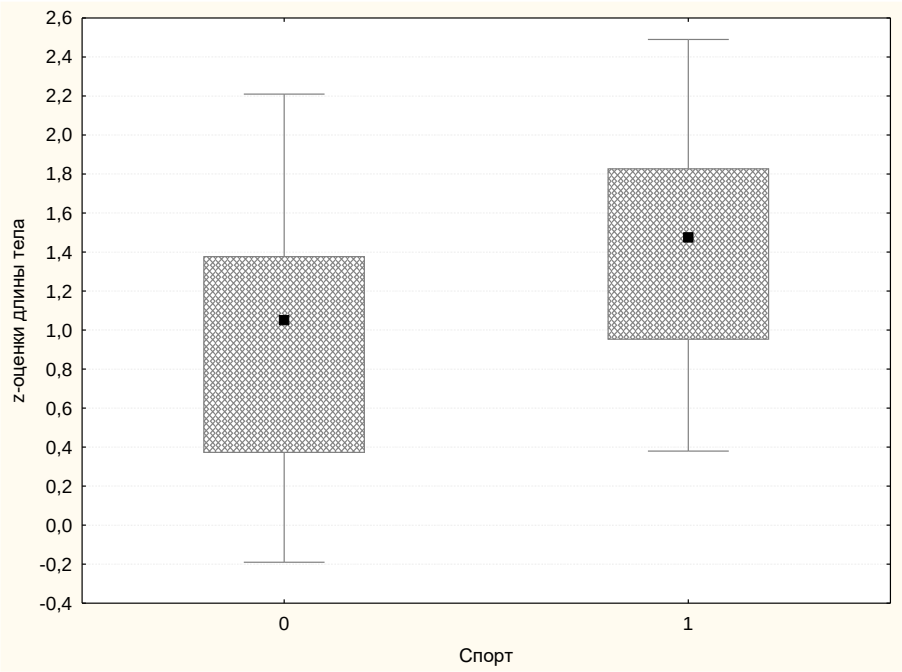

Рис. 23. Влияние занятий спортом на Z - оценки длины тела детей с ожирением

Влияние одновременно и спорта, и диеты (n=18) на показатели Z-оценок массы и длины тела детей приведено в таблице 4.1.2 и на рис. 24-26. Как видно из таблицы 4.1.2 и из рисунков, соблюдение диеты при занятиях спортом оказывало достоверное благоприятное влияние на Z-оценки ИМТ детей с ожирением: они значимо снижались. Z-оценки длины тела при этом практически не изменились.

Таблица 4.1.2

Влияние спорта и диеты на Z-оценки массы и длины тела детей с ожирением (с использованием дисперсионного анализа)

Z-оценки	SS – Effect	MS – Effect	SS – Error	df – Error	MS – Error	F	p
WAZ (Z-оценка массы)	1,8855	1,8855	26,82915	37	0,7251	2,60	0,115
HAZ (Z-оценка роста)	0,6721	0,6721	25,81140	47	0,5491	1,22	0,274
BAZ (Z-оценка ИМТ)	5,6816	5,6816	37,52190	47	0,7983	7,12	0,010*

Примечание: * - достоверные отличия

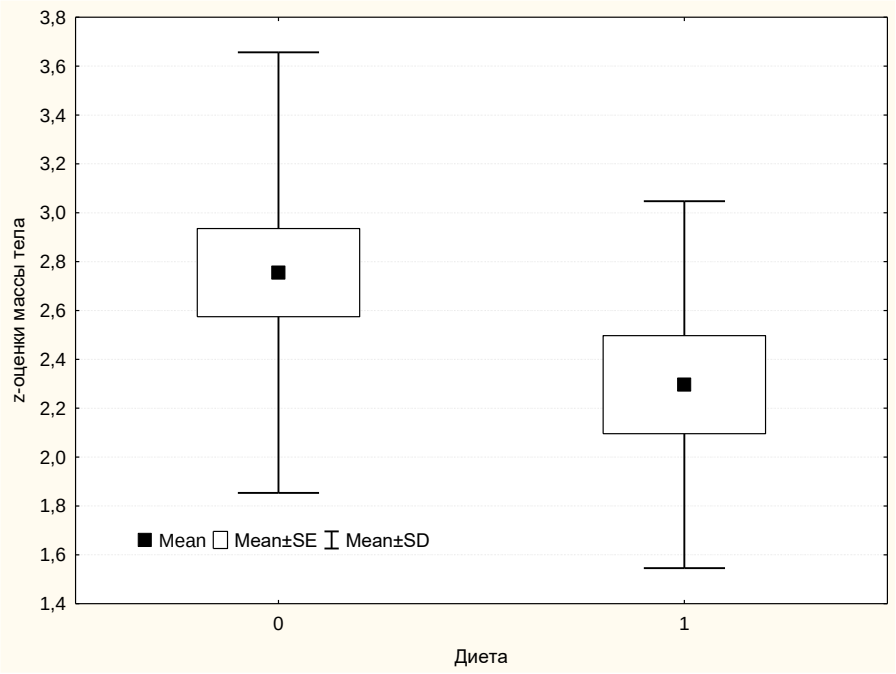

Рис. 24. Влияние одновременно спорта и диеты на Z – оценки массы тела детей с ожирением

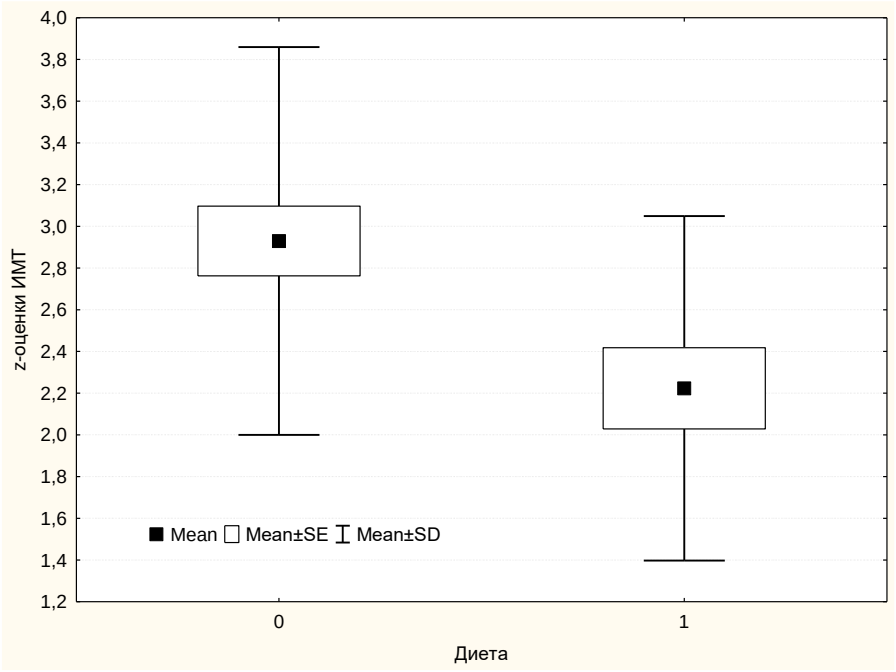

Рис.25. Влияние одновременно спорта и диеты на Z-оценки индекса массы тела детей с ожирением

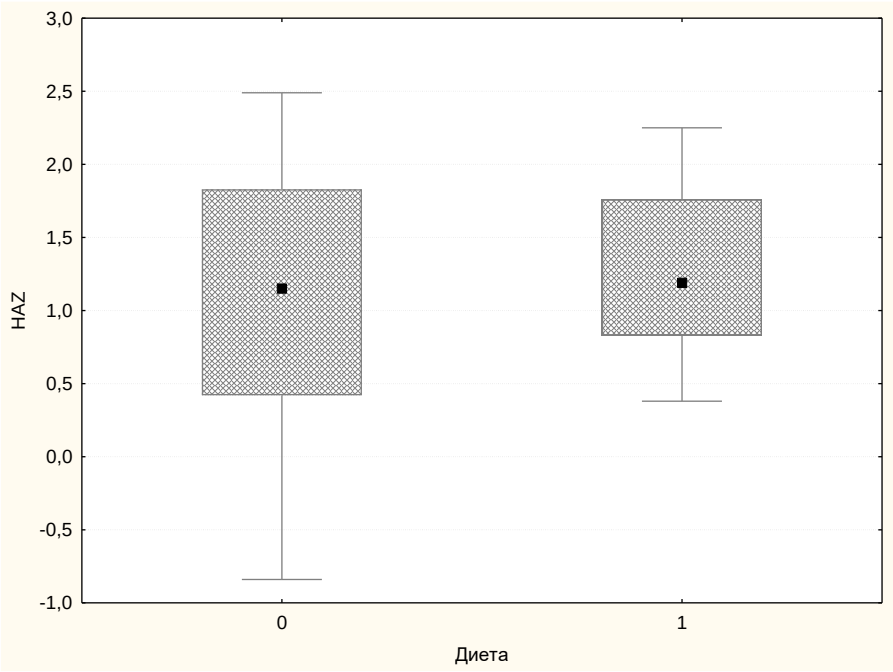

Рис. 26. Влияние одновременно спорта и диеты на Z – оценки длины тела детей с ожирением

Резюме. Таким образом, проведенный анализ показал, что занятия спортом оказывали достоверное благоприятное влияние на Z-оценки ИМТ детей с ожирением, которые достоверно снижались. Z-оценки длины тела при этом несколько возросли. Соблюдение диеты при занятиях спортом оказывало достоверное благоприятное влияние на Z-оценки ИМТ детей с ожирением: они также значимо снижались. Z-оценки длины тела при этом практически не изменились.

4.2. Влияние диеты и спорта на значения лабораторных параметров у детей с ожирением

Таблица 4.2.1

Описательные статистики лабораторных параметров у детей с ожирением

Показатели	Среднее	СКО	Min	Max
Общие липиды	12,37	2,58	9,00	19,50
холестерин	4,61	0,58	2,30	6,10
ТГ	1,37	0,51	0,70	2,60

ЛПВП	1,46	0,24	0,80	1,90
ЛПНП	2,53	0,62	0,40	3,94
креатинин	70,04	11,34	54,00	106,00
мочевина	5,47	1,34	3,30	8,30
ГТТ (макс. показатель)	6,21	1,03	4,70	9,10
Индекс атерогенности	2,43	0,82	0,90	4,10
глюкоза	5,79	0,38	5,00	6,80

Вначале мы определили влияние только занятий спортом (n=8) на значения лабораторных показателей. Результаты дисперсионного анализа представлены в таблице 4.2.2.

Таблица 4.2.2

Влияние занятий спортом на значения лабораторных показателей у детей с ожирением

Показа-тели	SS - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
Общ. липиды	0,18336	0,18336	325,081	47	6,9166	0,0265	0,871
Холест.	0,02554	0,02554	16,124	46	0,3505	0,0728	0,7884
ТГ	0,02246	0,02246	12,221	46	0,2657	0,0845	0,7725
ЛПВП	0,00098	0,00098	2,855	47	0,0607	0,0161	0,8994
ЛПНП	0,01915	0,01915	18,418	47	0,3919	0,0488	0,8259
Креат.	50,88656	50,88656	5943,5	45	132,08	0,3852	0,5379
Мочев.	0,87835	0,87835	84,870	46	1,8450	0,4760	0,4936
ГТТ	2,81888	2,81888	47,626	47	1,0133	2,7818	0,1019
ИА	0,47315	0,47315	29,944	44	0,6806	0,6952	0,4088
глюкоза	0,13331	0,13331	6,594	47	0,1403	0,9502	0,3346

Как видно из таблицы 4.2.2, статистически значимого влияния только занятий спортом на значения лабораторных показателей не выявлено.

Далее мы определили влияние одновременного соблюдения диеты и занятий спортом на значения лабораторных показателей. Результаты дисперсионного анализа представлены в таблице 4.2.3.

Таблица 4.2.3

Влияние одновременного соблюдения диеты и занятий спортом на значения лабораторных показателей у детей с ожирением

Показа-тели	SS - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
Общ. липиды	6,72480	6,72480	318,539	47	6,7774	0,99223	0,32429
Холест.	0,00981	0,00981	16,140	46	0,3509	0,02794	0,86796
ТГ	0,27299	0,27299	11,970	46	0,2602	1,04908	0,31107
ЛПВП	0,03239	0,03239	2,823	47	0,0601	0,53921	0,46640
ЛПНП	0,00835	0,00835	18,429	47	0,3921	0,02129	0,88460
Креат.	75,87938	75,87938	5918,589	45	131,5242	0,57692	0,45148
Мочев.	0,08995	0,08995	85,658	46	1,8621	0,04830	0,82701
ГТТ	5,59716	5,59716	44,848	47	0,9542	5,86576	0,01934
ИА	0,44449	0,44449	29,973	44	0,6812	0,65250	0,423563
глюкоза	0,22653	0,22653	6,500	47	0,1383	1,63785	0,206901

Как видно из таблицы 4.2.3, выявлено статистически значимое влияние соблюдения диеты и занятий спортом на значения одного из лабораторных показателей, а именно – максимального значения глюкозы в глюкозотолерантном тесте. Наглядно это представлено на рисунке 27.

