

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
«Федеральный исследовательский центр питания,  
биотехнологии и безопасности пищи»**

*На правах рукописи*

Павловская Елена Вячеславовна

**КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ ОЖИРЕНИИ У ДЕТЕЙ:  
КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ОЦЕНКА  
ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИЕТОТЕРАПИИ**

Специальность 14.01.08– Педиатрия

**Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук**

**Научный консультант:**

Доктор медицинских наук, профессор РАН  
Строкова Татьяна Викторовна

Москва – 2020 г.

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

Введение	4
Глава 1. Обзор литературы	17
1.1. Современное состояние проблемы ожирения у детей	17
1.2. Коморбидная патология при ожирении у детей	22
1.2.1. Неалкогольная жировая болезнь печени	22
1.2.2. Артериальная гипертензия	25
1.2.3. Метаболический синдром	27
1.3. Обмен энергии и макронутриентов при ожирении	30
1.4. Современные методы лечения ожирения у детей	34
Глава 2. Материалы и методы исследования	37
2.1. Формирование групп исследования	38
2.2. Методы обследования	42
2.2.1. Методы клинического обследования	42
2.2.2. Оценка нутритивного статуса	45
2.3. Лечение ожирения	47
2.4. Статистическая обработка данных	49
Глава 3. Клинико-лабораторная характеристика коморбидной патологии при ожирении у детей	51
3.1. Структура коморбидной патологии при ожирении у детей	51
3.2. Клиническая характеристика обследованных детей	59
3.2.1. Анамнез жизни детей с ожирением	59
3.2.2. Анамнез заболевания	66
3.2.3. Антропометрическая характеристика обследованных детей	67
3.2.4. Результаты клинического осмотра обследованных детей	71
3.3. Состояние липидного обмена при ожирении у детей	76
3.4. Состояние углеводного обмена при ожирении у детей	83
3.5. Метаболизм мочевой кислоты при ожирении у детей	92
3.6. Уровень аминотрансфераз сыворотки крови при ожирении у детей	94

3.7. Корреляционный анализ клинико-лабораторных показателей	98
Глава 4. Характеристика нутритивного статуса при ожирении у детей	102
4.1. Характеристика состава тела при ожирении у детей	102
4.1.1. Корреляционный анализ показателей состава тела	120
4.2. Характеристика основного обмена при ожирении у детей	127
4.2.1. Корреляционный анализ показателей основного обмена	140
4.3. Оценка фактического питания при ожирении у детей	147
4.4. Обеспеченность витаминами при ожирении у детей	153
Глава 5. Оценка эффективности лечения ожирения у детей	158
5.1. Оценка эффективности стационарного лечения ожирения у детей	159
5.2. Сравнительная эффективность стационарного лечения детей с ожирением в зависимости от длительности госпитализации	165
5.3. Сравнительная эффективность стационарного лечения детей с ожирением в зависимости от их возраста	172
5.4. Динамика клинико-метаболических показателей и нутритивного статуса у детей с ожирением при наблюдении в катамнезе	176
Глава 6. Алгоритм диагностики и лечения коморбидной патологии при ожирении у детей	196
Глава 7. Обсуждение результатов исследования	202
Выводы	239
Практические рекомендации	240
Список сокращений	241
Список литературы	243
Приложение 1. Примеры меню низкокалорийной диеты для детей	284

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

По данным Всемирной организации здравоохранения, более 1,9 млрд. взрослых в мире имеют избыточную массу тела, из них 650 млн страдают ожирением, которое считается метаболическим фундаментом большинства хронических неинфекционных заболеваний и выявляется у 13% взрослого населения (ВОЗ, 2018). У детей распространенность избыточной массы тела и ожирения увеличилась с 4% в 1975 г. до 18% в 2016 г. (ВОЗ, 2018). В Российской Федерации избыточная масса тела диагностируется у 19,9%, ожирение – у 5,7% детей (Тутельян В.А. и соавт., 2014). Значимость этой патологии в современной педиатрии определяется эпидемическим ростом, отсутствием эффективных методов лечения и высокой частотой развития коморбидной патологии (Bell LM, 2011, Sharma V, 2019).

Коморбидность в настоящее время трактуется как сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, которые этиопатогенетически взаимосвязаны между собой (Оганов Р.Г., 2017). С распространением ожирения в детской популяции возрастает частота формирования неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), метаболического синдрома (МС) и артериальной гипертензии (АГ), что изменяет структуру детской заболеваемости, приближая ее к структуре заболеваемости лиц старшего возраста (Fitch A., 2013, Weihe P, 2019, Fornari E, 2019). В практическом здравоохранении у значительного числа детей с ожирением коморбидные заболевания не диагностируются, что негативно влияет на течение и прогноз заболевания.

НАЖБП является самым распространенным неинфекционным заболеванием печени в мире (Lucas C., 2018), частота в детской популяции составляет 2-8% (Alterio A., 2014, Anderson EL, 2015), а при наличии избыточной массы тела и ожирения –40-80% (Temple JL, 2016, Shah J, 2018).

В последние годы обсуждается предложение о возможности включения НАЖБП в число критериев МС, однако к настоящему времени этот вопрос остается открытым (Weihe P, 2019, D'Adamo E, 2019).

НАЖБП может прогрессировать от простого стеатоза печени (жирового гепатоза) до развития неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), фиброза и цирроза печени. Несмотря на высокую распространенность НАЖБП и НАСГ в детской популяции, до настоящего времени отсутствует консенсус в отношении критериев диагностики этой патологии в детском возрасте (Temple JL, 2016, D'Adamo E, 2019). «Золотым стандартом» диагностики НАЖБП является морфологическое исследование биоптата печени (Shah J, 2018), однако ограниченные диагностические возможности амбулаторного звена педиатрической помощи, отсутствие четких показаний к проведению биопсии печени у детей с ожирением и инвазивность данного метода не позволяют считать его обязательным для всех детей с ожирением.

У большинства детей НАЖБП развивается на фоне ожирения, тем не менее, этот диагноз считается «диагнозом исключения», поскольку причиной стеатоза печени может быть множество факторов, в том числе наследственные болезни обмена веществ, системные заболевания, пищевые и лекарственные факторы (Lavine JE, 2004, Shah J, 2018).

Развитие МС при ожирении обусловлено множеством факторов, включая образ жизни, перинатальное программирование, генетические и эпигенетические механизмы. Высокая вариабельность частоты МС по данным различных исследований (20-60%) связана с отсутствием единого определения и критериев диагностики данной патологии в международной клинической практике (Weihe P, 2019).

Артериальная гипертензия диагностируется у 30-40% детей с ожирением и ассоциирована с нарушениями жирового и углеводного обмена (Lurbe E, 2009, Бокова Т.А., 2013). При АГ у детей с ожирением обнаружены атеросклеротические изменения и ремоделирование сосудистой стенки с повышением периферического сопротивления (Новиков С.Ю., 2019). Патогенез АГ при ожирении в детском и

подростковом возрасте изучен недостаточно, продолжают обнаруживаться новые генетические и эпигенетические факторы, определяющие ее течение (Kelly RK, 2015).

У взрослых пациентов с ожирением широко применяются медикаментозные и хирургические методы лечения, обладающие доказанной эффективностью. В России у детей с ожирением бариатрическая хирургия запрещена, разрешено использование только ингибитора панкреатической липазы орлистата, применение которого недостаточно эффективно и сопровождается множественными побочными эффектами (Sun AP, 2014, Styne BM, 2017).

Единственным общепринятым методом лечения ожирения у детей остается изменение образа жизни, включающее коррекцию рациона питания и повышение уровня физической активности (И.И. Дедов, В.А. Петеркова, 2014). Изучается эффективность программ лечения у детей с избыточной массой тела и ожирением на основании различных диетологических вмешательств, поведенческой терапии, курсов аэробных и силовых тренировок (Verduci E, 2015, Colquitt JL, 2016, Rifas-Shiman SL, 2016, Hampl S, 2016, Pugh CJ, 2016). Несмотря на большое количество международных исследований, оценка эффективности диетотерапии ожирения в настоящее время не представляет однозначных результатов в связи с отсутствием единых методических подходов.

Для длительного лечения ожирения у детей зарубежные авторы рекомендуют использовать нормокалорийный рацион питания (Styne BM, 2017), однако в России этот метод не нашел широкого применения. В отечественных рекомендациях по лечению ожирения предлагается длительно использовать низкокалорийную диету до нормализации массы тела ребенка (И.И. Дедов, В.А. Петеркова, 2014). Однако на практике эта рекомендация не может считаться оптимальной, поскольку соблюдение строгой рестриктивной диеты сопровождается снижением мотивации и приверженности к лечению у пациентов и членов их семей. Наиболее безопасным и эффективным методом в лечении ожирения считается использование индивидуального рациона на основании нутритивного статуса конкретного пациента. Энергетическая ценность и количество белков, жиров, углеводов

устанавливается в зависимости от индивидуальных показателей метаболограммы (Каганов Б.С., Шарафетдинов Х.Х., 2014).

Оптимизация диетотерапии ожирения у детей с коморбидными заболеваниями позволит повысить эффективность лечения и улучшить клинический прогноз.

### **Степень разработанности проблемы**

Коморбидная патология при ожирении у детей является предметом множества зарубежных исследований в последние 20 лет (Zimmet P, 2007, Nathan BM, 2008, Giorgio V, 2013, Alterio A., 2014). В российской педиатрической практике этому вопросу посвящены единичные исследования (Щербакова М.Ю., 2010, Дубровская М.И., 2010, Бокова Т.А., 2014).

Наиболее широко освещены патогенез, морфология, клинико-лабораторные особенности и возможности медикаментозной терапии поражения печени у детей с ожирением (Schwimmer JB, 2006, Nobili V, 2006, Lavine JE, 2004, и др.). Показано, что растущая распространенность НАЖБП у детей ассоциирована с повышением риска метаболических и кардиоваскулярных осложнений. Однако патогенетические механизмы взаимосвязи НАЖБП и МС остаются не вполне ясными. Хотя абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность лежат в основе патологического процесса при обоих заболеваниях, ключевыми факторами развития НАЖБП и МС у детей с ожирением считаются генетическая предрасположенность и триггеры окружающей среды. Ассоциация НАЖБП с МС и возможности короткого курса фармакотерапии ожирения у детей в стационаре показаны в работах Т.А. Боковой (2014). В то же время, значимой эффективности фармакотерапии НАЖБП у детей не обнаружено (Vajro P, 2000, Nadeau KJ, 2008).

При изучении МС у детей особое внимание уделяется диагностическим критериям и подходам к лечению. В настоящее время отсутствует единая позиция в отношении диагностических критериев МС у детей: на практике используются критерии Международной федерации диабета (Zimmet P, 2007), при этом в качестве возможных дополнительных критериев, подчеркивающих высокий

кардиометаболический риск, рассматриваются НАЖБП и гиперурикемия (Weihe P, 2019). Изучена частота МС в отдельных группах детей с ожирением, сочетание МС с патологией ЖКТ, факторы риска развития МС при ожирении и влияние МС на качество жизни (Бокова Т.А., 2014).