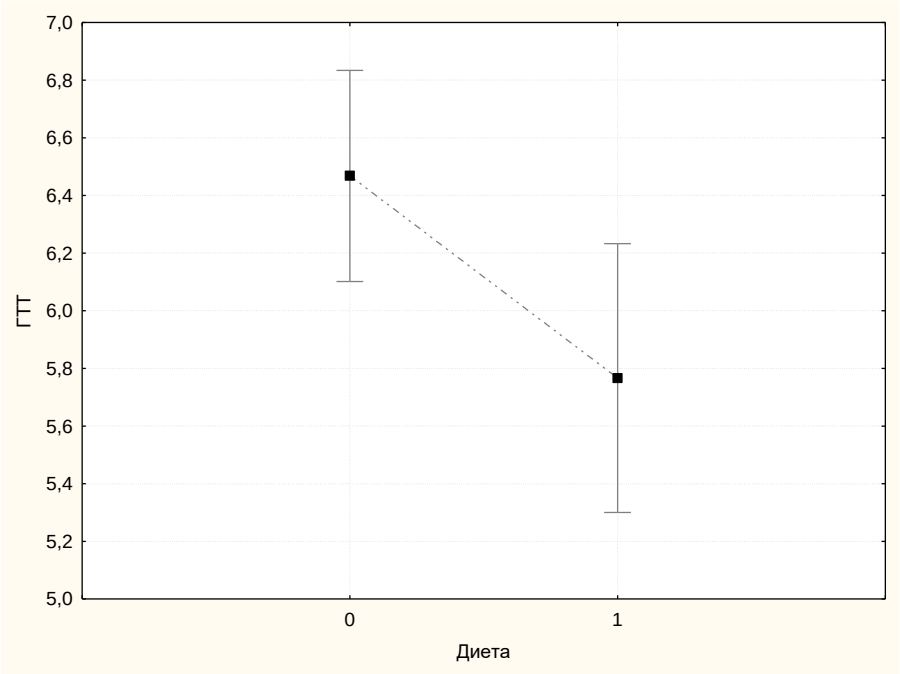

Рис.27. Влияние соблюдения диеты и занятий спортом на максимальные значения глюкозы в ГТТ детей с ожирением (средние и 95% доверительный интервал)

Дисперсионный анализ совместного влияния двух факторов – диеты и спорта также выявил парные различия максимального уровня глюкозы в ГТТ и индекса атерогенности (ИА) при одновременном наличии двух факторов: спорта и диеты и их совместном отсутствии, что представлено на рисунках 28 и 29.

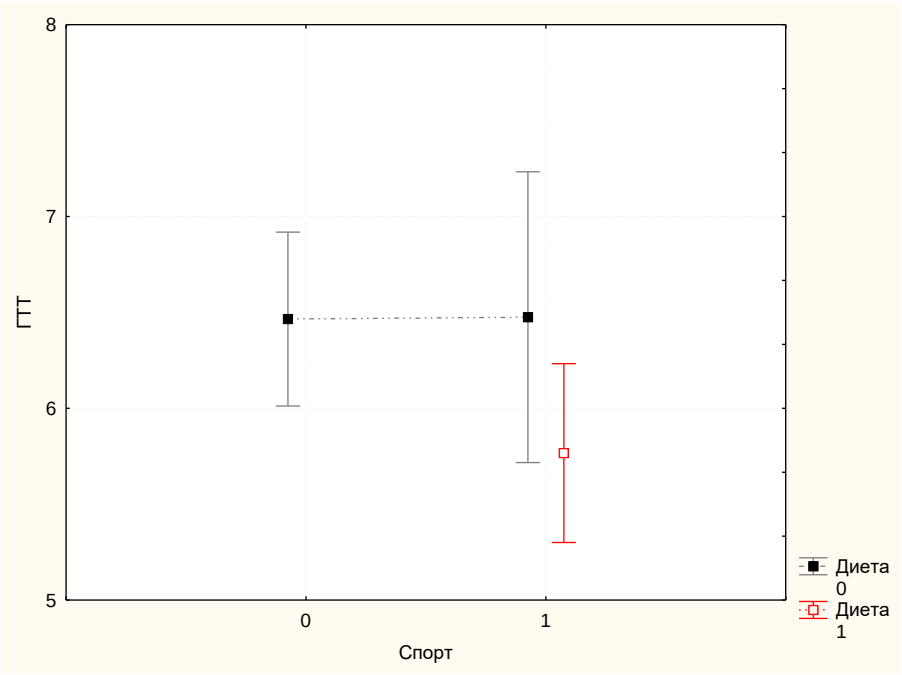

Рис. 28. Парные различия максимального уровня глюкозы в ГТТ при одновременном влиянии двух факторов: спорта и диеты

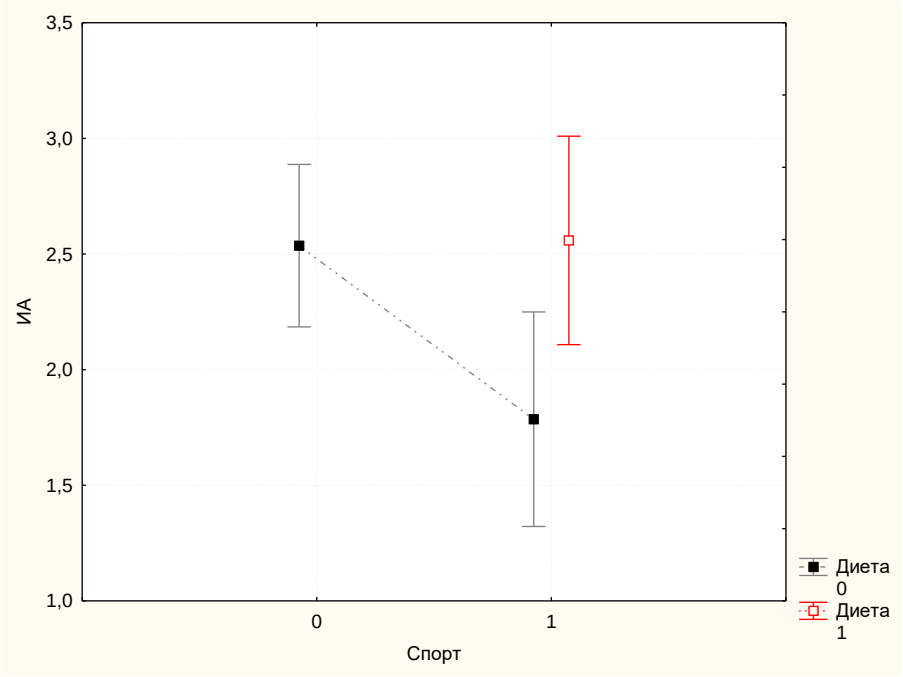

Рис. 29. Парные различия значений индекса атерогенности при одновременном влиянии двух факторов: спорта и диеты

Резюме. Таким образом, проведенный анализ показал, что занятия спортом не оказывали достоверного влияния на значения лабораторных параметров детей с ожирением, но выявлено статистически значимое влияние двух факторов: соблюдения диеты и занятий спортом на значения одного из лабораторных показателей, а именно – максимального значения глюкозы в глюкозотолерантном тесте. Кроме того, соблюдение диеты при занятиях спортом оказывало также достоверное благоприятное влияние на индекс атерогенности (ИА), который также снижался.

4.3. Влияние диеты и спорта на показатели артериального давления у детей с ожирением

Нами было проведено сравнение показателей САД и ДАД у детей с ожирением до воздействия влияющих факторов (диеты и спорта) и через 2-3 года их воздействия (в динамике). Учитывались показатели АД, измеренные на приеме у педиатра неоднократно, из них выведен усредненный результат (медиана), который и подвергся сравнению. Необходимо было учесть, что дети

повзрослели на 2-3 года, и возрастные значения их АД могли увеличиться. Чтобы нивелировать возрастные зависимости, исходные измерения АД были заменены на нормированные по формуле «(значение АД минус нормативное АД для данного возраста), разделенное на нормативное АД для данного возраста, умноженное на 100», т.е. выявлялся процент отклонений АД от нормы. В качестве нормы были взяты формулы расчета нормального АД: систолическое АД = 90+2*число полных лет; диастолическое АД=60+число полных лет

Проанализированы данные 2-х вышеупоминавшихся подгрупп детей: Подгруппа 1 – 23 наблюдения (без соблюдения диеты и занятий спортом); подгруппа 2 – 18 наблюдений (при соблюдения диеты и занятий спортом) Статистические характеристики выборки подгруппы 1 приведены в таблице 4.3.1.

Таблица 4.3.1

Статистические характеристики выборки подгруппы 1 (n=23).

	Среднее	СКО	Медиа-на	Minimum	Maximum
САД* в начале наблюдения	-0,4	5,2	-1,4	-8,3	11,1
ДАД* в начале наблюдения	-6,0	4,7	-6,7	-11,8	2,9
САД* в конце наблюдения	6,0	6,0	6,5	-5,7	15,7
ДАД* в конце наблюдения	1,1	6,8	1,4	-11,8	14,3

***)** здесь и далее под САД и ДАД понимается процент отклонения от возрастной нормы

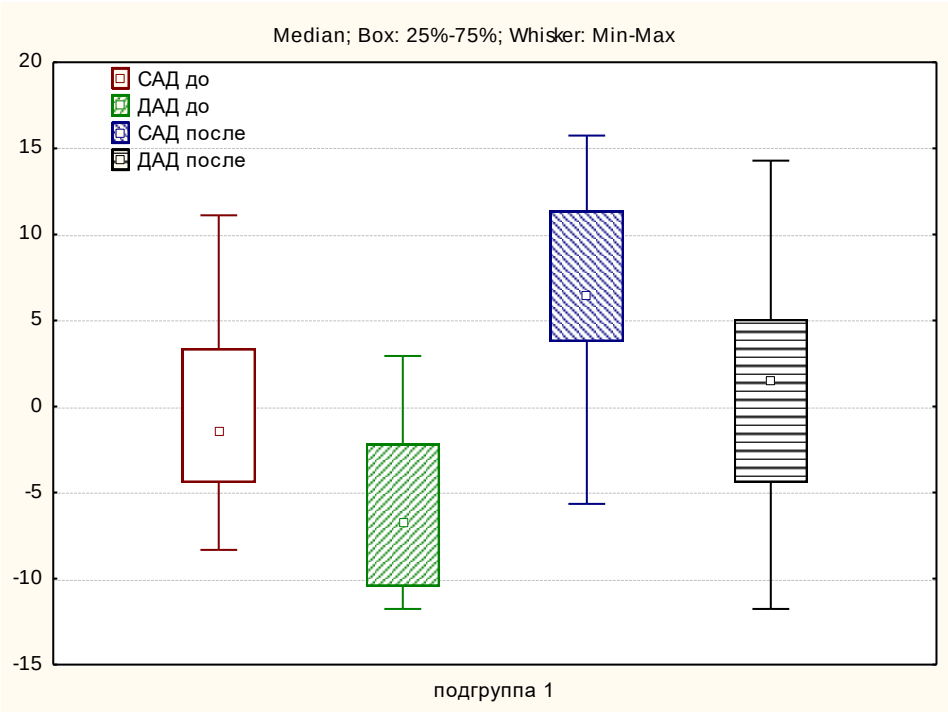

Рис. 30. Медиана, интерквантильный размах и минимальные и максимальные значения САД* и ДАД* в подгруппе 1.

Обнаружено, что различия между отклонениями САД от нормы в % до и после наблюдения в 1 подгруппе были статистически значимы ($p<0,001$, $t=-3,9$), то же наблюдалось и для отклонений ДАД ($p<0,001$, $t=-4,1$), то есть отклонения от нормального АД в данной подгруппе достоверно увеличились (рис.30). Статистические характеристики выборки подгруппы 2 приведены в таблице 4.3.2.

Таблица 4.3.2

Статистические характеристики выборки подгруппы 2 (n=18).

	Среднее	СКО	Медиа-на	Minimum	Maximum
САД* в начале наблюдения	-3,4	5,1	-4,1	-9,7	8,2
ДАД* в начале наблюдения	-6,6	6,4	-9,1	-13,0	11,9
САД* в конце наблюдения	0,9	6,4	0,7	-12,9	10,8
ДАД* в конце наблюдения	-3,0	6,5	-3,3	-13,0	14,0

***)** здесь и далее под САД и ДАД понимается процент отклонения от возрастной нормы

Обнаружено, что различия между отклонениями САД от нормы в % до и после наблюдения в подгруппе 2 были статистически значимы (p<0,05, t=-2,2) то есть отклонения от нормального САД в данной подгруппе также достоверно увеличились (рис.31). Различия же между отклонениями ДАД от нормы в % в начале и в конце наблюдения были уже статистически незначимы (p=0,10 t=-1,7) Проверка по непараметрическим критериям также не выявила значимых различий между отклонениями ДАД от нормы в начале и в конце наблюдения.