Проблема АГ у детей с ожирением, особенности липидного и углеводного обмена, связь с кардиоваскулярной патологией взрослых, подходы к медикаментозной терапии широко изучается российскими и зарубежными авторами (Розанов В.Б., 2007, Кисляк О.А., 2007, Леонтьева И.В., 2010, Александров А.А., 2009, Kelly RK, 2015). Доказана эффективность диетотерапии со снижением доли натрия при АГ (Ларионова З.Г., 2012).

Наиболее часто оценка эффективности терапии ожирения у детей проводится на основании изменения антропометрических показателей (McGovern L, 2008, Rifas-Shiman SL, 2016), в то же время показатели углеводного и липидного обмена, динамика состава тела, течение коморбидной патологии мало изучены (Browning MG, 2015, Henderson M, 2016).

В современной диетологии фундаментом диетотерапии ожирения считается индивидуальный подход с применением нормокалорийного рациона питания на основании персональной метаболограммы (Каганов Б.С., Шарафетдинов Х.Х., 2014). Установлено, что у части детей с ожирением отмечается снижение уровня энерготрат покоя (Astrup A, 1999, Окорочков П.Л., 2019), в единичных исследованиях на малых группах детей показано снижение скорости окисления жиров (Hopkins M, 2016, Carneiro IP, 2016). В отечественной педиатрии характер метаболизма макронутриентов при ожирении у детей не изучен.

Отдаленная эффективность программ по снижению массы тела недостаточно изучена как у детей, так и у взрослых. Показано, что повторный набор массы тела через 1 год происходит у 1/3 лиц, соблюдавших диету, а через 5 лет – почти у всех пациентов. При этом около 1/3 пациентов набирают бóльшую массу тела, чем потеряли во время соблюдения диеты (Dulloo AG, 2015).

В РФ изучению эффективности лечения ожирения у детей посвящены работы Сорвачевой Т.Н. (2007), Аверьянова А.П. (2009), Порядиной Г.И. (2012),



Бердышевой О.И. (2012), Шадрина С.А. (2017) и др., в которых показан клинический эффект амбулаторных программ терапии. Обучение в «школах управления весом» приводит к снижению массы тела у 49-82% детей в течение 6 месяцев (Аверьянов А.П., 2009, Шадрин С.А., 2017), в небольших группах выявлена тенденция к нормализации углеводного и липидного обмена (Порядина Г.И., 2012, Бердышева О.И., 2012). Эффективность программ лечения в сроки, превышающие 6 месяцев, а также динамика нутритивного статуса на фоне диетотерапии не изучены.

Таким образом, в настоящее время вопросы возрастных и половых особенностей коморбидной патологии, течение НАЖБП, АГ и МС у детей с ожирением, характер обмена энергии и нутриентов при ожирении у детей, динамика нутритивного статуса на фоне диетотерапии, в том числе при катамнестическом наблюдении мало изучены. Все вышеперечисленное определило актуальность нашего исследования.

### **Цель исследования**

Оптимизация диетотерапии с целью совершенствования лечебно-диагностических подходов при ожирении у детей с учетом клинικο-метаболических особенностей коморбидной патологии.

### **Задачи исследования**

1. Определить частоту и структуру коморбидной патологии при ожирении у детей.
2. Изучить особенности течения коморбидной патологии при ожирении у детей в зависимости от степени ожирения, возраста и пола.
3. Установить частоту нарушений липидного и углеводного обмена при ожирении у детей в зависимости от коморбидной патологии.
4. Выявить особенности нутритивного статуса при ожирении у детей в зависимости от коморбидной патологии.
5. Оценить эффективность диетотерапии ожирения у детей в условиях специализированного отделения стационара.

6. Оценить эффективность диетотерапии ожирения у детей на амбулаторном этапе при катамнестическом наблюдении.
7. Разработать алгоритм диагностики и лечения коморбидной патологии при ожирении у детей.

### **Научная новизна**

Проведенное комплексное исследование показало, что у детей с ожирением коморбидная патология выявлялась в 68,7% наблюдений. В структуре коморбидной патологии при ожирении у детей преобладала НАЖБП (58,1%), реже встречались АГ (36,1%) и МС (27,3%).

У всех обследованных детей с ожирением дислипидемия диагностировалась в 55,1% наблюдений. У детей с НАЖБП частота дислипидемии составляла 58,5%, а у детей с МС достигала 96,8%. Частота дислипидемии повышалась по мере увеличения степени ожирения и возраста детей, чаще всего проявлялась снижением концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП).

Нарушения углеводного обмена обнаруживались у подавляющего большинства (83,4%) детей с ожирением: у детей с НАЖБП – в 89,8%, у детей с АГ – в 86,2%, у детей с МС – в 96% случаев. Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность выявлялись у большинства детей с ожирением (79,5% и 76,2% соответственно), нарушение толерантности к глюкозе (18,3%) и гипергликемия натощак (5,2%) встречались реже и были более характерны для подростков.

Впервые было показано, что параметры метаболограммы у значительной доли детей с ожирением характеризуются снижением скорости окисления углеводов (72,3%) и повышением скорости окисления жиров (53,3%), у 34,2% пациентов наблюдается снижение энерготрат покоя.

На основании проведенного исследования впервые было доказано, что наибольший эффект при лечении ожирения у детей в стационаре, проявлявшийся в снижении жировой массы тела без значительной редукции безжировых

компонентов, улучшении показателей углеводного и липидного обмена, достигался при длительности пребывания более 15 койко-дней.

Впервые было обнаружено, что при длительном лечении ожирения у детей целевым показателем эффективности являлась стабилизация SDS ИМТ, которая сопровождалась положительной динамикой состава тела, липидного и углеводного обмена.

Впервые было установлено, что коморбидная патология у детей с ожирением при длительной диетотерапии являлась обратимым процессом на фоне снижения или стабилизации SDS ИМТ.

### **Практическая и теоретическая значимость**

Доказано, что НАЖБП является наиболее частой коморбидной патологией у детей с ожирением и имеет бессимптомное течение. Частота выявления НАЖБП при ожирении составила 58,1%, а при МС – 83% наблюдений. Обоснована целесообразность включения НАЖБП в число критериев МС у детей.

НАЖБП, АГ и МС у детей с ожирением сопровождаются однотипными клинико-биохимическими проявлениями, наиболее часто встречаются у подростков, пациентов мужского пола и с ожирением высокой степени.

Разработан алгоритм обследования и лечения детей с ожирением с учетом основной коморбидной патологии.

Показано, что всем детям с ожирением для ранней диагностики НАЖБП необходимо проведение УЗИ органов брюшной полости, определение уровня аминотрансфераз сыворотки крови, а также показателей углеводного и липидного обмена, оценка АД с целью ранней диагностики МС.

Установлено, что детям с ожирением целесообразно проведение оценки основного обмена с целью разработки индивидуальных диетологических рекомендаций.

Обоснована длительность первичного стационарного курса лечения ожирения более 15 койко-дней для оптимальной динамики нутритивного и метаболического статуса.

На амбулаторном этапе доказана эффективность диетотерапии на основании нормокалорийного рациона питания. Определены критерии эффективности терапии ожирения у детей при длительном динамическом наблюдении.

### **Методология и методы исследования**

Проведено ретро- и проспективное нерандомизированное исследование коморбидной патологии и эффективности диетотерапии у 641 ребенка с избыточной массой тела и ожирением. Программа исследования одобрена этическим комитетом ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Исследование проведено с соблюдением этических норм в соответствии с Хельсинской декларацией. Родители/опекуны детей, включенных в исследование, а также дети, достигшие 14-летнего возраста, предоставили письменные информированные согласия. Для изучения клинко-метаболических особенностей коморбидной патологии и эффективности диетотерапии применялся комплекс клинко-anamнестических, антропометрических, лабораторно-инструментальных и статистических методов исследования.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Среди коморбидной патологии при ожирении у детей НАЖБП имеет наиболее высокую частоту и бессимптомное течение.
2. Основная коморбидная патология (НАЖБП, МС и АГ) чаще встречается при ожирении высокой степени, среди подростков и у пациентов мужского пола.
3. Единый патогенез и клинко-метаболические проявления позволяют расценивать НАЖБП как один из основных критериев МС у детей.
4. Высокая частота и бессимптомное течение коморбидной патологии у детей с ожирением, а также ее обратимость при соблюдении диетических рекомендаций определяют важность ранней диагностики и индивидуальной диетотерапии.
5. Основным диагностическим тестом для разработки индивидуального рациона питания является исследование основного обмена. Метаболограмма у

значительной части детей с ожирением характеризуется снижением скорости окисления углеводов и повышением скорости окисления жиров, в связи с чем в диетотерапии более целесообразна первоочередная модификация углеводного компонента.

6. Наибольшей эффективностью обладает курс диетотерапии ожирения в стационаре длительностью более 15 койко-дней, при котором происходит максимальная редукция жировой массы тела при сохранении безжировых компонентов и снижение частоты биохимических нарушений.
7. Стабилизация SDS ИМТ может служить целевым показателем отдаленной эффективности диетотерапии ожирения у детей в связи с оптимальной динамикой состава тела и биохимических показателей, снижением частоты выявления коморбидной патологии.
8. Разработан алгоритм диагностики и лечения коморбидной патологии при ожирении у детей.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование соответствует формуле специальности 14.01.08 – Педиатрия. Медицинские науки – и областям исследования п. №1 «рост, физическое, половое и нервно-психическое развитие, состояние функциональных систем ребенка», п. №4 «обмен веществ у детей; микронутриентная недостаточность», п. №6 «внутренние болезни у детей».

### **Личный вклад**

Автор является ответственным исполнителем научно-исследовательских тем, в рамках которых выполнено настоящее исследование. Автор лично определил цель и задачи исследования, методические подходы к их выполнению, разработал план исследований, провел сбор первичных материалов; выполнил биоимпедансометрию и оценку основного обмена методом непрямой респираторной калориметрии. Автором лично проведено формирование баз данных, статистическая обработка материалов исследования, анализ полученных

результатов, подготовка и публикация статей по теме диссертации, написана и оформлена рукопись.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности результатов подтверждается представленными исходными данными, достаточным числом наблюдений, использованием общепринятых методов исследования, а также современными методами статистической обработки полученного материала.

Результаты работы были доложены на конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2008, 2011, 2013), Всероссийском конгрессе диетологов и нутрициологов «Питание и здоровье» (Москва, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013), International Falk Liver Conference (Hannover, 2009), The 3rd International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome (Nice, 2009), 19th ECOG Workshop “Moving Towards Health” (Dublin, 2009), Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2012), XV Всероссийском конгрессе диетологов и нутрициологов с международным участием «Здоровое питание: от фундаментальных исследований к инновационным технологиям» (Москва, 2014), Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017), Всероссийском конгрессе «Детская кардиология» (Москва, 2015), 97 Международной осенней сессии Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА (Москва, 2016), Российской научно-практической конференции «Детское здоровье и питание» (Казань, 2016, 2017, 2018, 2019), Московском международном конгрессе по бариатрической хирургии (Москва, 2016), XVI Всероссийском конгрессе с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты нутрициологии и диетологии. Качество пищи» (Москва, 2016), V Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2016), 24th European Congress on Obesity (Lisbon, 2017), International Congress on Fatty Liver (Sevilia, 2017), X Юбилейном конгрессе «Профилактическая кардиология 2017» (Москва, 2017). Международном конгрессе кардиологов (ESC

Congress, Barcelona 2017), Московском городском съезде педиатров (Москва, 2017, 2018, 2019), XVII Всероссийском конгрессе с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты нутрициологии и диетологии. Лечебное, профилактическое и спортивное питание» (Москва, 2018), IX Российском конгрессе «Метаболический синдром: междисциплинарные аспекты проблемы» (Санкт-Петербург, 2019).