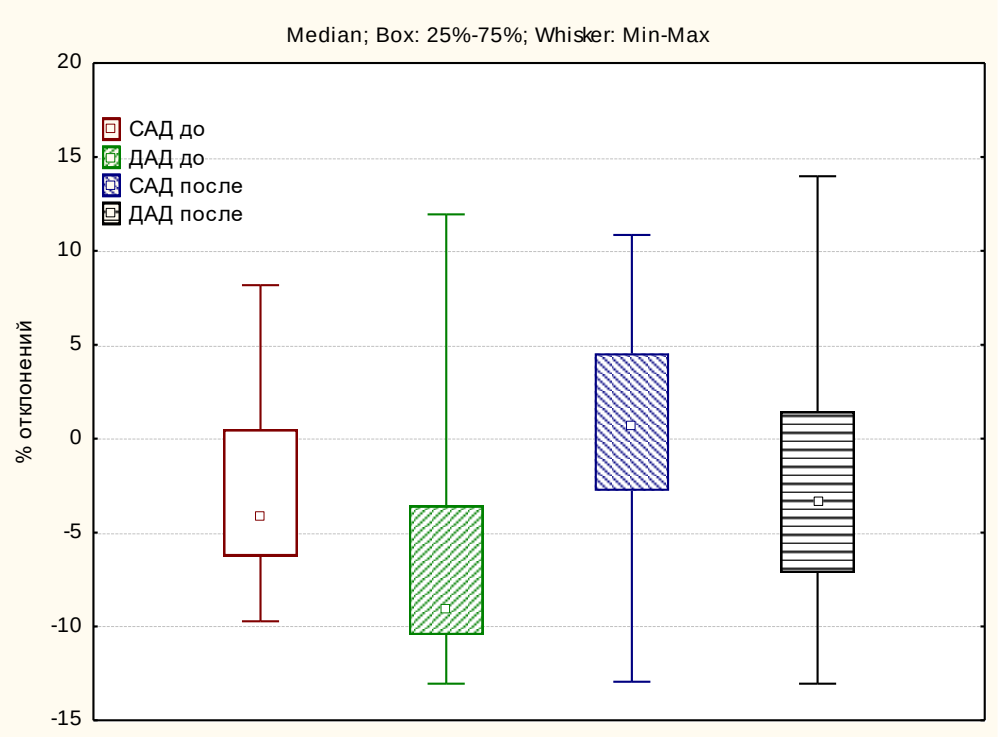

Рис.31. Медиана, интерквантильный размах, минимальные и максимальные значения САД* и ДАД* в подгруппе 2.

Резюме. Таким образом, нами выявлено, что усредненные показатели САД и ДАД на приеме у детей с ожирением в начале и в конце наблюдения в разных подгруппах вели себя по-разному. У детей подгруппы 1 (не соблюдавших диету и не занимавшихся спортом) отклонения от нормы как САД, так и ДАД с возрастом увеличились, у детей подгруппы 2 (соблюдавших диету и занимавшихся спортом) отклонения от нормы САД также достоверно увеличились, хоть и в меньшей степени, а отклонения ДАД достоверно не изменились.

ГЛАВА 5. МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИМ

В исследование включены 106 детей: 50 детей с ожирением экзогенно-конституциональной этиологии (SDS ИМТ ≥ +2) , 51 пациент с заболеваниями почек или мочевых путей на фоне нормальной массы тела (SDS ИМТ ±1) и 5 здоровых детей в возрасте от 4-х до 17 лет. Все дети (кроме здоровых) находились на обследовании и лечении в БУЗ «ВОДКБ№1» в эндокринологическом или нефрологическом отделении. На всех пациентов заполняли разработанные карты, куда включались анамнестические данные и клинико-лабораторные параметры (показатели артериального давления, показатели клинического и биохимического анализов крови, анализов мочи, посевов мочи, параметры функционального состояния почек, клинико-инструментального исследования почек и мочевых путей: ультразвуковое исследование (УЗИ), внутривенная урография, цистография, КТ/МРТ почек, урофлоуметрия, нефросцинтиграфия и пр.). Пациенты с патологией почек или мочевых путей имели следующие заболевания: 30 детей страдали инфекцией мочевой системы, включая пиелонефрит (22 пациента), гломерулонефрит имели 3 больных, тубулоинтерстициальный нефрит наблюдался у 6 детей, нефротический синдром – у 2-х. Мочекаменной болезнью страдали 3 больных, гидронефрозом – 2, диагноз протеинурии и гематурии отмечен у 3-х и 2-х, соответственно. Все больные с нефрологической патологией имели нормальную функцию почек, нормальный уровень сывороточного креатинина. Исследование было проспективным, период исследования составил 9 месяцев (с 09.2018г. по 05.2019 года). Все дети с экзогенно-конституциональным ожирением имели нормальные показатели анализов мочи и данные УЗИ почек. В исследование не включены дети с синдромальным ожирением, ожирением эндокринной природы и ожирением, связанным с лекарственной терапией. Группу здоровых составили дети, снятые с учета по поводу вегетативной дизрегуляции с нормальными показателями физического развития, АД, мочи и

УЗИ почек.

Мы исследовали маркеры повреждения почек (KIM-1, NGAL, IL-18, β2m) в моче у детей вышеуказанных 3-х групп: с ожирением, с поражением почек без ожирения и у здоровых. Установлено, что группы детей с и без ожирения не различались по возрасту, мальчиков было больше в группе детей с ожирением, а девочек – в группе детей с заболеваниями почек без ожирения, табл.5.1- 5.3.

Таблица 5.1

Распределение детей с ожирением по полу и степени ожирения

	n	**%**
Всего	50	100%
Мальчики	32	64,0%
Девочки	18	36,0%
Ожирение 1 ст	16	32,0%
Ожирение 2 ст	21	42,0%
Ожирение 3 ст	13	26,0%

У всех детей имело место экзогенно-конституциональное ожирение. При этом большее число пациентов имело 2-ую степень ожирения, то есть SDS ИМТ >2,5<3. Ожирение 1-й и 3-й степени имели 32,0% и 26,0% обследованных детей.

Таблица 5.2

Возраст детей с ожирением

Показатель	Все дети с ожиреением	Мальчики	Девочки	Ожирение 1ст	Ожирение 2 ст	Ожирение 3ст
n	50 (100%)	32 (64,0%)	18 (36,0%)	16 (32,0%)	21 (42,0%)	13 (26,0%)
медиана возраста	11,50	13,00	11,00	13,00	12,00	11,00
25 перцентиль (1 квартиль)	10,00	10,00	9,75	10,00	10,50	9,00
75 перцентиль	14,00	15,00	13,00	15,00	15,50	14,00

(3 квартиль)						
среднее знач.	12,13	12,66	11,43	12,56	12,52	11,35
станд. отклон.	2,95	2,94	3,14	2,86	2,79	3,39

Таблица 5.3

Распределение детей с заболеваниями почек без ожирения
по полу и возрасту.

Показатель	Все дети с патологией почек	Мальчики	Девочки
n	51 (100%)	24 (47,1%)	27 (52,9%)
медиана возраста	11,00	12,00	11,00
25 перцентиль (1 квартиль)	7,00	7,00	7,00
75 перцентиль (3 квартиль)	15,00	15,00	16,00
ср. знач.	10,98	10,83	11,11
станд. отклон.	4,38	4,41	4,43

Как представлено в табл.5.2 и 5.3, медиана возраста детей в двух группах была идентичной и составила 11,0 лет.

Группа здоровых детей была представлена 3-мя мальчиками и 2-мя девочками в возрасте от 6 до 16 лет. Для сравнения с группами пациентов эта группа была слишком мала, мы представили ее, чтобы выяснить ориентировочные значения мочевых маркеров у детей без ожирения и заболеваний почек. Сравнение исследуемых маркеров проводилось между двумя группами пациентов.

Таблица 5.4

Маркеры повреждения почек: NGAL, KIM-1, IL-18, β2-m мочи у детей

Показатели группы	NGAL, ng/ml	KIM-1, pg/ml	IL-18, pg/ml	β2-m, mkg/ml
1. Здоровые n=5	10,95 [4,09;23,38]	1070,5 [738,75;1243,75]	141,76 [126,75;171,32]	17,68 [6,08; 23,48]
2. Ожирение n=51	2,91 [1,37; 9,11]	2462,5* [1728,5; 2787,5]	112,05 [96,03; 136,97]	6,22**[2,14; 12,68]
3. Заболевания почек n=52	3,99 [1,46; 7,89]	1462 [1098; 1917]	109,53 [91,17; 129,69]	11,29 [3,98; 20,21]

Примечания. Значения приведены в виде медианы – Me и интерквартильного размаха – 25-75 (1-3 квартиль).
*Достоверные различия группы 2 с 3 p<0,007 W, 0,001K-C.
**Достоверные различия группы 2 с 3 p<0,02W, 0,05K-C.

Как видно из табл. 5.4, установлены достоверные различия KIM-1 мочи у детей с ожирением и без него. В группе детей с ожирением данный мочевой маркер имел большие значения по сравнению с группой больных без ожирения. Такие маркеры, как NGAL, IL-18 значимо не различались в исследуемых группах. ß2-m мочи был достоверно выше у детей с заболеваниями почек по сравнению с детьми без патологии почек, но с ожирением.

Мы также представили результаты исследуемых маркеров по отношению к креатинину мочи, то есть «нормированные» данные (табл.5.5). Результаты оказались теми же. Достоверные различия выявлены в отношении KIM-1/Cru pg/mg. Это подтверждает, что именно данный маркер повреждения почек связан с ожирением у детей.

Таблица 5.5

Маркеры повреждения почек :NGAL/Cru, KIM-1/Cru, IL-18/Cru, ß2-m/Cru у детей.

Показатели группы	NGAL/Crung/mg	KIM-1/Crupg/mg	IL-18/Cru pg/mg	ß2-m/Cru mkg/mg
1. Здоровые n=5	7,79 [2,74; 13,69]	677,39 [234,24; 3693,83]	0,08[0,05; 0,42]	9,46 [6,82; 15,14]
2. Ожирение n=51	1,27 [0,47; 9,57]	1327,78* [822,16; 2433,3]	0,06 [0,04; 0,12]	4,03[1,41; 9,56]
3. Заболевания почек n=52	1,6 [0,66; 11,68]	131,27 [628,28; 1727,69]	0,08 [0,04; 0,14]	5,16 [2,55; 18,8]

Примечания. Значения приведены в виде медианы – Ме и интерквартильного размаха – 25-75 (1-3 квартиль).
*Достоверные различия группы 2 с 3 p<0,006M-U.

Резюме. Таким образом, при сравнении двух групп детей: с ожирением и с заболеваниями почек без ожирения, идентичных по возрасту, несколько различавшихся по полу, установлено что из всех исследуемых мочевых маркеров повреждения почек только уровень KIM -1 мочи при ожирении достоверно превышал аналогичный уровень у детей с нормальной массой тела.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние десятилетия избыточная масса тела и ожирение, особенно в детском возрасте, стали одной из важнейших проблем для жителей большинства стран мира, в том числе и для Росии [5,22,192,200,202]. По данным ВОЗ, в мире более 155 миллионов детей имеют избыточный вес, более 40 миллионов – клиническое ожирение, причем у 20 миллионов детей ожирение выявлено в возрасте младше 5 лет [136,202]. Согласно современным представлениям, избыточная масса тела у детей в период активного роста играет ключевую роль в развитии ожирения в зрелом возрасте. Имеются данные, что ожирение в раннем возрасте коррелирует с факторами риска развития хронических заболеваний у взрослых, включая диабет, сердечно-сосудистые заболевания и др. [152,155,181,182,211]. Есть мнение, что ожирение у детей закладывает основу висцерального ожирения и эктопического отложения жира во взрослой жизни [135]. Измерение толщины стенок сонных артерий у взрослых достоверно коррелирует не только с избыточным весом, но и с индексом массы тела (ИМТ) в детском возрасте [143]. Кроме того, жировая ткань сейчас рассматривается как активный иммуногормональный регулятор гомеостатических систем, и некоторые авторы расценивают ожирение как состояние низкоуровнего воспаления [147,150,161,185,188,207]. У детей раннего возраста с ожирением повышены маркеры воспаления, что предполагает начало развития системного вялотекущего воспалительного процесса [188,192]. У детей с избыточным весом и ожирением в возрасте 2-х лет отмечены более высокий уровень респираторной заболеваемости и снижение навыков двигательной активности [185].

В последнее время проблема изучения механизмов формирования артериальной гипертензии при ожирении у детей становится все более актуальной [11,16,17,58,115]. Это связано с тем, что АГ, особенно при ожирении, влечет за собой такие последствия, как хроническая патология сердечно-сосудистой системы, повреждение почек, больные подвергаются большому риску инвалидизации и смерти в молодом возрасте в результате

развития почечной и сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, нарушений мозгового кровообращения и патологии магистральных артерий [87,100,145,157,206]. По данным различных авторов, частота встречаемости АГ среди детей и подростков с избыточной массой тела варьирует от 1% до 18% [11,33,58,88]. С другой стороны, ожирение является одним из самых частых факторов (57%), способствующих развитию АГ у детей и подростков, 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. Анализ циркадной организации суточного профиля АД у детей с ожирением позволил установить недостаточное снижение систолического АД в ночные часы.

Механизмы формирования АГ при ожирении связывают в основном с эндотелиальной и вегетативной дисфункциями, развивающимися на его фоне [16,48,66,133,138,162]. Кроме этого, имеют большое значение гиперинсулинемия и инсулинорезистентность [164,174]. Есть исследования, касающиеся механизмов формирования АГ при ожирении и в возрастном аспекте. Авторами обнаружено, что факторами риска развития АГ для детей младшего возраста (4-10 лет) с ожирением и МС являются: инсулинорезистентность, скорость распространения пульсовой волны по аорте более 8,5м/с, окружность талии более 69,5см, гипертриглицеридемия. Для подростков (11-17 лет) имеют значение инсулинорезистентность, скорость распространения пульсовой волны по аорте более 10 м/с, окружность талии более 96см; дислипидемия (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, увеличение ЛПНП, снижение ЛПВП) [33,158]. Авторами из Тюмени установлено, что по мере развития АГ от лабильной к стабильной форме у таких подростков отмечены прогрессирующие нарушения липидного обмена со статистически значимо высокими показателями триглицеридов, холестерина ЛПОНП и снижением уровня холестерина ЛПВП. Подростки с избытком массы тела и ожирением, независимо от наличия или отсутствия гипертензии, характеризовались высокой частотой нарушений суточного профиля АД в виде

недостаточного снижения САД в ночные часы. 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), поведенческие факторы риска – низкую физическую активность (OR=2,9) и пассивное курение (OR=2,6), а так же гиперурикемию (OR=3,2) и снижение метаболитов оксида азота в эритроцитах (OR=2,5) [58].

Следует обратить внимание на известные трудности для педиатров в определении начала процесса ожирения у детей: они связаны с тем, что обращение к врачу по поводу ожирения ребенка происходит обычно спустя годы после начала заболевания. Это обстоятельство нередко определяет формирование представления о типичности начала ожирения в препубертатном возрасте, хотя далеко не всегда это может быть так. Критическими периодами для дебюта ожирения являются первый год жизни, возраст 5-6 лет и период полового созревания [104,201].

Наиболее сложным и значимым моментом в лечении и профилактике ожирения является активное мотивирование семей детей с избыточной массой тела на здоровый образ жизни. Примером попытки такого мотивирования служит опыт коллег из г.Воронежа, которые работали с семьей, участковым педиатром, детьми в детских садах и школах для выработки мотивации на снижение веса [39,81].

Для выполнения поставленной цели и задач исследования были использованы следующие пациенты и методы. Из детей, наблюдавшихся в 2016-2018 г.г. в детской поликлинике Липецкой городской больницы №3, случайным образом были отобраны две группы. Основная группа включала детей с индексом массы тела (ИМТ) выше 97 центиля стандартного показателя для его возраста и пола и установленным диагнозом «ожирение». Вторую (контрольную) группу составили дети без ожирения – их значения ИМТ находились в пределах от 25 до 75 перцентиля половозрастного стандарта. У каждого пациента проанализированы следующие анамнестические параметры:

наследственная отягощенность, вскармливание на первом году жизни, динамика длины и массы тела от рождения до настоящего времени, наличие сопутствующей патологии. Также каждому пациенту, включенному в исследование, определена глюкоза крови натощак (неоднократно), проведен тест толерантности к глюкозе, сделан биохимический анализ крови, включавший показатели функции печени, почек, состояние белкового и жирового обмена – общий белок с фракциями, общие липиды, холестерин, липопротеиды высокой и низкой плотности, триглицериды и индекс атерогенности. У детей с ожирением проводилось измерение артериального давления (АД) трижды в день (утром, в обед и вечером) на протяжении всей недели – с понедельника по воскресенье. Для измерения использовали тонометр – полуавтомат фирмы «OMRON», измерение проводилось после 5-минутного пребывания в покое, на левой руке трижды, учитывались средние данные из 3-х измерений. Дети, не пришедшие вовремя на повторные исследования и имеющие какие-либо другие пропуски в данных по карте, были исключены из исследования.

В виду вышеизложенного в основную группу вошли 50 детей, страдающих ожирением, со средним возрастом – 7,1 ± 1,1 лет, среди которых мальчиков было 26 (52,0%) и девочек - 24 (48,0%). Контрольную группу (без ожирения) составили также 50 детей со средним возрастом 6,6 ± 1,1 лет и в таком же половом составе – 26 (52,0%) мальчиков и 24 (48,0%) девочки. Проведен сравнительный и корреляционный анализ анамнестических и лабораторных данных у детей 2-х групп; также были проанализированы динамические данные показателей САД и ДАД у детей с ожирением.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета Statistica 6.1. Частота встречаемости признака представлена вместе со стандартной ошибкой. Различия долей оценены по точному критерию Фишера. Среднее значение представлено совместно со стандартным или среднеквадратичным отклонением (СКО), а некоторых случаях в виде пределов изменения его в 95% доверительном интервале (ДИ). Для выявления различий

между двумя группами использовались критерий Стьюдента и его аналог для независимых выборок U-критерий Манна-Уитни в случае, если дисперсии исследуемых значений высоки (F>2). Для оценки наличия корреляционных связей использовался коэффициент корреляции Пирсона при подтвержденной гипотезе о нормальном распределении (тест Шапиро-Уилкса), в остальных случаях – коэффициент корреляции Спирмена. Для сравнения показателей физического развития в виду высокой возрастной зависимости у детей использовали Z-оценки (Z-score) длины тела для возраста (HAZ), массы тела для возраста (WAZ) и ИМТ для возраста (BAZ), вычисленные по стандартной методике ВОЗ с использованием программы WHO AntroPlus. При проверке статистических гипотез принимался 5% уровень значимости.

Полученные нами результаты свидетельствовали о следующем. Распространенность ожирения среди детей и подростков г.Липецка и Липецкой области составила среди дошкольников – 9,0%, среди младших школьников – 10,2%, среди подростков – 12,0%. В 2017-2018г.г. данные официальной статистики были меньше выявленных нами в 6-10 раз. Кроме того, данные о детях с избыточной массой тела вообще нигде не отражены, хотя этих детей примерно в 2-3 раза больше, чем детей с ожирением – в тех же возрастных группах, по нашим данным, она составила 21,1%, 27,8%, 35,1%. По всей видимости, в официальную статистику попадают данные о детях и подростках с высокими степенями ожирения, которые уже наблюдаются у эндокринолога и имеют диагноз, отраженный в документации. Тем не менее, даже по данным официальной статистики замечено увеличение количества детей с ожирением (при сравнении данных за 2015 и 2017-2018г.г.), и особенно - детей подросткового возраста.

Данные литературы также свидетельствуют о высокой распространенности ожирения среди детей. Так, в развитых странах количество детей с избытком массы тела колеблется от 10 до 40%, ожирения – 10–15% [176,182]. В 2009 г. в США выявлено 17% детей в возрасте 12–24 месяцев с избыточным весом и ожирением [177]. Частота случаев ожирения с ранней

манифестацией среди детей дошкольного возраста, например, в Австралии, выросла с 1995 по 2002 гг. на 67% у девочек и на 70% у мальчиков [195]. Рост числа детей с ожирением и избыточной массой тела происходит также и в России. По данным эпидемиологических исследований начала 21 века, еще в 2000-2001 гг. избыток массы тела более 10% выявлялся у 21,1% школьников от 8 до 15 лет [95,96]. Несмотря на то, что ожирение может обнаруживаться в любом возрасте, чаще это имеет место на первом году жизни, в 5–6 лет и в подростковом возрасте [13]. Неравномерность развития ожирения в различные периоды детства может быть связана с возрастными особенностями организма ребенка, присущими различным этапам его развития, а также и с неравномерным воздействием факторов внешней среды [82,124]. По нашим данным, у многих детей ожирение начиналось уже с 2-х лет, у некоторых позже – от 3-х до 7 лет, среднее значение составило 4,1±1,3 лет.

По данным эпидемиологических исследований, опубликованных в 2004 г., в РФ распространенность избыточной массы тела у детей в разных регионах колебалась от 5,5 до 11,8%, а ожирением страдали около 5,5% детей, проживающих в сельской местности, и 8,5% городских детей [86]. В 2010-2011г.г. проведено изучение распространенности этих состояний в различных регионах РФ с помощью единого методического подхода в ходе мультицентрового исследования [95]. Обследованы 5182 детей (2696 мальчиков, 2486 девочек) в возрасте 5 (n=1889), 10 (n=1670) и 15 лет (n=1623), проживающих в гг. Астрахань, Екатеринбург, Красноярск, Санкт-Петербург и Самара. Оценку ФР детей осуществляли с использованием программы Anthro Plus. Распространенность избыточной МТ и ожирения у обследованных детей составила в среднем 19,9% и 5,6%, соответственно.

Что касается возрастных аспектов ожирения, то наиболее актуальной проблема его выявления и лечения представляется у дошкольников [78]. Это связано с недооценкой опасности данного заболевания как педиатрами, так и родителями, гиподиагностикой ожирения в этом возрасте, а также стойким стереотипом, при котором избыточная масса ребенка ассоциируется с его

здоровьем [39,78,81,44,134]. Возраст от 2-х до 5 лет рассматривается как один из значимых периодов развития ожирения, так как он связан с выработкой и закреплением стереотипа пищевого поведения, определением уровня физической активности под влиянием традиций семьи и общества. Ожирение, появившееся до 9-летнего возраста и прогрессирующее в период пубертата, определяет в дальнейшем развитие морбидного варианта заболевания (ИМТ более 41 кг/ м^2) по сравнению с ожирением, появившимся после 18 лет (ИМТ менее 35 кг/ м^2) [153, 170]. Есть суждения, что более высокая прибавка веса за первый год жизни является фактором риска ожирения у детей школьного возраста [73, 92].

При изучении наследственной отягощенности у детей с ожирением нами выявлено большое количество имевшихся у каждого ребенка родственников с ожирением (практически 3 родственника на одного ребенка). Индекс наследственной отягощенности (число заболеваний, разделенное на число родственников, о которых есть сведения, исключая пробанда, то есть ребенка) в целом составил 1,32, то есть был очень высоким (высоким считается индекс более 0,7). Кроме ожирения, у родственников в большом количестве встречались такие заболевания, как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, мочекаменная и желчекаменная болезни. Ожирение родителей в контрольной группе детей встречалось почти в 10 раз реже, чем у родителей группы детей с ожирением, ожирение бабушек и дедушек - в 2,5-3 раза реже. Значимо менее часто встречалась гипертоническая болезнь у родственников, сахарный диабет, мочекаменная и желчекаменная болезни; все остальные виды патологии, характерные для родственников детей с ожирением, у родственников детей контрольной группы практически не встречались. Средние значения массы тела при рождении у детей контрольной группы были достоверно меньше аналогичных значений у детей с ожирением ($p < 0,01$), средние значения длины тела не различались. По длительности естественного вскармливания достоверных различий между группами детей не наблюдалось, но срок введения кефира в группе детей с ожирением был

значимо более ранним - 7,3±2,7 месяцев против 9,5±3,0 месяцев у детей контрольной группы. По данным диссертационного исследования А.Е.Душкиной (г. Воронеж), частота встречаемости избыточной массы тела у детей младшего школьного возраста составила 18,1%, ожирения - 9,8%. Автором также обращено внимание на раннее назначение кефира детям первого года жизни [39].

Также нами выявлены значимые различия по ряду лабораторных параметров у детей с ожирением по сравнению с детьми контрольной группы: при ожирении были значимо выше показатели холестерина, триглицеридов, ЛПНП, индекса атерогенности, глюкозы крови натощак и в глюкозотолерантном тесте, а также показатели мочевины. Еще в группе детей с ожирением значимо чаще присутствовали соли в моче и отмечалась патология на УЗИ ГПДЗ. Выявлены статистически значимые связи между такими параметрами, как Z-оценки массы, длины тела и ИМТ и показатели теста толерантности к глюкозе (максимальное повышение глюкозы в тесте); Z-оценка ИМТ коррелировала с уровнем глюкозы крови натощак. Отмечено, что Z-оценки массы и длины тела мальчиков, а также Z-оценка их ИМТ достоверно превышали аналогичные Z-оценки девочек. Этот факт также кореллировал с литературными данными: по результатам российского мультицентрового исследования 2010-2011г.г., у мальчиков ожирение и избыток массы тела фиксировались чаще [95].

Вторым аспектом нашей работы явилось наблюдение за АД у детей с ожирением: измерение в динамике: трижды в день (утро, день, вечер) на протяжении всей недели (с понедельника по воскресенье) и сравнение его с параметрами АД детей, не имеющих ожирения, измеренными в тех же временных интервалах. При динамическом измерении АД у детей с ожирением нами обнаружена статистическая значимость различий в измерениях как САД, так и ДАД утром, днем и вечером, но при измерениях САД - по каждому дню, а при измерениях ДАД - в 1-й, 2-й, 5-й и 6-й дни недели. В 3-й, 4-й и 7-й дни не выявлено статистически значимых различий в аналогичных измерениях ДАД.

Попарные сравнения САД и ДАД у детей с ожирением выявили статистически значимые различия между утренними и вечерними измерениями САД, а также между дневными и вечерними его значениями: вечером каждого дня САД было выше, чем днем, а днем – выше, чем утром, то есть САД у детей с ожирением возрастало к вечеру каждого дня.

Что касается ДАД, то попарные сравнения выявили статистически значимые различия только между утренними и вечерними его измерениями (p=0,03 по Нюьмену-Кейлсу), то есть у детей с ожирением ДАД также достоверно возрастало к вечеру. Результаты параметрического ANOVA с повторными наблюдениями также указали на значимость различий измерений САД и ДАД у детей с ожирением утром, днем и вечером. При проведении корреляционного анализа наибольшее количество значимых коэффициентов корреляции выявлено между весом ребенка и значениями САД и ДАД в течение дня. Утренние и вечерние значения САД и ДАД коррелировали также с ростом детей, а значения ИМТ – с утренними измерениями САД и ДАД, и в меньшей степени – с вечерним измерением САД. Наибольшие значения достоверных коэффициентов корреляции отмечены при измерении САД и ДАД в утренние часы. Также было доказано, что значения всех измерений как САД, так и ДАД – утренних, дневных и вечерних - повышаются от первого к седьмому дню, то есть к концу недели. Литературные данные в отношении АД у детей с ожирением также свидетельствуют о различных его изменениях. Так, 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. Анализ циркадной организации суточного профиля АД позволил установить недостаточное снижение САД в ночные часы (суточный индекс САД от 0 до 10%) у 41,8% детей («нон-диперы»), доля «нон-диперов» по ДАД составила 3,7% больных, тогда как «овер-диперов» (суточный индекс ДАД более 20%) - 16,9%. У 69,2% больных отмечалось повышение среднесуточного пульсового давления. Представленные данные имеют важное прогностическое значение, поскольку недостаточная степень снижения АД

ночью является мощным независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и ассоциируется с гипертрофией миокарда левого желудочка, ранним поражением экстракраниальной части сонных артерий. Кроме того, дети с данным профилем АД относятся к группе риска по синдрому внезапной смерти в ночное время [16,18]. У наших детей отмеченное повышение АД к вечеру каждого дня вполне согласуется с вышеуказанными данными.