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в работу отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», кардиологического отделения ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения г. Москвы, диагностического отделения ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», в разработку проведения поискового научного исследования №0529-2014-0030 «Клинические рекомендации «Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита у детей»» в рамках государственного задания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», в учебный процесс на кафедре гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и кафедре диетологии и нутрициологии ФГБОУ ВПО РМАНПО Минздрава России.

### **Публикации**

По материалам исследования опубликовано 112 научных работ, в том числе 36 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК для опубликования основных научных результатов диссертаций, 10 статей в других рецензируемых журналах, 1 монография, 3 главы в монографиях.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 286 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 3 главы результатов собственных исследований, алгоритм, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, приложения. Список литературы содержит 371 источник, из них 95 отечественных и 276 зарубежных. Работа иллюстрирована 70 таблицами, 56 рисунками, содержит 1 приложение.



## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Современное состояние проблемы ожирения у детей

Ожирение – это хроническое заболевание обмена веществ, которое проявляется избыточным развитием жировой ткани, прогрессирует при естественном течении и характеризуется высокой вероятностью рецидива после окончания курса терапии [82]. Ожирение считается одним из основных алиментарно-зависимых заболеваний и «болезнью цивилизации» из-за обезогенных (англ. *obesity* – ожирение) условий современной жизни, включающих широкую доступность продуктов с высоким содержанием жиров и углеводов, а также снижение уровня физической активности [31, 52, 68, 287].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 1,9 млрд взрослых в мире имеют избыточную массу тела (ИзбМТ), из них 650 млн страдают ожирением, которое считается метаболическим фундаментом большинства хронических неинфекционных заболеваний и выявляется у 13% взрослого населения [27]. По данным статистики, ИзбМТ диагностирована более чем у 50% взрослого населения Российской Федерации, ожирение – у 30% [122]. Практически во всех странах мира отмечается рост числа детей и подростков, страдающих ожирением [44]. У детей распространенность избыточной массы тела и ожирения увеличилась с 4% в 1975 г. до 18% в 2016 г. [27]. В Европейском регионе около 20% детей имеют ИзбМТ и треть из них страдает ожирением [196]. В Российской Федерации также отмечается увеличение числа детей и подростков с ИзбМТ и ожирением. По данным исследования, проведенного НИИ питания РАМН в 2010-2011 гг. с включением 9500 детей в возрасте 1,5-18 лет, проживающих в Астрахани, Екатеринбурге, Красноярске, Самаре, Санкт-Петербурге и Москве, выявлено, что около 20% детей имеют ИзбМТ, а более 5% страдают ожирением различной степени. Средние значения распространенности ожирения у дошкольников и школьников г. Москвы составляли 9,6% у мальчиков и 7,9% у девочек. У мальчиков они максимальные в 5–9 лет (12–15%), а у девочек в 5 и в 10 лет (17 и 12,5%

соответственно) [36, 90]. По данным измерений в 484 центрах здоровья в РФ за 2010-2012 гг., проведенных у 415201 детей и подростков 5-17 лет, частота встречаемости ожирения составила 6,8% для лиц мужского и 5,3% женского пола, а избыточной массы тела – 21,9% и 19,3% соответственно [80]. Пик увеличения МТ приходится на 3, 7, 10, 12 лет. Периоды критического набора МТ у девочек – 9, 10 и 12 лет, у мальчиков – 7, 13 лет [21, 36].

По данным А.В. Стародубовой (2015), увеличение общей и первичной заболеваемости ожирением в разных возрастных группах в РФ в период с 1992 по 2012 гг. наиболее выражено в группе подростков. В период с 1992 по 2012 гг. общая заболеваемость ожирением детей увеличилась на 190%, подростков – на 283%, взрослых – на 324%. Скачкообразный рост общей заболеваемости детей произошел в 2002 г., подростков – в 2002 и 2006 гг., взрослого населения – в 2006 г. [84].

До 30-50% детей, страдающих ожирением, сохраняют симптомы этого заболевания в юношеском возрасте и последующих возрастных периодах [24, 214, 285, 343]. По данным Богалузского исследования, у 77% пациентов, имевших ожирение в молодом возрасте, при обследовании через 17 лет ожирение сохранялось [172]. В проспективном исследовании было показано, что у девочек с индексом массы тела (ИМТ) в дошкольном возрасте, соответствующим 91-95 перцентиллям, к 33 годам ожирение наблюдалось в 33% случаев, с ИМТ равным 95-98 перцентиллям - в 44%, а среди девочек, имевших ИМТ в детстве выше 98 перцентилля, к 33 годам ожирение сохранялось у 60% [279]. Считается, что ожирение, дебютировавшее в детском или подростковом возрасте и сохранившееся во взрослом возрасте, чаще сопровождается возникновением коморбидной патологии, чем ожирение, возникшее у взрослого человека [338].

Известно, что ожирение, как у взрослых, так и у детей, является фактором риска множества заболеваний и патологических состояний со стороны большинства органов и систем организма. В качестве заболеваний, ассоциированных с ожирением, рассматриваются сахарный диабет (СД) 2 типа, артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз, патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (НАЖБП, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), гастроэзофагеальная

рефлюксная болезнь (ГЭРБ)), ортопедическая патология, репродуктивные нарушения, психические расстройства. Проблема ожирения находится на стыке различных областей медицины – педиатрии, терапии, кардиологии, эндокринологии, гастроэнтерологии, гинекологии, андрологии, неврологии, генетики и др. [86]. Растет частота морбидного ожирения у детей; отдельные коморбидные ожирению заболевания могут быть диагностированы уже в дошкольном младшем школьном возрасте.

Кроме того, ИзбМТ и ожирение в детском возрасте связаны со значительным ухудшением качества жизни [30, 43, 45, 344], высоким риском депрессии, социальной стигматизации, буллинга со стороны сверстников [241].

Значимость ожирения в современной педиатрии определяется эпидемическим ростом, отсутствием эффективных методов лечения и высокой частотой развития коморбидной патологии [114, 314]. Ожирение принято считать одной из ключевых проблем здравоохранения XXI века [62, 52]. Несмотря на несомненную актуальность проблемы ожирения у детей, сохраняется низкая информированность и настороженность населения по данному вопросу. Повышение МТ у ребенка в широких слоях населения не считается поводом для беспокойства, поэтому основное количество больных (до 70%) попадают под наблюдение лишь спустя 5-10 лет от начала появления избыточной жировой массы (ЖМ) [32]. При этом чаще всего поводом для обращения к врачу служит не избыток МТ как таковой, а появление у ребенка жалоб (головная боль, головокружение, жажда, боли в животе, боли в ногах, изменения кожи (стрии, акантоз), нарушения полового развития), которые свидетельствуют о формировании коморбидной патологии [13].

Диагностика ожирения является клинической и основана на комплексе антропометрических показателей. В терапевтической практике для выявления ожирения используется ИМТ (индекс Кетле) - это отношение МТ (в килограммах) к квадрату роста (в метрах). Избыточная МТ у взрослых диагностируется при значениях ИМТ от 25 до 30 кг/м<sup>2</sup>, а ожирение – при ИМТ, равном 30 кг/м<sup>2</sup> и более. ИМТ имеет высокую корреляцию с общим количеством жира в организме [58].

Диагностика ожирения в детском возрасте имеет свои особенности. Так же, как у взрослых, для оценки МТ у детей используется ИМТ, однако его необходимо сопоставлять с возрастом и полом конкретного пациента. Критерии избыточной МТ и ожирения у детей определяются по данным перцентильных таблиц или стандартных отклонений ИМТ (SDS — standard deviation score, также используется понятие Z-score). Согласно рекомендациям ВОЗ, у детей в возрасте от 5 до 19 лет ожирение диагностируют при значении SDS ИМТ  $\geq +2,0$  SDS ИМТ, а ИзбМТ – от +1,0 до +2,0 SDS ИМТ, у детей в возрасте до 5 лет ожирению соответствуют показатели  $\geq +3,0$  SDS ИМТ, ИзбМТ – от +2,0 до +3,0 SDS ИМТ [91]. В России, согласно Федеральным клиническим рекомендациям, ожирение у детей любого возраста диагностируют при SDS ИМТ  $\geq +2,0$ , ИзбМТ – при SDS ИМТ от +1,00 до +1,99 [91].

На сайте ВОЗ представлены нормативные значения роста и МТ для детей в виде таблиц и кривых, отдельно для возрастной группы от 0 до 5 лет (<http://who.int/childgrowth/standards/ru/>), и от 5 до 19 лет ([http://who.int/growthref/who2007\\_bmi\\_for\\_age/en/index.html](http://who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html)). Для оценки роста и развития ребенка, в том числе для диагностики ИзбМТ и ожирения, может использоваться программное средство ВОЗ Anthro для персональных компьютеров (<http://who.int/childgrowth/software/en/>, для детей 0-5 лет) и AnthroPlus, (<http://www.who.int/growthref/tools/en/>, для детей 5-19 лет). Данные программы позволяют рассчитывать индивидуальные показатели МТ, роста, ИМТ и оценивать их в соответствии с действующими нормативами ВОЗ по перцентильной шкале и SDS [65].

В ряде стран мира, в первую очередь, в США, используются критерии диагностики ожирения, рекомендованные Центром контроля и профилактики заболеваний (CDC) в 2000 г. [230]. Согласно этим критериям, ИМТ в пределах 85-94 перцентиля оценивается как ИзбМТ, в пределах 95 перцентиля и более – как ожирение.

Оценка МТ с помощью ИМТ обладает высокой надежностью и коррелирует с параметрами оценки ожирения у взрослых [79]. Однако диагностика ожирения

при повышенных значениях ИМТ может быть ошибочной у атлетически сложенных подростков, если проводится без оценки состава тела.

Помимо измерения роста и МТ антропометрические измерения должны включать определение окружности талии (ОТ). Данный показатель коррелирует с количеством висцеральной жировой ткани, которая секретирует значительное количество адипокинов – гормонов и биологически активных пептидов, принимающих непосредственное участие в патогенезе осложнений ожирения у детей и взрослых [65, 78]. Высокие значения ОТ свидетельствуют о наличии абдоминального ожирения и служат дополнительными маркерами инсулинорезистентности (ИР) и риска сердечно-сосудистых заболеваний. У детей и подростков абдоминальное ожирение может быть диагностировано при значениях ОТ >90 перцентилля [369]. У подростков старше 16 лет применяются критерии, аналогичные взрослым: у девушек-подростков 16 лет и старше абдоминальное ожирение диагностируется при ОТ >80 см, а у юношей-подростков при ОТ >94 см.

Другие антропометрические параметры, в том числе измерение окружности бедер (ОБ) с расчетом индекса ОТ/ОБ, толщины кожно-жировой складки в области трицепса, передней брюшной стенки, подлопаточной области и т.д. у детей с ожирением используются, главным образом, для оценки нутритивного статуса в динамике.

Антропометрические показатели не всегда отражают истинное количество ЖМ в организме. Для объективной оценки нутритивного статуса необходимо исследование состава тела. Наиболее доступным и информативным методом оценки состава тела является биоимпедансный анализ, основанный на оценке биоэлектрического сопротивления тканей организма [33, 71]. Проведение биоимпедансного анализа позволяет измерить количество жировой и безжировой (тощей) массы тела (ТМ), общей воды организма (ОВО), массы скелетной мускулатуры (МСМ). ТМ обозначает количество массы тела за исключением жира. Компонентами ТМ являются ОВО, мышечная масса, масса скелета и другие составляющие [42]. Другие методы оценки состава тела (двухэнергетическая

рентгеновская абсорбциометрия, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) позволяют более точно оценить объем жировых депо, но являются менее доступными на практике в связи с высокой стоимостью исследования и большими затратами времени на его выполнение [74].

## **1.2. Коморбидная патология при ожирении у детей**

Коморбидность в настоящее время трактуется как сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, которые этиопатогенетически взаимосвязаны между собой [35]. Коморбидная патология при ожирении затрагивает практически все органы и системы организма человека. Многие из этих состояний начинаются уже в детском возрасте и обусловлены ИР, которая является одним из ведущих метаболических нарушений при ожирении [63, 314]. С распространением ожирения в детской популяции возрастает частота формирования неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), метаболического синдрома (МС) и артериальной гипертензии (АГ), что изменяет структуру детской заболеваемости, приближая ее к структуре заболеваемости лиц старшего возраста [166, 171, 353].

Диагностика коморбидной патологии при ожирении у детей основана на регулярном скрининге и правильном выборе методов обследования [356]. В практическом здравоохранении у значительного числа детей с ожирением коморбидные заболевания не диагностируются, и в отсутствие своевременной диагностики и коррекции сохраняются во взрослом возрасте, приводя к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни. В основе лечения коморбидной патологии при ожирении у детей лежит снижение МТ [63].

### **1.2.1. Неалкогольная жировая болезнь печени**

НАЖБП характеризуется накоплением жира в гепатоцитах при отсутствии других возможных причин стеатоза [185, 244] и является самым распространенным

неинфекционным заболеванием печени в мире [244]. НАЖБП может прогрессировать от простого стеатоза печени (жирового гепатоза) до развития неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), фиброза и цирроза печени. Распространенность НАЖБП среди детей и подростков увеличивается на фоне роста заболеваемости ожирением в мире [313], частота ее в детской популяции составляет 2-8% [103, 105, 223, 235, 275, 310, 324, 339], а при наличии ИзбМТ и ожирения –40-80% [103, 105, 131, 175, 190, 223, 274, 305, 311, 313, 336].

Современные представления о патогенезе НАЖБП позволяют выделить два этапа ее развития (теория «двух ударов»). Развитие стеатоза («первый удар») происходит в результате последовательных процессов: ИР, стимуляция липолиза и повышение транспорта свободных жирных кислот в печень, угнетение их окисления в митохондриях с накоплением ТГ и снижением экскреции жиров гепатоцитами. Оксидативный стресс («второй удар») возникает в результате перекисного окисления липидов, продукты которого усиливают прямые цитотоксические эффекты реактивного кислорода: индукцию апоптоза гепатоцитов, цитотоксические иммунные реакции, секрецию цитокинов (ФНО- $\alpha$ , интерлейкина-6 и др.), гибель гепатоцитов, формирование фиброза. Результатом второго удара является развитие НАСГ [185, 254, 332].

В последние годы обсуждается предложение о возможности включения НАЖБП в число критериев МС, однако к настоящему времени этот вопрос остается открытым [141, 353].

Клинические симптомы НАЖБП выражены минимально. В детском возрасте ее обычно диагностируют при случайном выявлении изолированной гепатомегалии или умеренно выраженного повышения трансаминаз на фоне избыточной МТ или ожирения. Вследствие этого детям и подросткам, страдающим ожирением, необходимо проведение скрининга для выявления НАЖБП, а также для исключения альтернативных причин стеатоза печени, так как диагноз НАЖБП является «диагнозом исключения» [56].

Пальпаторное выявление гепатомегалии, характерной для стеатоза печени, обычно является затруднительным в связи с абдоминальным ожирением. Необходимо

исследовать показатели цитолиза (АСТ, АЛТ, ГГТП), функции печени. Инструментальные методы исследования включают ультразвуковое исследование брюшной полости, эластографию печени, биопсию печени с последующим гистологическим исследованием. Гистологическая картина НАСГ у детей может несколько отличаться от таковой у взрослых, но основными гистопатологическими проявлениями заболевания являются макровезикулярный стеатоз, воспаление и фиброз [77, 194]. Роль визуализирующих исследований в диагностике НАЖБП ограничена: с их помощью обнаруживается стеатоз печени, но нет возможности дифференцировать стеатоз и стеатогепатит; кроме того, они не дают полных сведений о степени стеатоза, воспаления, повреждения клеток печени и фиброза [341].

Несмотря на высокую распространенность НАЖБП и НАСГ в детской популяции, до настоящего времени отсутствует консенсус в отношении критериев диагностики этой патологии в детском возрасте [141, 336]. «Золотым стандартом» диагностики и определения стадии и степени НАСГ остается биопсия печени [126, 328]. Однако показания к биопсии печени с целью диагностики НАЖБП у детей не стандартизированы, а ограниченные диагностические возможности амбулаторного звена педиатрической помощи и инвазивность данного метода не позволяют считать его обязательным для всех детей с ожирением.

Целью лечения НАЖБП является предотвращение прогрессирования болезни и формирования цирроза печени. Лечение направлено на коррекцию ожирения, ИР и окислительного стресса. Эффективность лечения оценивается по динамике уровня сывороточных трансаминаз, уменьшению распространенности стеатоза по данным УЗИ или улучшению гистологической картины [89]. Единого стандарта лечения пациентов с данной патологией к настоящему времени не существует. У детей и взрослых изучается эффективность ряда медикаментозных препаратов, однако ни один из них не обладает доказанной эффективностью [87, 258, 349]. Единственным эффективным методом лечения НАЖБП, известным к настоящему времени, является снижение МТ. Обычная стратегия состоит в ограничении энергетической ценности рациона и увеличении аэробной физической нагрузки. В некоторых исследованиях,



посвященных лечению стеатоза печени у детей, показано, что снижение МТ на 10% приводит к нормализации уровней АЛТ и АСТ, уменьшению ультразвуковых признаков жировой инфильтрации печени, уменьшает выраженность воспаления, приводит к регрессии фиброза и, в некоторых случаях, к обратному развитию цирроза [238, 328].

К другим заболеваниям ЖКТ, сопутствующим ожирению, относятся ЖКБ, частота которой у детей за последние 10 лет возросла с 0,1 до 1% [25, 56] и ГЭРБ, связь которой с ожирением у детей продолжает изучаться [15, 23, 137, 209, 212].

### **1.2.2. Артериальная гипертензия**

Считается, что ожирение, возникшее в детском и подростковом возрасте, является метаболическим фундаментом сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых. В детском возрасте ИзбМТ является наиболее важным фактором, ассоциированным с повышенным АД, и более чем у 50% детей определяет высокий риск возникновения АГ в будущем [340]. В подростковом возрасте ожирение также тесно связано с повышением АД; АГ имеют около 30% подростков с ожирением [34, 85]. В когортном исследовании показано, что у детей, имевших ИзбМТ в 7-11 лет, по сравнению со здоровыми детьми, через 9 лет наблюдения был значительно выше ИМТ, уровень систолического АД (САД), толщина и масса миокарда, а также конечный диастолический объем и сердечный выброс, в то время как фракция выброса и фракция укорочения были ниже [210]. В 55-летнем исследовании наблюдалось, что у взрослых людей, имевших ИзбМТ в детском и подростковом возрасте, повышен риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, независимо от МТ во взрослом возрасте [117].

Механизмы, обуславливающие взаимосвязь между АГ и ожирением, сложны и многофакторны. Патогенез АГ при ожирении в детском и подростковом возрасте изучен недостаточно, продолжают обнаруживаться новые генетические и эпигенетические факторы, определяющие ее течение [34, 221].

Ожирение ассоциировано с эндотелиальной дисфункцией, дислипидемией (ДЛП), нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), микроальбуминурией, повышением уровня маркеров воспаления, ремоделированием сосудов, гипертрофией миокарда левого желудочка, т.е. практически со всеми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и поражением органов-мишеней при АГ [34, 41]. По данным Н.В. Болотовой и соавт. (2013), факторами риска развития АГ у детей являются наследственная отягощенность по АГ, SDS ИМТ  $>2,36$ , гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение ХС ЛПНП и коэффициента атерогенности, снижение уровня ХС ЛПВП, гиперинсулинемия, увеличение индекса НОМА, а также гиперсимпатикотонический тип вегетативной реактивности, патологические изменения суточного ритма систолического АД по типу «non-dipper» [14]. При АГ у детей с ожирением обнаружены атеросклеротические изменения и ремоделирование сосудистой стенки с повышением периферического сопротивления [54].

Согласно российским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте (2012), разработанным Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Ассоциации детских кардиологов России [3], АГ определяют как состояние, при котором средний уровень САД и (или) ДАД, рассчитанный на основании 3 отдельных измерений, составляет  $\geq$  значения 95-го перцентиля кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста. У детей и подростков выделяют 2 степени АГ. Диагноз лабильной АГ ставят, если повышенный уровень АД регистрируется непостоянно (при динамическом наблюдении), а при суточном мониторинге АД повышенные значения АД регистрируются в течение менее чем 50% времени [2, 34].

Профилактические и лечебные мероприятия у пациентов молодого возраста с АГ и ИзбМТ начинают с немедикаментозных мероприятий по изменению образа жизни, включая диетотерапию [39]. При неэффективности немедикаментозного лечения в течение 6-12 мес. (если при суточном мониторинге АД длительность АГ в дневное или ночное время превышает 50%) начинают

медикаментозную терапию. При выявлении АГ II степени медикаментозное лечение назначают одновременно с немедикаментозной терапией [3, 246, 260]. Выбор препарата и продолжительность терапии определяют индивидуально [3, 83].

### **1.2.3. Метаболический синдром**

Согласно современным представлениям, МС является сочетанием абдоминального ожирения, ИР, гипергликемии, ДЛП, АГ, нарушения системы гемостаза и хронического субклинического воспаления [94]. В 2006 г. Международной Федерацией Диабета (IDF) были разработаны критерии диагностики МС у детей и подростков [369]. В соответствии с данными критериями, у детей в возрасте 10 лет и старше можно диагностировать МС при сочетании абдоминального ожирения с двумя и более другими компонентами (таблица 1). Основным условием установления диагноза МС у детей служит абдоминальное ожирение, как независимый предвестник нечувствительности к инсулину, изменения уровня липидов и повышения АД [11, 95, 183, 353].

Развитие МС на фоне ожирения у детей повышает риск СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний у молодых взрослых [158, 259]. У детей младше 10 лет специфических критериев для диагностики МС нет, что связано, с одной стороны, с высокой вариабельностью референсных значений клинико-биохимических показателей, а с другой стороны, с относительно небольшой продолжительностью ожирения в данной возрастной группе.