Выявлено, что у детей с ожирением и повышенным уровнем «офисного» АД было обнаружено статистически значимое повышение показателей среднего систолического, диастолического и пульсового АД за сутки, день, ночь, соответственно полу, возрасту и росту по сравнению с детьми, имеющими нормальный вес, что указывает на прессорное действие на органы-мишени и является индикатором формирования ригидности сосудов крупного калибра. На этом фоне наблюдались изменения суточного колебания систолического АД у 75% обследованных из первой группы в сторону недостаточного его снижения в пассивный период («non-dippers») [18]. Недостаточное ночное снижение систолического АД установлено и у 70,5% подростков. Такие изменения выступали свидетельством нестабильного течения АГ и высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Важным показателем, который характеризовал течение АГ у детей с ожирением, выступал индекс времени систолического АД, который отражал долю времени, в течение которого АД было повышено. Установлено, что у больных с ожирением, которое сопровождалось повышением «офисного» АД, он превышал показатели контрольной группы более чем в 7 раз. Около 12% детей с ожирением и нормотонией на этапе измерения «офисного» давления при СМАД также имели повышение показателей суточной нагрузки давлением. Для детей с ожирением, у которых было зарегистрировано повышение АД, характерной чертой выступало достоверное повышение содержания в сыворотке крови таких адипоцитокинов, как васпин и резистин. [4, 159,179].

Что касается сравнения показателей САД и ДАД, измеренных трехкратно (утром, днем и вечером) у детей с ожирением и у контрольной группы детей, нами были выявлены статистически достоверные превышения показателей как САД, так и ДАД у детей с ожирением. Различия касались практически всех точек измерения во все дни недели: у детей с ожирением показатели как САД, так и ДАД утром, днем и вечером были достоверно выше. Различия получены как при применении критерия Стъюдента, так и критерия Манна-Уитни.

Далее нами были проведены неоднократные беседы с детьми, имеющими ожирение, и их родителями с целью выработки мотивации для снижения массы тела. Планировалось убедить хотя бы часть детей и родителей добиваться снижения массы тела с помощью физических упражнений и соблюдения диеты. В динамике были вновь обследованы практически все дети (49 из 50, один ребенок выбыл из-под наблюдения.) В результате дети разделились на 3 группы – 18 детей, полностью выполнявших рекомендации, 23 ребенка, не выполнявшие рекомендаций, 8 детей, выполнявших одну рекомендацию – физические нагрузки. В группах детей, соблюдавших и не соблюдавших рекомендации (во вторую группу были отнесены также и соблюдавшие рекомендации частично), через 2-3 года динамического наблюдения были проведены те же исследования: : выполнены общие анализы крови, мочи (неоднократно), 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. Проведено и оценено УЗИ-исследование внутренних органов (печени, желчного пузыря, селезенки, почек). Данные были сравнены с первоначальными (по каждой из групп) и между группами.

Проведенный анализ показал, что занятия спортом оказывали достоверное благоприятное влияние на Z-оценки ИМТ детей с ожирением, которые достоверно снижались. Z-оценки длины тела при этом несколько

возросли. Соблюдение диеты при занятиях спортом оказывало достоверное благоприятное влияние на Z-оценки ИМТ детей с ожирением: они также значимо снижались. Z-оценки длины тела при этом практически не изменились. Выявлено, что занятия спортом не оказывали достоверного влияния на значения лабораторных параметров детей с ожирением, но статистически значимым было влияние двух факторов - соблюдения диеты и занятий спортом - на значения одного из лабораторных показателей, а именно – максимального значения глюкозы в глюкозотолерантном тесте. Соблюдение диеты при занятиях спортом оказывало также достоверное благоприятное влияние на индекс атерогенности (ИА), который также снижался.

В литературе среди поведенческих факторов развития ожирения также обсуждают низкую физическую активность, малоподвижный образ жизни (телевизор, компьютер), употребление высококалорийной пищи с большим содержанием легкоусвояемых углеводов, изменение режима питания (максимальная калорийность во второй половине дня) [13,154,167,169]. По данным исследований некоторых авторов, одно только повышение уровня физической активности уже может способствовать профилактике ожирения у детей [169,198]. Наблюдаемое при легкой и умеренной степени ожирения нарушение эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии частично обратимо даже при короткой диетической программе в сочетании с физическими упражнениями [208, 209].

Кроме того, нами проанализированы и значения АД на фоне диеты и занятий спортом, и без них - было проведено сравнение показателей САД и ДАД у детей с ожирением до воздействия данных влияющих факторов и через 2-3 года их воздействия (в динамике). Учитывались показатели АД, измеренные на приеме у педиатра неоднократно, из них выведен усредненный результат (медиана), который и подвергся сравнению. Необходимо было учесть, что дети повзрослели на 2-3 года, и возрастные значения их АД могли увеличиться. Чтобы нивелировать возрастные зависимости, исходные измерения АД были заменены на нормированные по формуле «(значение АД минус нормативное

АД для данного возраста), разделенное на нормативное АД для данного возраста, умноженное на 100», т.е. выявлялся процент отклонений АД от нормы. В качестве нормы были взяты формулы расчета нормального АД: систолическое АД = 90+2*число полных лет; диастолическое АД=60+число полных лет

Выявлено, что усредненные показатели САД и ДАД на приеме у детей с ожирением в начале и в конце наблюдения в разных подгруппах вели себя по-разному. У детей подгруппы 1 (не соблюдавших диету и не занимавшихся спортом) отклонения от нормы как САД, так и ДАД с возрастом увеличились, у детей подгруппы 2 (соблюдавших диету и занимавшихся спортом) отклонения от нормы САД также достоверно увеличились, хоть и в меньшей степени, а отклонения ДАД достоверно не изменились. Аналогичные показатели в лечении детей с ожирением получены и в исследовании Е.В.Павловской с соавт. Целью исследования данных авторов была оценка исходов лечения у детей и подростков с ожирением на основании динамики изменения показателей липидного и углеводного обмена. В исследование были включены 120 детей и подростков с ожирением в возрасте 12 [11; 14] лет (62% девочек), наблюдавшихся после курса стационарного лечения. На амбулаторном этапе пациенты выполняли рекомендации по питанию, разработанные на основании индивидуальных метаболических показателей, и физической активности. Медиана наблюдения составила 12 месяцев. Эффективность лечения оценивали по динамике SDS индекса массы тела (ИМТ) и показателей липидного и углеводного обмена. Обнаружено снижение SDS ИМТ на фоне лечения у 36 (30%) детей, стабилиация – у 44 (36,7%). На момент включения в исследование у 67 (54%) детей была выявлена дислипидемия. Гиперинсулинемия исходно выявлялась у 100 (83%), инулинорезистентность – у 95 (79%). Установлено, что снижение и стабилизация SDS ИМТ оказывают благоприятное влияние на показатели липидного обмена в виде снижения частоты дислипидемии, снижении концентраций общего холестерина, ХС ЛПНП и триглицериов. Снижение инсулинорезистентности по значению HOMA-IR и концентрации

инсулина наблюдалось только у детей со снижением SDS ИМТ. Авторы делают вывод, что стабилизация массы тела у детей и подростков с ожирением, наряду со снижением, может считаться благоприятным исходом заболевания и клиническим показателем эффективности лечения. [37].

Поскольку ожирение у детей является фактором риска прогрессирования хронической болезни почек [131,151,205], мы в своем исследовании проанализировали мочевые маркеры повреждения почек у 51 ребенка с ожирением экзогенно-конституциональной этиологии. Целью данного фрагмента работы являлось выявление на ранних этапах диагностически значимых маркеров повреждения почек, связанного с ожирением [140,149,194]. Нами выявлено, что из всех исследованных биомаркеров мочи - NGAL, KIM -1, IL-18 и β2-m диагностически значимым является только один - KIM -1. Он имел большие значения по сравнению с детьми, имеющими заболевание почек нас фоне нормальной массы тела. Мы не могли сравнивать результаты исследуемых маркеров повреждения почек с данными здоровых детей из-за малочисленности группы здоровых детей. Но, тем не менее, данные результаты имеют явно меньшие значения у здоровых. Другие исследуемые маркеры не были достоверно изменены по сравнению с аналогичными маркерами здоровых детей и детей с заболеваниями почек, имеющих нормальную массу тела. Согласно данным литературы, β2-m и NGAL при ожирении у детей не имеют диагностического значения для повреждения почек [144,183,199]. Один из ранних маркеров повреждения почек у детей может быть KIM-1 [144,193]. Наши исследования показали, что β2-m имел максимальные значения у детей с заболеваниями почек, по сравнению с пациентами, имеющими ожирение без заболевания почек. Этот факт, а также отсутствие различий других маркеров мочи в исследуемых группах указывают, что для определенных заболеваний влияние на почки отражает определенный участок нефрона.

Таким образом, согласно нашим данным и данным анализируемой международной литературы, исследования KIM -1 в моче у детей с ожирением

могут иметь диагностическое значение для повреждения почек, то есть мочевой KIM -1 может быть ранним маркером повреждения почек у данной категории детей. В связи с тем, что KIM-1 отражает повреждение в проксимальных канальцах почки, можно предположить, что результатом неблагоприятного влияния ожирения на почку являются изменения именно в данном отделе нефрона.

ВЫВОДЫ

1. Среди детского населения Липецкой области обнаружена следующая распространенность ожирения и избыточной массы тела: дошкольники – 9,0% и 21,1%, соответственно; младшие школьники – 10,2% и 27,8%, подростки– 12,0% и 35,1%, соответственно, что значимо больше приводимых в официальной статистике данных. Это свидетельствует о гиподиагностике ожирения у детей.
2. Выявлены различия по ряду лабораторных параметров у детей с ожирением по сравнению с детьми контрольной группы: при ожирении были значимо выше показатели холестерина, триглицеридов, ЛПНП, индекса атерогенности, глюкозы крови натощак и в глюкозотолерантном тесте, а также показатели мочевины. В группе детей с ожирением значимо чаще присутствовали соли в моче и отмечалась патология по данным УЗИ ГПДЗ.
3. При динамическом измерении АД у детей с ожирением отмечена статистическая значимость различий в измерениях как САД, так и ДАД утром, днем и вечером. Попарные сравнения выявили статистически значимые различия между утренними и вечерними измерениями САД (p=0,00003 по Нюьмену-Кейлсу), а также между дневными и вечерними его значениями (p=0,004). Также были различия между утренними и вечерними измерениями ДАД; то есть у детей с ожирением как САД, так и ДАД достоверно возрастали к вечеру. Также было доказано, что значения всех измерений как САД, так и ДАД – утренних, дневных и вечерних - повышаются от первого к седьмому дню, то есть к концу недели.

4. Наибольшее количество значимых коэффициентов корреляции выявлено между весом ребенка и значениями САД и ДАД в течение дня. Утренние и вечерние значения САД и ДАД коррелировали также с ростом детей, а значения ИМТ – с утренними измерениями САД и ДАД, и в меньшей степени – с вечерним измерением САД.

5. Выявлены статистически достоверные различия показателей как САД, так и ДАД у детей с ожирением по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы детей. Различия касались практически всех точек измерения («Утро», «День», «Вечер») во все дни недели: у детей с ожирением показатели как САД, так и ДАД были достоверно выше.

6. Занятия спортом оказывали благоприятное влияние на Z-оценки ИМТ детей с ожирением, которые достоверно снижались. Соблюдение диеты при занятиях спортом оказывало достоверное благоприятное влияние на Z-оценки ИМТ детей с ожирением: они также значимо снижались. Выявлено статистически значимое положительное влияние одновременно двух факторов: соблюдения диеты и занятий спортом на значения глюкозы в глюкозотолерантном тесте и на индекс атерогенности (они достоверно снижались).

7. У детей, не соблюдавших диету и не занимавшихся спортом отклонения от нормы как САД, так и ДАД с возрастом увеличились, у детей же, соблюдавших диету и занимавшихся спортом отклонения от нормы САД также достоверно увеличились, но в меньшей степени, а отклонения ДАД достоверно не изменились.

8. У детей с ожирением экзогенно-конституциональной этиологии маркер повреждения почек - KIM-1 мочи был достоверно выше по сравнению с пациентами с заболеваниями почек без ожирения. Такие мочевые маркеры, как NGAL и IL-18, не имели достоверных различий при исследовании мочи у пациентов с ожирением и заболеваниями почек или мочевых путей без ожирения, а β2m мочи был достоверно выше у больных с заболеваниями почек и нормальной массой тела.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется широкая информационная поддержка педиатров амбулаторного звена по вопросам профилактики и лечения ожирения у детей. Одной из форм могут быть лекции для участковых педиатров и врачей школ и дошкольных учреждений на тему «Ожирение у детей» с различными вариациями на темы выявления, бесед с родителями, вреда для здоровья, осложнений, лечения, профилактики и т.п.