Таблица 1 - Критерии метаболического синдрома у детей и подростков

Возраст	ОТ	ТГ	ХС ЛПВП	АД	Глюкоза
6-9 лет	$\geq 90$ перцентиля	МС нельзя диагностировать, но необходимо проводить дальнейшие исследования, если в семейном анамнезе есть МС или СД типа 2, ДЛП, сердечно-сосудистые заболевания, гипертония и/или ожирение.			
10-15 лет	$\geq 90$ перцентиля или критическая точка для взрослых, если ниже	$\geq 1,7$ ммоль/л ( $\geq 150$ мг/дл)	$< 1,03$ ммоль/л ( $< 40$ мг/дл)	САД $\geq 130$ мм рт.ст. или ДАД $\geq 85$ мм рт.ст.	$\geq 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл) или ранее диагностированный СД 2 типа
Старше 16 лет	Используются существующие критерии IDF для взрослых: ОТ $\geq 94$ см для мужчин и $\geq 80$ см для женщин в сочетании с любыми двумя из четырех нижеследующих факторов: ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л; ХС ЛПВП $\leq 1,03$ ммоль для мужчин и $\leq 1,29$ ммоль/л у женщин; глюкоза плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или СД 2 типа; САД $\geq 130$ мм рт.ст. или ДАД $\geq 85$ мм рт. ст. или лечение диагностированной АГ				

Частота МС в детской популяции, по данным различных исследований, колеблется от 1,2 до 22,6%, а среди детей с ожирением может достигать 60% [331]. Высокая вариабельность частоты МС связана с отсутствием единых критериев его диагностики в международной клинической практике [353]. Частота НТГ у детей и подростков с ожирением составляет от 10 до 30% [140, 318, 359].

Ключевым звеном патогенеза МС являются ИР и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ) [16], которые ведут к нарушению метаболизма глюкозы, ДЛП и АГ. ИР характеризуется снижением чувствительности к действию инсулина клеток периферических тканей, в особенности жировой и мышечной [26].

Развитие МС при ожирении обусловлено множеством факторов, включая образ жизни, перинатальное программирование, генетические и эпигенетические механизмы. Наличие критериев МС хотя бы у одного из родителей существенно повышает риск абдоминального ожирения, повышения ТГ и других компонентов МС у детей [70, 93, 276]. Показатель наследуемости МС в целом составляет около 25%, тогда как наследуемость отдельных его компонентов достигает 60% [240].

Наличие в генеалогическом анамнезе сердечно-сосудистой патологии, СД 2 типа, АГ или ДЛП значительно повышает риск осложнений ожирения у ребенка. Генетические факторы развития ИР заключаются в конституциональных особенностях состава мышечных волокон, распределения жира, активности и чувствительности к инсулину ключевых ферментов углеводного и жирового обменов [26]. Независимым фактором риска развития ИР и МС является низкая МТ ребенка при рождении [239].

В детском возрасте, так же, как и у взрослых, существует взаимосвязь между степенью ожирения и характером метаболических нарушений. Weiss и соавт. было показано, что с увеличением степени ожирения нарастает негативное влияние на метаболический профиль. По мере увеличения степени ожирения возрастали уровень гликемии натощак, показатели инсулина, ТГ, САД и частота НТГ, и снижался уровень ХС ЛПВП. Частота МС у детей с умеренным ожирением (*Z*-score ИМТ 2-2,5, или 97-99,5 перцентиль по критериям CDC) составляла около 30%, а у детей с резко выраженным ожирением (*Z*-score ИМТ выше 2,5, или 99,5 перцентиль) достигала 50%. При нарастании степени ожирения повышался уровень С-реактивного белка, являющегося показателем субклинического воспалительного процесса [355]. Кроме того, обнаружено, что соответствие ИМТ 99 перцентилю по критериям CDC у детей и подростков имеет такое же прогностическое значение для развития МС, как показатель ИМТ у взрослых, превышающий 35 кг/м<sup>2</sup> [173]. К ухудшению метаболического профиля ведет увеличение количества висцеральной жировой ткани у детей, что связано с ростом ИР и снижением секреции инсулина [110, 139]. Ассоциация МС с НАЖБП показана в работах Т.А. Боковой [8, 9, 10, 11].

Основным методом лечения МС в детском и подростковом возрасте является снижение МТ [10, 171]. Назначение метформина, применяющегося в терапии МС у взрослых, разрешено только детям с установленным диагнозом СД 2 типа [91].

### 1.3. Обмен энергии и макронутриентов при ожирении

В ходе эволюции у человека и животных сформировались механизмы, позволяющие накапливать жир в период пищевого изобилия для обеспечения выживания во время голода. Однако функции, которые были полезными в прошлом, приобрели негативный характер в настоящее время, в условиях обезогенного окружения. Современные условия жизни отличаются доступностью высококалорийной пищи и минимальной потребностью в физической активности, что приводит к росту распространенности ожирения во всем мире [128, 177, 206]. «Эпидемия» ожирения может рассматриваться как результат нормальной физиологической реакции в условиях патологического окружения.

Ожирение развивается вследствие хронического дисбаланса между поступлением и расходом энергии [64]. Основным депо энергии в организме человека служит жировая ткань, размер депо определяется энергетическим балансом. Классическое уравнение баланса энергии формулируется как «депо энергии в организме равно поступившей энергии минус израсходованная энергия»; оно является верным, если масса и состав тела стабильны [102, 289, 291, 358]. В случае постоянного положительного баланса энергии жировое депо увеличивается [97, 98, 132, 367].

В качестве источников энергии могут использоваться макронутриенты: белок, жиры и углеводы. Белок в рационе обычно обеспечивает около 15% суточной энергетической ценности; депо белка в организме взрослых людей представляет около 1/3 депонированной энергии [123]. Депо белка может увеличиваться под действием стимулирующих факторов (гормон роста, андрогены, физические тренировки), но не вследствие избытка данного нутриента в питании. Размер депо белка контролируется организмом для сохранения суточного белкового баланса [96]. Таким образом, дисбаланс белка не может являться непосредственной причиной ожирения.

Углеводы – основной источник энергии в рационе, при этом депо гликогена в организме очень невелико – 500-1000 г [98]. Суточное потребление углеводов

составляет 50-100% депо, по сравнению с 1% для белков и жиров [308], таким образом, размер депо углеводов значительно изменяется за короткие промежутки времени, в отличие от депо других нутриентов. Подобно белковому депо, размер депо углеводов строго контролируется организмом, хотя нервные и гуморальные механизмы регуляции данного процесса изучены не до конца. Некоторые авторы полагают, что избыточное потребление углеводов не может быть основой увеличения МТ в связи с возможностью превращения углеводов в жиры только при экстремально высоком поступлении с пищей [98].

В отличие от других нутриентов, депо жира в организме велико, а потребление жиров оказывает минимальное воздействие на скорость их окисления [167, 308]. В условиях переедания избыток жиров в рационе поступает в жировое депо [294]. Таким образом, в физиологических условиях жир является единственным нутриентом, который способен вызвать хронический дисбаланс между поступлением и расходом энергии, тем самым внося непосредственный вклад в увеличение ЖМ тела.

Количество ЖМ в организме оказывает небольшое, но значимое влияние на скорость окисления жиров (СОЖ), и увеличение СОЖ при высоких показателях ЖМ служит механизмом снижения скорости увеличения МТ при постоянном переедании [309].

В настоящее время продолжается активное изучение физиологических механизмов, предрасполагающих к увеличению МТ, однако исследования, в которых сравниваются лица с нормальной и избыточной МТ, не являются оптимальными для понимания данных механизмов [291]. В нескольких исследованиях проводилась проспективная оценка факторов риска увеличения МТ в популяции индейцев пима, проживающих на юго-западе штата Аризона, среди которых крайне высока частота ожирения [228, 334, 335, 370]. Среди исследованной группы основными предикторами ожирения оказались четыре метаболических фактора: низкий уровень энерготрат покоя (ЭТП), низкая повседневная физическая активность, низкая активность симпатической нервной системы и низкая СОЖ.

Ожирение ассоциировано с высокими абсолютными показателями энерготрат, как в покое, так и в течение суток [289, 358], и, следовательно, не может быть вызвано низкими абсолютными показателями ЭТП. Однако при каждом конкретном показателе МТ относительный уровень ЭТП может быть высоким, нормальным или низким. Исследования среди индейцев пима показали, что низкий относительный уровень ЭТП с учетом тощей массы (ТМ), ЖМ, возраста и пола был фактором риска увеличения МТ [290]. В 4-летнем исследовании обнаружено, что риск набора 10 кг МТ был в 8 раз выше у лиц, показатель ЭТП которых находился в нижнем терциле по сравнению с теми, чьи ЭТП соответствовали верхнему терцилю. Мета-анализ 12 исследований выявил, что высокая скорость повторного набора МТ при ожирении ассоциируется со снижением ЭТП на 3-5% по сравнению с группой контроля [108]. В то же время, относительно низкая скорость ЭТП не являлась предиктором набора веса в других исследованиях у взрослых [104, 354].

Один из компонентов суточных энерготрат – расход энергии на повседневную физическую активность, который составляет 8-15% от общих энерготрат организма в сутки [289]. Показано, что привычный уровень физической активности – семейная черта, которая находится в обратной взаимосвязи с МТ и ЖМ, по крайней мере, у мужчин [370]. Сравнительное исследование общих суточных энерготрат у лиц с нормальной МТ и ожирением показало, что ожирение сопровождалось сокращением продолжительности физической активности умеренной и высокой интенсивности и увеличением показателей гиподинамии [149].

Исследования, проведенные у лиц европеоидной расы, показали, что активность симпатической нервной системы связана со всеми основными компонентами энерготрат: ЭТП, термическим действием пищи и спонтанной физической активностью [211, 321]. Низкая активность симпатической нервной системы в мышечной ткани ассоциирована с низкими показателями снижения МТ у лиц с ожирением в процессе рестриктивной диеты [109].

Нутриентный состав рациона и уровень окисления нутриентов являются важными факторами развития ожирения. Небелковый дыхательный коэффициент



(ДК) – показатель отношения скорости окисления углеводов (СОУ) к СОЖ [252], при значении около 1,0 означает преобладание углеводов в рационе и использование углеводов как основного источника энергии [371]. Высокий суточный ДК рассматривается как предиктор увеличения МТ; лица с низкой СОЖ (90-й перцентиль ДК) имеют в 2,5 раза более высокий риск набрать  $\geq 5$  кг МТ, чем лица с высокой СОЖ (10-й перцентиль ДК) [312, 371].

Содержание некоторых нутриентов в рационе может изменять СОЖ. Так, высокое потребление фруктозы, в сравнении с глюкозой, приводит к значительному снижению ЭТП у лиц с избыточной МТ и ожирением [138]. Кроме того, известно, что увеличение потребления пальмитиновой кислоты приводит к снижению СОЖ и уровня ЭТП, а снижение в рационе пальмитиновой и повышение олеиновой кислот оказывает противоположное действие [225].

МТ остается стабильной, если поступление макронутриентов с пищей соответствует их окислению. При ограничении поступления пищи множество циркулирующих субстратов, пептидов и гормонов действуют на гипоталамус, ствол мозга и вегетативную нервную систему, повышая аппетит для нормализации баланса макронутриентов [135]. Полагают, что дисбаланс углеводов может обуславливать эту компенсаторную реакцию [168], в связи с тем, что депо углеводов в организме ограничено. Снижение поступления углеводов с пищей или повышенная СОУ вызывают быстрое уменьшение количества гликогена в организме. Снижение уровня гликогена в печени или мышечной ткани стимулирует активность АМФ-активированной протеинкиназы, клеточного энергетического сенсора, который вызывает повышение СОЖ, таким образом снижая СОУ и сохраняя углеводное депо [192].

Небольшие изменения суточного количества потребляемой пищи могут привести к заметному результату через несколько месяцев или лет. Предполагают, что МТ у лиц с низкой СОУ может увеличиваться больше, чем у лиц с нормальной или высокой СОУ [159].

Метаболическая гибкость – это способность организма или клетки соразмерять окисление нутриентов с их доступностью и гормональным фоном организма [178,

347]. Нарушенная метаболическая гибкость может приводить к дисбалансу нутриентов. При изменении макронутриентного состава рациона скорость окисления энергоемких нутриентов должна меняться для достижения нового равновесия. Скорость такой адаптации максимальна при переходе от низкоуглеводной к высокоуглеводной диете (около 2 дней), тогда как при увеличении потребления жира для повышения СОЖ и восстановления равновесия требуется около 1 недели [307]. Кроме того, существуют значительные индивидуальные различия времени, необходимого для достижения нового равновесия макронутриентов [306, 199, 320]. Таким образом, повышение потребления жира может приводить к истощению углеводного депо у лиц с нарушенной регуляцией СОЖ и служить сигналом для повышения аппетита. Нарушение метаболической гибкости является потенциальной причиной нарушения регуляции МТ с постепенным ее увеличением в течение нескольких лет.

Таким образом, в условиях обезогенного окружения многие люди «защищены» от развития ожирения. К протективным факторам относятся высокий уровень СОЖ, ЭТП, повседневной физической активности и симпатической активности.

#### **1.4. Современные методы лечения ожирения у детей**

Лечение ожирения у детей является сложной задачей в практической медицине в связи с ограниченным выбором методов терапии и недостаточной их эффективностью. У взрослых пациентов с ожирением широко применяются медикаментозные и хирургические методы лечения, обладающие доказанной эффективностью. В России у детей для медикаментозной терапии ожирения в настоящее время разрешено использовать только ингибитор панкреатической липазы орлистат применение которого недостаточно эффективно и сопровождается множественными побочными эффектами [91, 327], а бариатрическая хирургия разрешена только с 18-летнего возраста.

Единственным общепринятым методом лечения ожирения у детей остается изменение образа жизни, включающее коррекцию рациона питания и повышение уровня физической активности [17, 325]. Изучается эффективность программ лечения у детей с ИзбМТ и ожирением на основании различных диетологических вмешательств, поведенческой терапии, курсов аэробных и силовых тренировок [136, 191, 286, 293, 351]. Несмотря на большое количество международных исследований, оценка эффективности диетотерапии ожирения в настоящее время не представляет однозначных результатов в связи с отсутствием единых методических подходов.

В ряде российских исследований показан клинический эффект амбулаторных программ лечения ожирения [1, 7, 72, 81, 92]. Использование «школ управления весом» приводило к снижению массы тела у 49-82% детей в течение 6 месяцев наблюдения [1, 92]. В отдельных исследованиях выявлялась тенденция к нормализации углеводного и липидного обмена при амбулаторном лечении детей с ожирением [7, 72].

Общепринятый подход к диетотерапии ожирения заключается в снижении энергетической ценности пищи и достижении отрицательного энергетического баланса. Стандартным подходом к лечению ожирения у детей в течение многих десятилетий является назначение гипокалорийного рациона с ограничением доли жиров и углеводов [74]. Однако низкая эффективность гипокалорийной диеты в связи с невозможностью длительного ее соблюдения в домашних условиях, выраженным чувством голода и необходимостью регулярной профессиональной психологической поддержки, не позволяет в настоящее время считать ее оптимальным подходом к коррекции избытка массы тела у детей [69].

Для длительного лечения ожирения у детей зарубежные авторы рекомендуют использовать нормокалорийный рацион питания [325], однако в России этот метод не нашел широкого применения. Наиболее безопасным и эффективным методом в лечении ожирения является использование индивидуального рациона питания на основании нутритивного статуса конкретного пациента. Энергетическая ценность

и количество белков, жиров, углеводов устанавливается в зависимости от индивидуальных показателей метаболограммы [28, 29, 69].

Лечение ожирения невозможно без модификации образа жизни пациента, включающей коррекцию питания и повышение уровня физической активности. Важно подчеркнуть, что рацион, применяемый для коррекции ожирения, не является кратковременной «диетой», по окончании которой пациент может вернуться к привычному стилю питания. В связи с необходимостью многолетнего соблюдения рекомендаций применяется нормокалорийный рацион, модифицированный по нутриентному составу, с нормальным или повышенным содержанием белка и сниженной долей углеводов и жиров. Данный подход обеспечивает детей необходимыми нутриентами для роста и развития, а также позволяет поддерживать высокую активность без риска снижения безжировой массы тела [69].

Высокая распространенность ожирения среди детей и подростков является одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения. Ожирение приводит к формированию широкого спектра коморбидной патологии, которая затрагивает практически все органы и системы. Коморбидная патология при ожирении при отсутствии адекватных методов лечения может сохраняться в течение всей жизни человека, снижая показатели здоровья и качество жизни в общей популяции. Ожирение развивается в результате энергетического дисбаланса, связанного как с избыточным питанием и недостаточной физической активностью, так и с индивидуальными особенностями метаболизма. Своевременная диагностика ожирения у детей и ранее вмешательство с целью коррекции рациона питания и двигательного режима позволяет добиться улучшения нутритивного статуса, нормализации метаболических процессов и купированию коморбидной патологии. Оптимизация диетотерапии ожирения у детей с коморбидной патологией позволит повысить эффективность лечения и улучшить клинический прогноз.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в Клинике ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» (директор – член-корр. РАН Д.Б. Никитюк), в отделении педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии (зав. отд. – д.м.н., профессор РАН Строкова Т.В.) в 2008-2018 гг. В исследование включен 641 ребенок с ожирением и ИзбМТ в возрасте от 3 до 17 лет.

### **Критерии включения:**

1. ИзбМТ и ожирение у детей (SDS ИМТ  $\geq +2,0$  в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями);
2. Возраст от 3 до 17 лет;
3. Наличие информированного согласия пациентов и/или их законных представителей.

### **Критерии невключения:**

1. генетически обусловленное ожирение (синдромы Прадера-Вилли, Барде-Бидля, Беквита-Видемана, Робинова);
2. сахарный диабет 1 типа;
3. семейная гиперхолестеринемия
4. отказ пациентов и/или родителей от обследования.

Основная группа включала 537 детей с ожирением. Группу сравнения составили 104 ребенка с ИзбМТ (SDS ИМТ 1,0-1,99), сравнимых по возрасту и полу, которым проводилось аналогичное обследование и лечение. Медиана возраста детей с ожирением составила 13 [11; 15] лет, детей с ИзбМТ – 14 [11; 15] лет. Среди детей с ожирением было 322 девочки (60%), в группе ИзбМТ девочек было 82 (78,8%).

## 2.1 Формирование групп исследования

Дизайн исследования с целью сравнительного анализа клинико-метаболических особенностей коморбидной патологии при ожирении у детей представлен на рисунке 1.

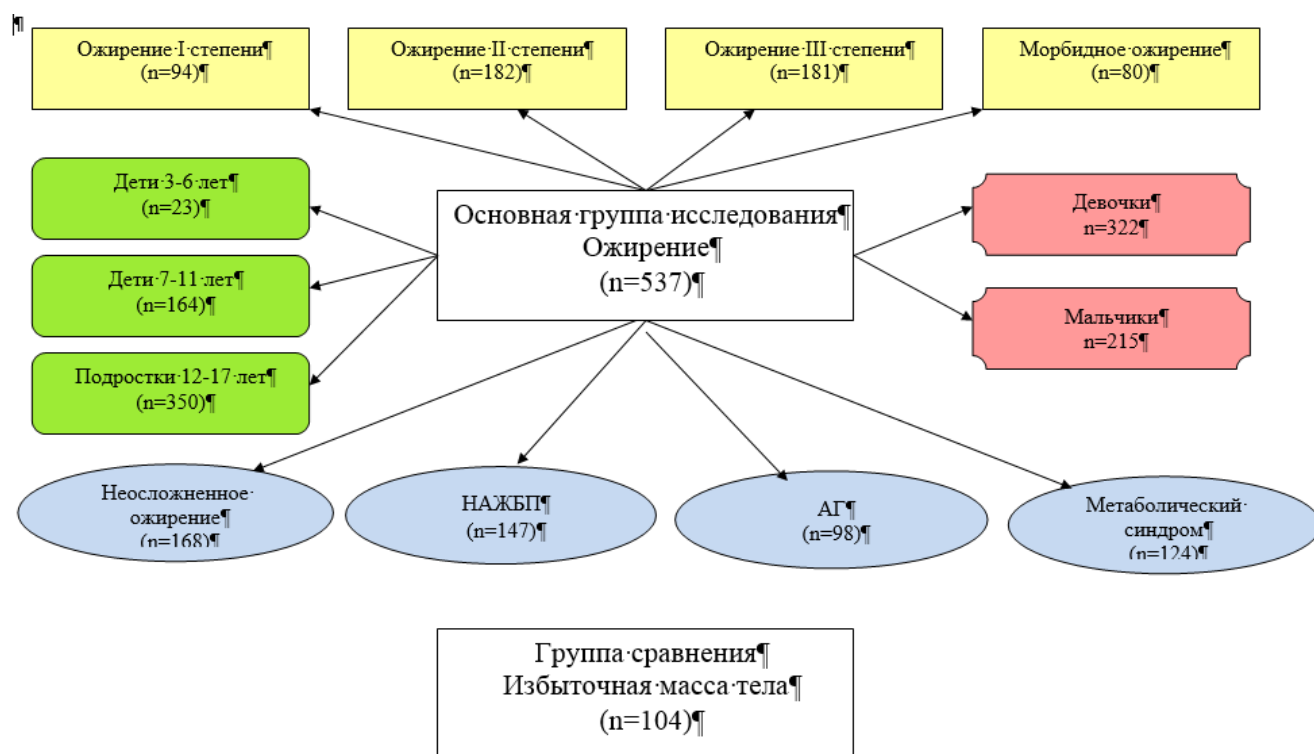


Рисунок 1 – Формирование групп исследования для сравнительного анализа

В качестве наиболее распространенной коморбидной патологии при ожирении у детей в современной медицинской литературе рассматриваются НАЖБП, АГ и МС. В нашем исследовании МС на основании критериев IDF (2007) был диагностирован у 124 детей (27,3% детей в возрасте  $\geq 10$  лет), НАЖБП – у 312 детей (58,1%), АГ – у 194 детей (36,1%). С целью изучения клинических и лабораторных особенностей коморбидной патологии при ожирении у детей выделено 4 группы пациентов. В 1 группу были включены дети, не имевшие НАЖБП, АГ и МС, обозначенные как «неосложненное ожирение» (НО) (n=168), во 2 группу – дети, имевшие только НАЖБП (n=147), в 3 группу – дети с АГ, в том

числе в сочетании с НАЖБП (n=98), в 4 группу – дети с МС при наличии либо отсутствии других коморбидных заболеваний (n=124).