2. Рекомендуется внедрение разработанной программы профилактики ожирения у детей дошкольного и школьного возраста в медицинские организации, так как нами доказана эффективность соблюдения диеты и занятий спортом при ожирении;

3. Контроль домашнего и амбулаторного измерения АД у детей отражает выполнение рекомендаций врача по снижению массы тела.

4. Рекомендовано определение мочевого KIM-1 для выявления раннего повреждения почек у детей с ожирением.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ:

Перспективой дальнейшей разработки темы диссертации является изучение эффективности разработанной программы профилактики ожирения у детей через 5 лет и более, то есть у 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, связанной с ожирением.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверьянов А.П. Ожирение у детей и подростков: клинико-метаболические особенности, лечение, прогноз и профилактика осложнений: автореф. на соиск. ученой степ. докт. мед. наук: Саратов. 2009. 41с.
2. Аверьянов А.П., Поляков В.П., Болотова Н.В. Диагностика ожирения у детей школьного возраста на основе показателей, характеризующих количество жировой ткани// Вопросы детской диетологии. 2013. Т. 11. № 1. С. 19-23.
3. Аверьянов А.П., Болотова И.В., Зотова С.А. Ожирение в детском возрасте // Лечащий врач. 2010. № 2. С. 69.
4. Адипокины и гормоны у детей младшего школьного возраста с нормальной и избыточной массой тела/ В.А.Скворцова [и др.]// Российский педиатрический журнал. 2019. Т. 22. № 3. С. 137- 143.
5. Аметов А.С. Ожирение – эпидемия XXI века //Терапевт. архив. 2002. Т. 74. № 10. С. 5-7.
6. Актуальность скрининговых исследований артериального давления и ЭКГ у дошкольников/ Т.П.Макарова [и др.]// Медработник дошкольного образовательного учреждения. 2009. № 1. С. 48-52.
7. Ануфриева Е.В., Неупокоева Л.Ю., Ковтун О.П. Тенденции распространенности ожирения у детей и подростков в Свердловской области// Российский педиатрический журнал. 2020. Т. 1. № 2. С. 5-9.
8. Артериальная гипертензия у детей и подростков/ В.П.Булатов [и др.]// Казанский медицинский журнал. 2006. Т. 87. № 4. С. 300-303.
9. Ахмедова Р.М. Софронова Л.А., Трефилов Р.И. Распространенность и гендерные особенности ожирения у подростков Перми// Вопросы современной педиатрии. 2014. Т. 13. № 5. С. 37-41.

10. Батурин А.К. Нетребенко О.К. Практика вскармливания детей первых двух лет жизни в России // Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2010. Т. 89. № 3. С. 99 - 105.
11. Бекезин В.В., Козлова Л.В. Артериальная гипертензия у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом, по данным суточного мониторирования артериального давления//Вестник ВолГМУ. 2006. Т.17. № 1. С. 45–49.
12. Бекезин В.В. Ожирение и инсулинорезистентность у детей и подростков: метаболические, психологические, кардиоваскулярные аспекты, оптимизация лечения: автореф. на соиск. ученой степ. докт. мед. наук: Смоленск. 2008. 43с.
13. Бессесен Д., Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика и лечение // М.:ЗАО «Издательство БИНОМ», 2004. 240 с.
14. Биомаркеры контраст - индуцированного острого почечного повреждения после чрезкожных коронарных вмешательств/ А.А.Хильчук [и др.]// Нефрология и диализ. 2019. Т. 21, № 3. С. 301- 311.
15. Бобров М.А. Ранее поражение мочевой системы при сахарном диабете 1 типа у детей: автореф. на соиск. ученой степ. канд. мед. наук: Воронеж. 2009. 23 с.
16. Бокова Т.А. Лукина Е.В. Артериальная гипертензия у детей и подростков с ожирением: современные подходы к профилактике и лечению // Практика педиатра. 2015. № 6. С.16-20.
17. Бокова Т.А. Факторы риска формирования метаболического синдрома у детей с ожирением// Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Т. 63. № 3. С. 64-69.
18. Бокова Т.А. Метаболический синдром у детей: особенности формирования и клинического течения, подходы к диагностике, профилактике и лечению: автореф. на соиск. ученой степ. докт. мед. наук: Москва. 2014. 44 с.

19. Бокова Т.А. Метаболический синдром у детей: решенные и нерешенные вопросы этиопатогенеза (обзор литературы) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013. №1. С. 68-73.
20. Болотова Н.В., Компаниец О.В., Сулейманов Р.Р. Применение биоимпедансометрии в лечении детей и подростков с ожирением // Вопросы детской диетологии. 2018. Т. 8. № 2. С. 51-55.
21. Болотова Н.В., Посохова Н.В., Дронова Е.Г. Риск артериальной гипертензии у детей с метаболическим синдромом в возрастном аспекте// Лечащий врач. 2013. № 1. С. 32.
22. Бочарова О.В., Теплякова Е.Д. Ожирение у детей и подростков – проблема здравоохранения XXI века// Казанский медицинский журнал. 2020. Т.101. №3. С. 381- 388.
23. Булатова А.В., Макарова Т.П., Маянский А.Н. Диагностическая значимость цитокинового профиля мочи при хроническом пиелонефрите у детей// Казанский медицинский журнал. 2010. Т.91. №2. С. 228-232.
24. Вивтаненко Т.В. Абдоминальный тип ожирения у детей и подростков как основной признак метаболического синдрома: автореф. на соиск. ученой степ. канд. мед. наук: Оренбург. 2010. 27с.
25. Витебская А.В., Писарева Е.А., Попович А.В. Образ жизни детей и подростков с ожирением: результаты анкетирования пациентов и их родителей // Ожирение и метаболизм. 2016. Т. 13. № 2. С.33-40.
26. Влияние антиагрегантов на функциональное состояние эндотелия у детей подросткового возраста с метаболическим синдромом/ В.В.Бекезин, Козлова Л.В., Козлова Е.Ю, Пересецкая О.В. // Смоленский медицинский альманах. 2018. № 4. С.176-178.
27. Влияние средовых и метаболических факторов на развитие избыточной массы тела и ожирения у детей дошкольного возраста /Л.С. Вязова, А.В. Солнцева, А.В. Сукало, Е.И. Дашкевич// Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2011. Т. 90. № 6. С. 18-22.

28. Вознесенская Т.Г. Причины неэффективности лечения ожирения и способы её преодоления //Проблемы эндокринологии. 2006. Т. 52. № 6. С. 51-54.
29. Волосовец Г.Г., Душкина А.Е., Настаушева Т.Л. Ожирение у детей: факторы риска, проблемы и перспективы лечения и профилактики // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17. № 2. С. 74-76.
30. Высокое артериальное давление у детей и подростков: акцент на вопросах диагностики/ Арсентьев В.Г. [и др.]// Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2018. Т.97. № 3. С. 119-124.
31. Габбасова Н.В., Дзень Н.В. Эпидемиологические аспекты избыточной массы тела и ожирения среди взрослого населения Воронежской области// Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2019. Т. 18, № 1. С. 82-87.
32. Гаврик М.В. Галларов М.М. Опыт использования в амбулаторных условиях гипокалорийной диеты у больных с ожирением //Вопросы питания. 2006. Т.75. № 3. С. 21-26.
33. Гаврилова Е.С. Посохова Н.В. Факторы риска артериальной гипертензии у детей с метаболическим синдромом в возрастном аспекте //Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2014. Т. 4. № 11. С. 1318.
34. Гайсина Л.Р., Сафина А.И., Валеева Ф.В. Состояние липидного обмена и его связь с микроальбуминурией у детей и подростков с ожирением// Сибирский медицинский журнал. 2011. Т.26. Вып №4-2. С. 157-160.
35. Дадаева В.А., Александров А.А., Драпкина О.М. Профилактика ожирения у детей и подростков// Профилактическая медицина. 2020. Т. 23. № 1. С. 142-147.
36. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Методические рекомендации экспертов ВНОК и Ассоциации детских кардиологов России (II пересмотр)// Москва, 2008. С. 26–30.

37. Динамика показателей липидного и углеводного обмена при лечении ожирения у детей и подростков /Е.В. Павловская [и др.]// Педиатрия/ Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2019. Т. 98. № 1. С. 108-115.
38. Дислипидемии у детей с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от вегетативного тонуса /С.Е. Лебедькова, Т.И. Туркина, Т.В. Вивтаненко, А.Р. Климова //Сб. мат-лов XI Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». Москва, 2007. С.392.
39. Душкина А.Е. Профилактика ожирения у детей младшего школьного возраста на амбулаторном этапе: автореф. на соиск. ученой степ. канд. мед. наук: Воронеж, 2011. 24с.
40. Загоруйко М.В. Бардымова Т.П., Рычкова Л.В. Ожирение у детей и подростков// Сибирский медицинский журнал. 2010. № 6. С. 16-19.
41. Иванова С.В. Функциональное состояние эндотелия при артериальной гипертензии у детей с ожирением: автореф. на соиск. ученой степ. канд. мед. наук: Москва, 2014. 23с.
42. Изменение механических свойств артерий у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом/ В.В.Бекезин [и др.] // Российский педиатрический журнал. 2007. № 6. С. 6-10.
43. Исследование маркеров нарушений функционирования репродуктивной системы у мальчиков и подростков, страдающих ожирением/ О.Г.Вербицкая [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2014. Т.93. № 3. С. 145-146.
44. Картелишев А.В. Вопросы ранней диагностики предрасположенности детей к конституционально-экзогенному ожирению //Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2006. Т.85. № 4. С. 7-10.
45. Квиткова Л.В., Смакотина С.А., Сотникова Ю.М. Истоки ожирения у взрослых: роль антенатального и раннего постнатального периодов // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019. Т.8. № 2. С. 67-73.

46. Кедринская А.Г., Образцова Г.И., Леонова И.А. Компонентный состав тела у детей с избыточной массой тела и ожирением // Российский педиатрический журнал. 2019. Т.21. № 2. С. 73-77.
47. Кисляк О.А. Петрова Е.В. Состояние сосудистой стенки у подростков с метаболическим синдромом //Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2006. Т.85. № 2. С. 23-28.
48. Клинико-патогенетическое значение эндотелиальной дисфункции в формировании ожирения у детей/ Е.В.Постникова [и др.] // Российский педиатрический журнал. 2013. № 5. С.36-40.
49. Клинические проявления систолической артериальной гипертензии у детей и подростков с избыточной массой тела/ Ледяев М.Я., Степанова О.В., Зубаева В.Э., Титова И.А.// В сборнике: Кардиология и кардиохирургия: инновационные решения - 2017. Материалы межрегиональной научно-практической конференции. 2017. С. 39-45.
50. Клиорин А.И. Ожирение в детском возрасте: монография. Л.: Медицина, 1989. 256 с.
51. Ледяев М.Я., Малинина Е.Н. Особенности суточного профиля артериального давления и артериального тонуса у детей дошкольного и младшего школьного возраста// Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2013. Т. 46. № 2. С. 57-58.
52. Коваленко Т.В. М.А.Ларионова Трекинг ожирения в детском возрасте //Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2019. Т. 98. № 4. С. 128-135.
53. Когнитивные функции у подростков с избыточной массой тела и ожирением, имеющих факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний/ Дубинина Е.А. [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2018. Т. 97. № 1. С 175-182.
54. Компонентный состав тела и уровень артериального давления у школьников с разным статусом питания/ О.А.Данковцев, В.Б.Максименко, А.В.Гулин, Никифорова Т.Ю.// Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2013. Т.92. №5. С. 130-139.

55. Конь И.Я., Шилина Н.М., Гмошинская М.В. Грудное вскармливание и ожирение: новые аспекты проблемы // Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2016. Т. 95. № 4. С. 92-97.
56. Катамнестические наблюдения артериальной гипертензии у детей и подростков/ Садыкова Д.И. [и др.]// Казанский медицинский журнал. 2007. Т.88. №5. С. 487-488.
57. Красноперова О.И., Смирнова Е.Н., Мерзлова Н.Б. Факторы, приводящие к развитию ожирения у детей и способствующие его трансформации в метаболический синдром// Фундаментальные исследования. 2012. № 4. С. 306-310.
58. Куличенко М.П. Клинико-метаболические предикторы формирования артериальной гипертензии у подростков с избытком массы тела и ожирением: автореф. на соиск. ученой степ. канд. мед. наук: Тюмень, 2015. 23с.
59. Ледяев М.Я., Светлова Л.В. Программа ранней диагностики и профилактики артериальной гипертензии среди подростков. Учебное пособие. Волгоград. 2013. – 40с.
60. Леженко Г.А., Гладун К.В. Гормональные маркеры формирования артериальной гипертензии у подростков с ожирением// Практическая медицина. 2012. № 9. С. 129-132.
61. Леженко Г.А., Гладун К.В., Пашкова Е.Е. Факторы формирования артериальной гипертензии у детей с ожирением// Дитячий ликарь. 2011. № 3. С. 23-34.
62. Леонтьева И. В. Метаболический синдром как педиатрическая проблема// Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008. № 3. С. 4–16.
63. Макарова Т.П., Садыкова Д.И., Мельникова Ю.С. Нефрогенная гипертензия у детей и подростков// Российский кардиологический журнал. 2019. Т.24. №52. С. 5-6.