Возраст пациентов значительно различался во всех группах и составил 11 [9; 13], 12 [11; 14], 13 [10; 15] и 14 [13; 16] лет в 1, 2, 3 и 4 группах, соответственно; доля девочек в указанных группах - 66,7, 59,2, 61,2 и 51,6% соответственно ( $p_{1-3}=0,01$ ).

С целью сравнительного анализа клинических и лабораторных особенностей коморбидной патологии в зависимости от степени ожирения выделено 5 групп детей (таблица 2). Степень ожирения определялась на основании показателя SDS ИМТ в соответствии с действующей Российской классификацией ожирения (В.А. Петеркова, О.В. Васюкова, 2014) [91].

Таблица 2 – Распределение детей с ИзбМТ и ожирением различной степени по возрасту и полу (n=641)

Показатель	ИзбМТ (n=104)	I степень (n=94)	II степень (n=182)	III степень (n=181)	Морбидное ожирение (n=80)
Возраст, лет (Me [Q1; Q3])	14 [12; 15]	13 [11; 15]	12 [11; 14]	12 [10; 14]	12,5 [9; 15,5]
Девочки (%)	78,8	74,5	69,2	52,5	38,8

В указанных группах дети были сопоставимы по возрасту. Процентная доля девочек среди пациентов с ожирением III степени и морбидным ожирением была ниже, чем в остальных группах ( $p<0,05$ ).

В Клинике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» с 2008 года применяются стандартные рационы питания у детей, дифференцированные по возрасту (3-6 лет, 7-11 лет и 12-17 лет) с учетом различной потребности в энергии и нутриентах и различного подхода к диетотерапии ожирения у детей разного возраста. Все обследованные нами дети наблюдались в стационаре и получали

возрастную диету. Исходя из этого, в нашей работе дети были разделены на 3 возрастные группы: 3-6 лет (n=23), 7-11 лет (n=164) и 12-17 лет (n=350).

Медиана возраста детей в младшей возрастной группе составила 6 [5; 6] лет, в группе детей 7-11 лет - 10 [9; 11] лет, в старшей возрастной группе - 14 [13; 16] лет. Процентная доля девочек в указанных группах значимо не различалась и составила 69,6, 59,1 и 70,3% соответственно.

С целью изучения коморбидной патологии у обследованных детей выделены группа мальчиков (n=215) и группа девочек (n=322). Группы были сопоставимы по возрасту, медиана которого среди мальчиков составила 12 [11; 14] лет, среди девочек - 13 [10; 15] лет.

НАЖБП у обследованных детей регистрировалась при наличии характерных ультразвуковых изменений (гепатомегалия, гиперэхогенность и неоднородность паренхимы печени, периферическое ослабление ультразвукового сигнала) и отсутствии других причин стеатоза (вирусные, наследственные, метаболические заболевания печени) [185]. Для исключения наиболее частых метаболических заболеваний печени всем детям определяли уровень церулоплазмينا и  $\alpha$ 1-антитрипсина в сыворотке крови.

Стадия НАСГ регистрировалась у детей с НАЖБП при превышении верхней границы нормы (40 ЕД/л) уровня АЛТ и/или АСТ при индексе АЛТ/АСТ >1.

Диагноз АГ выставлялся детям в соответствии с российскими рекомендациями по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте (2012), разработанным Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Ассоциации детских кардиологов России [3].

Метаболический синдром у детей диагностировался в соответствии с действующими критериями, утвержденными Международной Федерацией Диабета (IDF) в 2007 г. [369].

Кроме того, у большинства обследованных детей была диагностирована сопутствующая патология на основании предоставленной медицинской документации и обследования, проведенного в клинике. Наиболее часто



выявлялась патология со стороны ЖКТ (ГЭРБ, хронический гастродуоденит, желчнокаменная болезнь) и патология щитовидной железы (диффузное увеличение на фоне йоддефицитного состояния, субклинический гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит). Частота сопутствующей патологии у обследованных детей представлена в таблице 3.

Таблица 3. Сопутствующая патология у детей с ИзбМТ и ожирением, n (%)

Заболевание	Ожирение (n=537)	ИзбМТ (n=104)
Дисфункция билиарного тракта	444 (82,7%)	92 (88,4%)
ГЭРБ	31 (5,8%)	6 (5,8%)
Хронический гастродуоденит	68 (12,7%)	15 (14,4%)
ЖКБ	10 (1,9%)	-
Патология щитовидной железы	108 (20,1%)	12 (11,5%)

У 244 (45,4%) обследованных детей наличие избытка МТ не сопровождалось жалобами. У 293 (54,6%) детей выявлялись различные неспецифические жалобы, наиболее частыми из которых были головные боли (27,0%), боли в животе (18,2%), одышка (10,2%), слабость (8,8%), жажда (7,4%). Дети редко жаловались на боли в ногах, в спине, в области сердца, сердцебиение, головокружение. Аппетит расценивался родителями и детьми как повышенный в половине случаев (49,3%). В группе сравнения жалобы в целом отмечались у 44,2%, в том числе боли в животе – у 26,9%, головные боли – у 21,1%, жажда – у 8,6%. Повышенный аппетит наблюдался у 49,0% пациентов в группе сравнения. Различия частоты жалоб в основной группе и группе сравнения не имели статистической значимости.

## 2.2 Методы обследования

Всем детям проводилось клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, включавшее методы оценки нутритивного статуса и фактического питания (таблица 4).

Таблица 4 - Методы обследования детей с ИзбМТ и ожирением

Метод обследования	Количество пациентов	
	Основная группа (n=537)	Группа сравнения (n=104)
Сбор анамнеза и жалоб	537	104
Клинический осмотр с измерением АД, ЧСС, ЧД	537	104
Антропометрия	537	104
Биохимическое исследование (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, АЛТ, АСТ, глюкоза, МК, СГТТ, инсулин)	537	104
УЗИ органов брюшной полости		
Оценка состава тела (биоимпедансометрия)	537	104
Оценка основного обмена (непрямая респираторная калориметрия)	383	70
Оценка фактического питания	537	104
Оценка витаминного статуса	80	5

### 2.2.1. Методы клинического обследования

Клинико-anamнестическая характеристика обследованных детей включала анализ жалоб на момент включения в исследование, оценку перинатальных факторов риска метаболических нарушений, в том числе сведения о массе тела и

росте при рождении и продолжительности грудного вскармливания, анализ анамнеза заболевания.

Жалобы пациентов на момент включения в исследование фиксировались в соответствии с разработанным вопросником. Генеалогический анамнез включал в себя сведения о наличии ряда метаболических и алиментарно-зависимых заболеваний у родственников (ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ИБС, желчнокаменная и мочекаменная болезнь, патология щитовидной железы). Анамнез заболевания включал информацию о возрасте начала избыточной прибавки в МТ, темпах увеличения МТ.

Всем детям проводился клинический осмотр с измерением АД, ЧСС, ЧД. Оценивалось состояние кожных покровов для выявления черного акантоза и стрий. Черный акантоз является маркером ИР и ассоциированных с ней заболеваний, включая НАЖБП и МС [247].

Измерение антропометрических показателей проводилось по стандартным антропометрическим методикам. Рост измерялся в сантиметрах с точностью до 0,5 см, на стандартном ростомере, масса тела в килограммах определялась с точностью до 0,1 кг на напольных медицинских электронных весах. ОТ измерялась сантиметровой лентой на уровне пупка, точность измерения составляла 0,5 см. Величина ОТ оценивалась по перцентильным таблицам J.R.Fernandes et al., 2004 [165], в случае превышения 90 перцентиля регистрировалось абдоминальное ожирение. ОБ измерялась на уровне латеральных надмыщелков (вертелов) бедренных костей, точность измерения составляла 0,5 см.

Соответствие массы тела росту оценивалось по показателю ИМТ, который рассчитывался по формуле:  $ИМТ = \text{масса (в кг)} / \text{рост (в метрах)}^2$ . Для оценки соответствия ИМТ нормальным значениям для конкретного возраста и пола определялось стандартное отклонение (SDS) данного показателя от индивидуальных показателей нормы. Для расчета SDS ИМТ использовались программные средства ВОЗ Anthro (для детей 0-5 лет) и Anthro Plus (для детей 5-19 лет) для персональных компьютеров (<http://who.int/childgrowth/software/en/>),

которые позволяют оценивать антропометрические показатели ребенка в соответствии с действующими нормами ВОЗ.

Исследование биохимических показателей крови выполнено в лаборатории клинической биохимии, иммунологии и аллергологии (зав. – к.м.н. Короткова Т.Н.) ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи». Биохимические исследования включали измерение показателей липидного профиля (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ), аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), МК. Для оценки углеводного обмена определялся уровень глюкозы натощак, инсулина, проводился стандартный оральный глюкозотолерантный тест (СГТТ).

Забор крови для биохимических и гормональных исследований проводили в утренние часы, натощак, после 12-часового голодания. Результаты интерпретировались в соответствии с референсными значениями лаборатории – ОХС – 3,0-5,2 ммоль/л, ТГ – 0,34-1,7 ммоль/л, ХС ЛПНП – 1,55-3,8 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,03-2,3 ммоль/л, глюкоза – 3,9-5,6 ммоль/л, МК – 140-340 мкмоль/л, АЛТ – до 40 ЕД/л, АСТ – до 40 ЕД/л, инсулин – до 12,5 мкМЕ/мл. Концентрацию инсулина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа на анализаторе «ТЕСАН» (Швейцария-Австрия) коммерческими наборами реагентов; биохимические показатели (ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ, АЛТ, АСТ, МК, глюкоза) – на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab Prime 60i» (США) с помощью коммерческих наборов реагентов.

Стандартный оральный глюкозотолерантный тест выполнялся натощак, после периода 12-часового голодания по стандартной методике. Дозу глюкозы для проведения теста рассчитывали по стандартной формуле – 1,75 г глюкозы / 1 кг массы тела, но не более 75 г глюкозы. Измерение уровня глюкозы осуществляли в капиллярной крови с помощью портативного глюкометра «OneTouch» (Johnson&Johnson, США) до и через 120 мин после приема раствора глюкозы. Результаты теста оценивались по критериям Экспертного комитета по диагностике и классификации сахарного диабета ВОЗ (1999 г.) [359]. Показатели гликемии расценивались как нормальные, если уровень глюкозы в капиллярной крови

натощак составлял 3,3-5,5 ммоль/л, а через 2 часа после нагрузки глюкозой – менее 7,8 ммоль/л. Если уровень гликемии натощак был в норме, но через 2 часа находился в пределах от 7,8 до 11,1 ммоль/л, это состояние классифицировалось как нарушение толерантности к глюкозе (НТГ).

Для определения ИР вычислялся индекс HOMA-IR (Homeostasis model assessment index of insulin resistance) по формуле:  $HOMA-IR = \text{инсулин натощак (мЕ/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$ . Инсулинорезистентность диагностировалась при значении индекса HOMA-IR  $>2,77$  [79].