64. Маркова Т.А., Игнатьева О.В. Особенности раннего периода онтогенеза у детей с избыточной массой тела //Сб. мат-лов XI Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». Москва, 2007. С. 433-434.
65. Мартынова И.Н. Винярская И.В. Оптимизация лечебно-профилактической помощи детям с ожирением в условиях детской поликлиники// Российский педиатрический журнал. 2017. Т.20. №5. С. 5-9.
66. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза различных болезней// Казанский медицинский журнал. 2015. Т.96. №4. С. 659-665.
67. Метаболические нарушения как факторы риска прогрессирования артериальной гипертензии у детей и подростков/ Е.Г. Бунина [и др.]// Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2010. Т. 89. № 3. С. 6-9.
68. Метаболический синдром у детей и подростков/ Л.А. Балыкова [и др.]// Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2010. Т. 89, № 3. С. 127-134.
69. Механизмы внутриутробного программирования ожирения у детей/ В.И.Щербаков [и др.]// Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013. № 5. С. 8-14.
70. Миняйлова Н.Н. Клинико-метаболические аспекты диагностики ожирения и его различных форм у детей и подростков: автореф. на соиск. ученой степ. докт. мед. наук: Томск, 2012. 43с.
71. Миняйлова Н.Н., Ровда Ю.И., Шишкова Ю.Н. Психохарактерологические особенности детей и подростков с избыточным жироотложением// Мать и дитя в Кузбассе. 2019. Т. 76. № 1. С. 37-41.
72. Настаушева Н.С. Сравнительная характеристика физического развития детей с хронической болезнью почек: автореф. на соиск. ученой степ. канд. мед. наук: Воронеж, 2017. 23с.

73. Нетребенко О.К. Украинцев С.Е., Мельникова И.Ю. Ожирение у детей: новые концепции и направления профилактики. Обзор литературы // Вопросы современной педиатрии. 2017. Т. 16. № 5. С. 399-405.
74. Нетребенко О.К. Постнатальное программирование: белок в питании грудных детей// Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2015. Т.94. № 1. С. 113-121.
75. Нормативы индекса массы тела и обхвата талии: их роль в диагностике ожирения у детей школьного возраста /А.П. Аверьянов [и др.]// Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2009. Т.88. №6. С. 17-20.
76. Ожирение и его немедикаментозная коррекция у девочек-подростков/ Н.В.Болотова, А.П.Аверьянов, С.В.Лазебникова, Г.В.Чичева// Практика педиатра. 2011. № 3. С. 25-29.
77. Ожирение у детей – критерии диагностики и клинические проявления/ Е.В.Павловская [и др.]// Вопросы детской диетологии. 2012. №3. С. 18-22.
78. Ожирение у детей дошкольного возраста: метаболические особенности/ Е.В.Павловская [и др.]// Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013. №6. С. 91-96.
79. Опыт восстановительного лечения детей с конституционально-экзогенным ожирением и метаболическими нарушениями/ А.Б.Ершевская [и др.]// Вестник Новгородского государственного университета. 2012. №66. С. 64-66.
80. Опыт работы школы коррекции и профилактики ожирения у детей/ С.А. Шадрин [и др.]// Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2017. Т.96. № 1. С. 194-198.
81. Особенности диагностики ожирения у детей в условиях детской поликлиники /Т.Л.Настаушева, А.Е.Душкина, Г.Г.Волосовец, В.С.Кузнецова // Российский педиатрический журнал. 2009. №6. С.23-26.

82. Особенности наследственного и биологического анамнеза детей с прогрессирующими формами ожирения/ Т.Е.Таранушенко [и др.]// Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2014. Т.93. № 5. С. 19-23.
83. Оценка изменений сосудистого русла при артериальной гипертензии у детей с ожирением/ С.В.Иванова [и др.]// Детская больница. 2014. №1. С. 23-27.
84. Оценка факторов риска и профилактика развития артериальной гипертензии у подростков /М.Я.Ледяев [и др.]// Лечащий врач. 2012. №6. С.6.
85. Особенности и формы нарушения пищевого поведения у подростков с избыточным жироотложением/ Миняйлова Н.Н., Ровда Ю.И., Шишкова Ю.Н., Силантьева И.В.// Мать и дитя в Кузбассе. 2017. Т.69. №2. С. 8-13.
86. Петеркова В.А., Ремизов О.В. Ожирение в детском возрасте// Ожирение и метаболизм. 2004. №1. С.17-23.
87. Первичная профилактика ожирения у детей подросткового возраста (школьников) из группы риска («скрытое» ожирение) /В.В. Бекезин, Л.В. Козлова, О.В. Пересецкая, Т.В. Дружинина // Смоленский медицинский альманах. 2018. №.4. С. 12-15.
88. Порядина Г.И., Ковалева Е.А., Щербакова М.Ю. Вопросы профилактики ожирения и метаболического синдрома (по результатам работы «Школы рационального питания» для детей и подростков с ожирением)// Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2012. Т. 91. № 5. С .37-42.
89. Посохова Н.В., Болотова Н.В. Ожирение как фактор формирования артериальной гипертензии у детей и подростков// Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2015. Т. 94. № 5. С. 127-133.
90. Постельная О.А., Попова В.А. Особенности сомнологического статуса и экскреции мелатонина у мальчиков с различными формами ожирения //Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2011. Т.90. № 3. С. 152-156.

91. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии в практике врача-педиатра /М.Я.Ледяев [и др.]// Лекарственный вестник. 2015. Т.9. №1(57). С.42-52.
92. Причины нарушения пищевого поведения у детей с поражениями пищевода и меры профилактики. /Дубровская М.И. [и др.]// Вопросы современной педиатрии. 2009. № 4. С. 125–129.
93. Психосоматические взаимосвязи и типы пищевого поведения у детей и подростков, страдающих экзогенно-конституциональным ожирением / Ю.Г. Самойлова [и др.]// Сб. мат-лов XI Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». Москва, 2007. С. 597-598.
94. Ранние факторы риска ожирения в детстве: когортное исследование /Дж. Рейлли [и др.]// Русский медицинский журнал. 2006. Т.14, № 11. С. 840-841.
95. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения Российской Федерации: мультицентровое исследование/ В.А.Тутельян [и др.]// Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2014. Т.93. № 5. С. 28-31.
96. Распространенность ожирения у детей дошкольного и школьного возраста в Российской Федерации/ И.Я.Конь [и др.]// Вопросы детской диетологии. 2011. № 4. С. 5-8.
97. Риск формирования ожирения, артериальной гипертензии и метаболического синдрома в молодом возрасте в зависимости от массы тела при рождении /Миняйлова Н.Н., Ровда Ю.И., Шишкова Ю.Н., Строева В.П. // Мать и дитя в Кузбассе. 2016. Т.67. №4. С. 45-51.
98. Репродуктивные нарушения у мальчиков-подростков с ожирением: роль лептина и андрогенов/ О.Г.Вербицкая [и др.]// Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2014. Т.93. № 5. С. 14-19.
99. Ровда Ю.И., Миняйлова Н.Н., Казакова Л.М. Вопросы лечения и профилактики метаболического синдрома у детей и подростков// Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2010. Т. 89, № 5. С. 150-155.

100. Ровда Ю.И. Миняйлова Н.Н., Казакова Л.М. Некоторые аспекты метаболического синдрома у детей и подростков // Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2010. Т. 89. № 4. С. 111–115.

101. Роль вегетативных и гормонально-метаболических расстройств в развитии первичной артериальной гипертензии у детей и подростков с ожирением/ И.Г.Моренко [и др.]// Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2016. № 3. С. 31-38.

102. Роль ожирения в развитии метаболического синдрома у детей /Л.М. Панасенко, Ж.В. Нефедова, Т.В. Карцева, М.И. Черепанова //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т.65, №2. С. 125-132.

103. Светлова Л.В., Ледяев М.Я. Ранняя диагностика артериальной гипертензии у подростков путем оценки ригидности артерий// Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. Т.61. №3. С. 216.

104. Садыкова Д.И. Профилактика ожирения в детском возрасте// Практическая медицина. 2013. № 6. С. 25-30.

105. Скрининг артериального давления и ЭКГ у детей дошкольного возраста/ Т.П.Макарова [и др.]// Казанский медицинский журнал. 2010. Т.91. №1. С. 22-24.

106. Смирнов В.В., Утев М.Д., Морозкина А.И. Артериальная гипертензия у детей и подростков с эндокринной патологией// Лечащий врач. 2014. № 6. С. 18-20.

107. Солнцева А.В. Сукало А.В. Ожирение у детей. Вопросы этиологии и патогенеза// Медицинские новости. Минск, 2008. № 3. С. 7-13.

108. Солнцева А.В. Генетические и клинико-метаболические аспекты детского ожирения: ранняя диагностика, профилактика и лечение: автореф. на соиск. ученой степ. докт. мед. наук: Минск, 2014. 42с.

109. Солнцева А.В., Вишневская М.Г. Детское ожирение и синдром гиповентиляции // Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2013. Т.92. № 5. С. 121-126.

110. Сравнительная характеристика метаболических показателей у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением/ Е.В.Павловская, Т.В.Строкова, А.Г.Сурков, А.Р.Богданов// Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2013. Т.92. № 5. С. 44-49.

111. Состояние элементного гомеостаза у детей и подростков с эссенциальной артериальной гипертензией/ Т.П.Макарова, З.Р.Хабибрахманова, Д.И.Садыкова, Ю.М.Чиликина// Казанский медицинский журнал. 2012. Т.93. №2. С. 184-190.

112. Строгий В.В. Хомичук Т.В., Князькина О.В. Питание детей при ожирении// Российский педиатрический журнал. 2006. № 1. С .32-36.

113. Строгий В.В., Абросимова Н.Н., Корень И.А. Особенности суточного профиля артериального давления у детей и подростков с различными формами ожирения// Медицинский журнал. 2012. Т.39. № 1. С. 125-129.

114. Украинцев С.Е., Нетребенко О.К., Дубровская М.И. Профилактическая медицина: питание младенца и программирование// Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2016. Т.95. № 2. С. 124–132.

115. Украинцев С.Е., Тан В. Белок в питании детей старшего возраста и его возможная роль в профилактике ожирения: гипотеза «белкового рычага» //Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2013. Т.92. № 6. С. 77-83.

116. 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. Т.92. № 5. С. 40-44.

117. Факторы, способствующие формированию ожирения у детей и подростков/ О.И.Красноперова [и др.]// Ожирение и метаболизм. 2013. № 1. С.18-21.

118. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков/ В кн.:

Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями/ Под ред. И.И.Дедова, В.А.Петерковой. М.: Практика, 2014. 442с.

119. Ферментный статус лейкоцитов крови у детей и подростков с метаболическим синдромом/ Е.В.Неудахин, И.Г.Моренко, Е.Н.Гурьева, С.В.Иванова// Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2013. Т.92. № 5. С. 49-52.

120. Характеристика суточного профиля артериального давления у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением/ Сундукова Е.Л. [и др.]// Мать и дитя в Кузбассе. 2012. Т.49. № 2. С. 43-49.

121. Частота метаболического синдрома и других осложнений ожирения в практике детского эндокринолога/ Отто Н.Ю., Сагитова Г.Р., Никулина Н.Ю., Ледяев М.Я.// Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2018. №3 (67). С. 93-98.

122. Шадрин С.А., Бурлуцкая А.В., Статова А.В. Опыт работы школы коррекции и профилактики ожирения у детей// Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017. Т.96. № 1. С. 194-198.

123. Щербакова М.Ю., Синицын П.А., Петрейкина Е.Е. Ожирение и нарушение обмена веществ в рамках метаболического синдрома у детей и подростков// Сборник мат-лов XI Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». Москва, 2007. С. 782-783.

124. Щербакова М.Ю., Синицын П.А. Современные взгляды на диагностику, классификацию, принципы формирования группы риска и подходы к лечению детей с метаболическим синдромом// Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2010. Т. 89. № 3. С. 123 -127.

125. Щербакова М.Ю., Порядина Г.И. Современный взгляд на проблему ожирения у детей и подростков // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2012. Т.91. № 3. С. 122-130.

126. Эффективность диетотерапии ожирения у девушек /А.В. Стародубова, Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, А.Г. Сурков// Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2014. Т.93. № 5. С. 61-66.
127. Эффективность ингибиторов АПФ и антагонистов ангиотензиновых рецепторов в лечении артериальной гипертензии у подростков с ожирением/ Л.А.Балыкова [и др.]// Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии . 2008. Т.4, №2. С. 33-35.
128. Эффективность низкодозовой комбинированной антигипертензивной терапии у подростков/ Коровина Н.А. [и др.]// Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2008. Т. 87. № 2. С. 36-39.
129. Яковлева Л.В., Мелитицкая А.В. Взаимосвязи повышенной массы тела, метаболических нарушений и повышения артериального давления у детей подросткового возраста // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2010. Том 89. № 5. С. 36-39.
130. Якунина Е.Н. Оптимизация лечения больных с артериальной гипертензией в сочетании с абдоминальным ожирением в амбулаторных условиях: автореф. на соиск. ученой степ. канд. мед. наук: Воронеж, 2007. 23 с.
131. Acute kidney injury in neonates: from urine output to new biomarkers / A.B. Liborio [et al.] // Biomed. Res. Int. – 2014. – 601568.
132. Belcher JM, Edelstein CJ, Parikh CR. Clinical applications of biomarkers for acute kidney injury. Am.J. kidney Dis. 2011; 57(6): 930-940.
133. Bigornia SJ, Mott MM, Hess DT, et al. Long-term successful weight loss improves vascular endothelial function in severely obese individuals. Obesity (Silver Spring). 2010;18 (4):754-9.
134. Binkin N, Spinelli A, Baglio G, et al. What is common becomes normal : The effect of obesity prevalence on maternal perception. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2013; 23: (5): 410-416.
135. Bouchard C. Childhood obesity: are genetic differences involved? Am. J. Clin. Nutr. 2009; 89 (Suppl.): 1494–1501.

136. Branca F, Nikogosian H, Lobstein T. The problem of obesity in WHO European region and strategy of its solution. WHO 2009; 408.
137. Burnett MS, Devaney JM, Adenika RJ. Cross-Sectional Associations of Resistin, Coronary Heart Disease, and Insulin Resistance. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006; 91(1): 64-68.
138. Campia U, Tesauro M, Cardillo C. Human obesity and endothelium-dependent responsiveness. Br. J. Pharmacol. 2012; 165 (3): 561-73.
139. Catalano PM, Presley LP, Minium J. et al. Fetus of obese mothers develop insulin resistance in utero. Diabetes Care 2009; 32: 1076-1080.
140. Charlton JR, Portilla D, Okusa MD. A basic science view of acute kidney injury biomarkers Charlton. Nephrol. Dial. Transplant. 2014; 29:1301-1311.
141. Coupe B, Amarger V, Grit I, et al. Nutritional programming affect hypothalamic organization and early response to leptin. Endocrinology 2010; 151(2): 702-713.
142. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (Ngal): a new marker of kidney disease. Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.. 2008; 241: 89-94.
143. Dietz WH. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. Pediatrics. 1998; 101: 518–525.
144. Ding W, Mak RH. Early markers of obesity-related renal injury in childhood. Pediatr. Nephrol. 2015;30:1-4.
145. Flynn JT, Kadber DC, Baker-Smith CM et.al. Clinical practice guideline for Screening and management of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics. 2017; 140 (3): 1904-1917.
146. Ford SP, Zhang L, Zhu M, et al. Maternal obesity accelerates fetal pancreatie β–cell but not α–cell development in sheep: prenatal consequences. AJP Regul Integr Comratal Physiol. 2009; 297: 3: 835-843.
147. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. Mol. Cell Endocrinol. 2010; 316: 129-39.
148. Goknar N, Oktem F, Ozgen IT, et.al. Determination of early urinary renal injury markers in obese children. Ped.Nephrol. 2015; 30(1):130-144.

149. Greenberg JH, Kakajiwala A., Chirag R. et al. Emerging biomarkers of chronic kidney diseases in children. Pediatr.nephrol. 2018;33: 925-933.
150. Greenstein AS, Khavandi K, Witners SB, et al. Local inflammation and hypoxia abolish the protective anticontractile properties of perivascular fat in obese patients. Circulation. 2009; 119 (12): 1661-70.
151. Jadresic L, Silverwood RJ, Kinra S, Nitsch D. Can childhood obesity influence later chronic kidney disease? Pediatr. Nephrol. 2019; 34: 2457-2474.
152. Jolliffe C, Janssen I. Vascular risks and management of obesity in children and adolescents. Journal of Vascular Health and Risk Management. 2006; 2 (2):171-187.
153. Jones RA, Okely AD, Caputi P. Relationships between child, parent and community characteristics and weight status among young children. Int J. Pediatr Obes. 2010; 5(3): 256-64.
154. Jones RA, Okely AD, Gregory P, Cliff DP. Relationships between weight status and child, parent and community characteristics in preschool children. Int. J. Pediatr. Obes. 2009; 4: 54–60.
155. Juonala M, Magnussen C, Berenson G, et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. The New England Journal of Medicine. 2011; 365: 1876-1885.
156. Kamath CC, Vickers KS, Ehrlich A, et al. Clinical review: behavioral interventions to prevent childhood obesity: a systematic review and metaanalyses of randomized trials J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008; 93(12): 4606-15.
157. Karpoff L, Vinet A, Schuster I, et al. Abnormal vascular reactivity at rest and exercise in obese boys. Eur. J.Clin. Invest. 2009; 39 (2): 94-102.
158. Kim F, Pham M, Maloney E, et al. Vascular inflammation, insulin resistance and reduced nitric oxide production precede the onset of peripheral insulin resistance. Arterioscler. Thromb. Vasc/r Bio. 2008; 28(11): 1982-8.

159. Körner A, Neef M, Freibe D, et al. Vaspin is related to gender, puberty and deteriorating insulin sensivity in children. International Journal of Obesity. 2011; 35: 578-586.
160. Landray MJ, Edmunds E, Li-Saw-Hee FL, et al. Abnormal low-density lipoprotein subfraction profile in patients with untreated hypertension. Q. J. Med. 2002; 95: 165-171.
161. Lee DE, Kehlenbrink S, Lee H, et al. Getting the message across: mechanisms of physiological cross talk by adipose tissue. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2009; 296: 1210-29.
162. Leiva A, Pardo F, Ramirez MA, et al. Fetoplacental vascular endothelial dysfunction as an early phenomenon in the programming of human adultdiseases in subjects born from gestational diabetes mellitus or obesity in pregnancy. Exp. Diabet. Res. 2011; 11: 349286.
163. Lichosik M, Johnson JN, Freibe D, et al. Interleikin -18 and neutrophil-gelatinase associated lipocalin in assessment of the risk of contrast-induced nephropathy in children. Cent. Eur. J. Imunol. 2015; 40(4): 447-453.
164. Lurbe E, Torro I, Aguilar F. Added Impact of Obesity and Insulin Resistance in Nocturnal Blood Pressure Elevation in Children and Adolescents//Hypertension. – 2008; 51: 635-641.
165. Luttikhuis HO, Baur L, Jansen H, et al. Interventions for treating obesity in children (Review). The Cochrane Library 2009; Issue 1.
166. McGovern L, Johnson JN, Paulo R, et al. Clinical review: treatment of pediatric obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93: 4600-4605.
167. McGovern L, Johnson JN, Paulo R, Hettinger A, et al. Clinical review: treatment of pediatric obesity: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008; 93(12): 4600-5.
168. Melnikov VJ. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal falure. J. Clin. Invest. 2011;107(9):1145-1152.

169. Merchant AT, Dehghan M, Behnke-Cook D, Anand SS. Diet, Physical activity, and adiposity in children in poor and rich neighborhoods: cross-sectional comparison. Nutr. J. 2007; 6: 1–7.
170. Mikkila V, Rasanen L, Raitakari OT, et al. Consistent dietary patterns identified from childhood to adulthood : the cardiovascular risk in Young Finns Study. Nutr J 2005; 93: 923-931.
171. Mingrone G, Manco M, Mora MEU, et al. Influence of maternal obesity on insulin sensitivity and secretion in offspring. Diabetes Care. 2008; 31: 9: 1872-1876.
172. Mount PF, Juncos LA. Obesity-related CKD: When Kidneys Get the Munchies. J Am. Soc. Nephrol. 2017; 28(12): 3429-3432.
173. Nakayama H, Nagai H, Matsumoto K. Association between osteopontin promoter variants and diastolic dysfunction in hypertensive heart in the Japanese population Hypertens Res. 2011; 34(10): 1141- 1147.
174. Nascimento TB, Baptista RD, Pereira PC, et al. Vascular alterations in high-fat diet-obese rats: role of endothelial L-arginine/NO pathway. Arq. Bras. Cardiol. 2011; 97 (1): 40-5.
175. Norata GD, Ongari M, Garlaschelli K, et al. Plasma resistin levels correlate with determinants of the metabolic syndrome. Europ. J. Endocrinol. 2006; 156: 279-284.
176. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents. JAMA. 2002; 288: 1728–1732.
177. Orsi CM, Hale DE, Lyncj JL. Pediatric obesity epidemiology. Curr. Opinion in Endocr. Diabetes&Obesity. 2011; 18: 14–20.
178. Parmaksiz G, Noyan A, Dursun H et al. Role of new biomarkers for predicting scarring in vesicoureteral reflux: NGAL, KIM-1 and L-FABB Ped. Nephrol. 2016; 31: 97-103.
179. Pischon T. Use of obesity biomarkers in cardiovascular epidemiology. Dis. Markers. 2009; 26 (5-6): 247-263.
180. Pommer W. Preventive Nephrology: The role of obesity in different stages of

chronic kidnet disease/ Kidney Dis.(Basel).2018; 4(4): 199-204.

181. Redesell S, Atkinson P, Nathan D, et al. Preventing of childhood obesity during infancy in UK primary care: a mixedmethods study of HCP's knowledge, beliefs and practice. BMC Family Practice. 2011; 12: 54–79.
182. Reilly JJ. Obesity in childhood and adolescence: evidence based clinical and public health perspectives. Postgrad. Med. J. 2006; 82 (969): 429–437.
183. Renal neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 expression in children with acute kidney injury and Henoch-Schonlein purpura nephritis / Y. Di [et al.] Exp. Ther. Med. 2014; 7: 1130-1134.
184. Shankar K, Kang P, Harrell A, et al. Maternal overweight programs insulin and adiponectin signaling in the offspring. Endocrinol 2010; 151: 6: 2577-2589.
185. Shibli R, Rubin L, Akons H, et al. Morbidity of overweight (>85th percentile) in the first 2 years of life. Pediatrics. 2008; 122: 267–272.
186. Silva Junior GB, Bentes AC, Daber EF, et al. Obesity and kidney disease. J. Bras. Nephrol. 2017; 39 (1): 65-69.
187. Singla P, Barlodoi A, Parkash AA. Metabolic effects of obesity: a review. World J. Diabet. 2010; 1: 76-88.
188. Skinner A, Steiner M, Henderson F, et al. Multiple markers of inflammation and weight status: cross-sectional analysis throughout childhood. Pediatrics. 2010; 125: e801–e809.
189. Spear BA, Barlow SE, Ervin C, Ludwig D.S. et al. Recommendations fortreatment of child and adolescent overweight and obesity. Pediatrics. 2007; 120 (4): 254-88.
190. Stamler J, Rose G, Stamler R, et al. INTERSALT study findings. Public health and medical care implications. Hypertension. 1989; 14(5): 570-577.
191. Sun SS, Grave GD, Siervogel RM, et al. Systolic Blood Pressure in Chilhood Predicts Hypertension and Metabolic Syndrome Later in Life.Pediatrics. 2007; 119 (2): 2337-246.

192. Tesauro M, Cardillo C. Obesity, blood vessels and metabolic syndrome. Acta Physiol. Scand. 2011; 203 (1): 279-86.
193. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease / M.M. Timmeren [et al.] J. Pathol. 2007; 212: 209-217.
194. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury / W.K.Han [et al.] Kidney Int. 2008; 73: 863-869.
195. Vaska V, Volkmer R. Increasing prevalence of obesity in South Australian 4-year-olds. J. Paediatr. Child. 2004; 5: 353-355.
196. Vickers MH, Gluckman PD, Coveny AH, et al. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. Endocrinol. 2005; 146(10): 4211-4216.
197. Visceral adiposity without over weight in children born small for gestational age. Clin Endocrinol Metab 2008; 9(6): 2079-2083.
198. Vogels N, Posthumus DL, Mariman EC, et al. Determinants of overweight in a cohort of Dutch children. Am. J. Clin. Nutr. 2006; 84 (4): 717–724.
199. Waanders F. et.al. Kidney injury molecule-1 in renal disease J. Pathol. 2010; 220(1): 7-16.
200. Weiss R, Dziura J, Burgert T, Tamborlane W, et al. Obesity and the Metabolic Syndrome in children and adolescents. The New England Journal of Medicine. 2004; 350 (23): 2362-2374.
201. White CL, Purpera MN, Morrison CD. Maternal obesity is necessary for programming effect of high-fat diet on offspring. AJP Regul Physiol 2009; 296: 5: 1464-1472.
202. WHO. Facts and figures on childhood obesity. 2018. http://www.who.int/end-childhood-obesity/facts/en/. A ccessed 4th February.
203. Wilfley DE, Stein RI, Saelens BE, Mockus DS, et al. . Efficacy of maintenance treatment approaches for childhood overweight: a randomized controlled trial JAMA. 2007; 298 (14): 1661-73.

204. Wilfley DE, Tibbs TL, Van Buren DJ, et al. Lifestyle interventions in the treatment of childhood overweight: a meta-analytic review of randomized controlled trials. Helath Psychol. 2007; 26: 521-532.

205. Wilson A.C., Flynn J.T. Blood pressure in children with chronic kidney disease: lessons learned from the Chronic kidney disease in children cohort study. Pediatr. Nephrol. 2020; 35: 1203-1209.

206. Wilson PW, et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experiens . Arch. Intern. Med. 2002; 162: 1867-1872.

207. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 2792-2800.

208. Woo KS, Chook P, Yu CW, et al. Effects of diet and exercise on obese-related vascular dysfunction in children. Circulation. 2004; 109 (16): 1981-6.

209. Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, et al. Overweight in children in associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2004; 28 (7): 852-7.

210. Yamamoto E, Nakamura T, Kataoka K, et al. Nifedipine prevents vascular endothelial dysfunction in a mouse model of obesity and type 2 diabetes, by improving eNOS dysfunction and dephosphorylation. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2010; 403 (3-4): 258-63.

211. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, et al. The metabolic Syndrome in children and adolescents. Lancet. 2007; 369: 2059-2061.