Всем детям проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости с целью выявления коморбидной патологии и сопутствующих заболеваний: НАЖБП, желчнокаменной болезни, стеатоза поджелудочной железы. Исследование проводилось на аппарате LOGIO S6 (General Electric, США), по стандартным протоколам ультразвукового обследования печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и селезенки.

### **2.2.2. Оценка нутритивного статуса**

Оценка нутритивного статуса у детей с ожирением включала исследование фактического питания, параметров состава тела и метаболограммы, а также исследование витаминного статуса.

Исследование индивидуальных показателей питания пациентов в домашних условиях проведено частотным методом с использованием компьютерной программы «Анализ состояния питания человека», разработанной ФГБУ «НИИ питания» РАМН [«Анализ состояния питания человека» версия 1.1, зарегистрирована российским агентством по патентам и товарным знакам 09.02.04, № 2004610397 © ГУ НИИ питания РАМН 2003-2005 гг.]. Анализировалась энергетическая ценность рациона, уровень потребления белка, жиров, в том числе НЖК и ПНЖК ( $\omega$ -3 и  $\omega$ -6), углеводов, в том числе добавленного сахара и крахмала, пищевых волокон и витаминов, полученные результаты сопоставлялись с показателями нормы.

В рамках оценки обеспеченности витаминами проводилось определение концентрации витаминов в сыворотке крови. Определялась обеспеченность витамином D (уровень 25(OH)D), A, E, C, B<sub>2</sub>, β-каротином. Нормативные показатели для 25(OH)D составляли >30 нг/мл, витамина C – 4-15 мг/л, B<sub>12</sub> – 193-982 пг/мл, рибофлавина – 6-20 нг/мл, фолиевой кислоты – 3-17 нг/л, токоферолов – 0,8-1,5 мг/100 мл. Определение уровня витаминов выполнялось иммуноферментным и микробиологическим методами на анализаторе «TECAN» (Швейцария-Австрия). Интерпретация результатов обеспеченности витамином D проводилась согласно рекомендациям Международного общества эндокринологов: ≤ 20 нг/мл – дефицит, 21-29 нг/мл – недостаточность, ≥30 нг/мл – норма, ≥150 нг/мл – токсический уровень [204].

Исследование состава тела проводилось методом биоимпедансометрии на стационарном анализаторе состава тела «InBody 520» (Biospace Co. Ltd., Корея) в утренние часы, после периода 12-часового голодания. Определялось абсолютное и относительное количество ЖМ, ТМ, МСМ, ОВО. Полученные результаты измерений сравнивали с индивидуальными нормативами, разработанными с учетом возраста и пола пациентов.

Основной обмен оценивали в состоянии мышечного покоя (положение лежа с расслабленной мускулатурой) натощак (через 12-16 ч после приема пищи) и при внешней температуре «комфорта» (18-20°C). Исследование метаболограммы включало измерение основного обмена энергии и скорости окисления макронутриентов (белков, жиров, углеводов). Исследование выполнено с помощью стационарного метабологафа Quark (Италия) методом непрямой респираторной калориметрии по стандартной методике. Расчеты выполнялись при помощи программного обеспечения «Cosmed RMR» на основе традиционного способа расчета энерготрат покоя по суммарному уравнению непрямой калориметрии. Одновременно рассчитывалась величина обмена белков с учетом суточных потерь азота с мочой. Расчет скорости окисления белков, жиров и углеводов выполнялся с использованием модифицированного уравнения Вейра-Ферранини (Ferrannini E., 1988).

Исследование основного обмена проведено у 383 пациентов основной группы и 70 – группы сравнения. Для изучения взаимосвязи коморбидной патологии при ожирении с характером основного обмена нами выделены 3 группы пациентов: 1 – дети с неосложненным ожирением (n=117), 2 – дети с изолированной НАЖБП (n=113), 3- дети с АГ (n=71) и 4 – дети с МС при наличии или отсутствии другой коморбидной патологии (n=82)

С целью сравнительной оценки основного обмена при разных степенях ожирения дети были разделены на 5 групп: 1 – с ИзбМТ (n=70), 2 – с ожирением I степени (n=64), 3 – II степени (n=133), 4 – III степени (n=126), 5 – с морбидным ожирением (n=60). Для сравнительной оценки показателей основного обмена у детей с ожирением различного возраста обследованные пациенты были разделены на три группы: дети в возрасте 3-6 лет (n=16), 7-11 лет (n=121), подростки в возрасте 12-17 лет (n=245). С целью изучения особенностей основного обмена у детей и подростков с ожирением различного пола были выделены две группы пациентов: мальчики (n=153) и девочки (n=230).

### **2.3. Лечение ожирения**

Лечение ожирения включало 2 этапа: стационарный и амбулаторный. Дизайн исследования эффективности диетотерапии ожирения представлен на рисунке 2.

На первом (стационарном) этапе детям проводилась диагностика коморбидной патологии, клинико-метаболическое обследование и оценка нутритивного статуса. Лечебное питание на данном этапе было основано на низкокалорийной диете и заключалось в назначении рациона, редуцированного по энергетической ценности, содержанию жиров и углеводов, в зависимости от возраста пациентов. Характеристика рациона питания на стационарном этапе лечения представлена в таблице 5, примерные варианты низкокалорийных рационов приведены в Приложении 1.

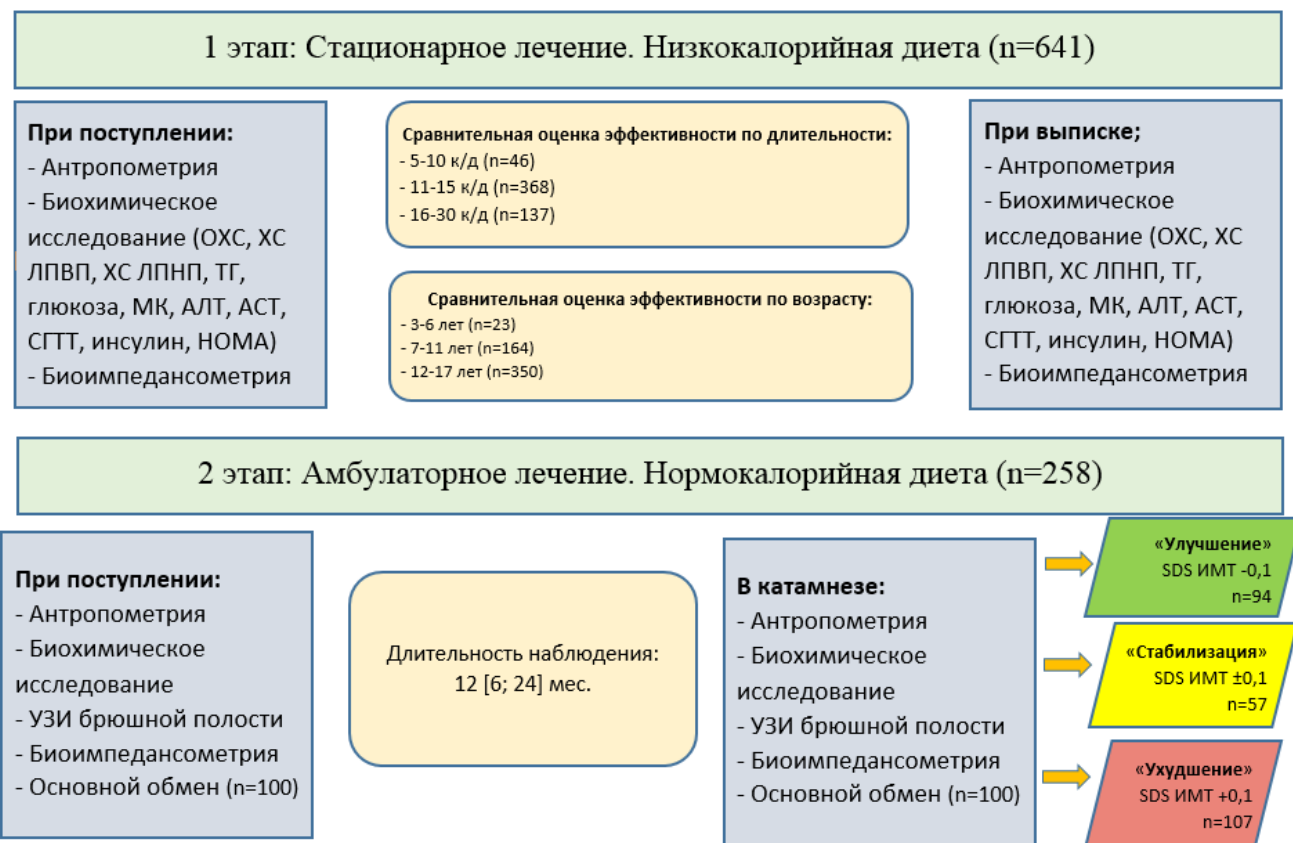


Рисунок 2 – Дизайн проведения диетотерапии у детей с ожирением

Таблица 5 - Химический состав рационов питания детей с ожирением

Возраст детей		Энергетическая ценность, ккал/сутки	Белок, г/сутки	Жиры, г/сутки	Углеводы, г/сутки
3-6 лет	Диета 8Д1	1480	53,8	49,3	189,2
	РНП*	1800	54	60	261
7-11 лет	Диета 8Д2	1650	61,9	58,7	175,2
	РНП*	2100	63	70	305
12-17 лет	Диета 8	1628	78,7	59,9	157,1
	РНП*	2500-2900	69-87	77-97	334-421

\*Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432 -08.



Для оценки эффективности лечения по окончании стационарного этапа у всех детей проводилось повторное измерение антропометрических показателей, определялся состав тела и биохимические показатели.

Для сравнения эффективности диетотерапии различной продолжительности было выделено 3 группы пациентов. 1 группа детей (n=46) находилась на стационарном лечении в течение 5-10 койко-дней, 2 группа (n=368) – 11-15 койко-дней, 3 группа (n=137) получала терапию в течение 16-32 койко-дней.

Для сравнения эффективности диетотерапии ожирения у пациентов различного возраста было выделено 3 группы детей. Возраст 1 группы детей (n=23) составлял 3-6 лет, 2 группы (n=164) – 7-11 лет, 3 группы (n=350) - 12-17 лет. Длительность лечения была сопоставимой во всех трех группах.

При выписке дети получали рекомендации для дальнейшего лечения на амбулаторном этапе. На основании метаболических показателей каждому ребенку составлялся индивидуальный нормокалорийный рацион питания, придерживаться которого рекомендовалось в домашних условиях. На втором этапе лечения, в амбулаторных условиях, пациенты выполняли рекомендации по питанию, физической активности, по показаниям назначалась сопутствующая терапия.

Катамнестическое обследование на амбулаторном этапе проведено у 258 пациентов (40,2% от общей выборки) в условиях поликлиники и стационара, в сроки от 3 месяцев до 8 лет после выписки. Медиана длительности наблюдения – 12 [6; 24] месяцев. Эффективность лечения у детей в процессе катамнестического наблюдения оценивалась по динамике SDS ИМТ. Динамика данного показателя в пределах  $\pm 0,1$  от достигнутого после стационарного этапа лечения расценивалась как стабилизация массо-ростовых показателей, снижение более чем на 0,1 – как снижение МТ, повышение более чем на 0,1 – как дальнейшее повышение МТ.

#### **2.4. Статистическая обработка**

данных выполнена с помощью программ Statistica for Windows 6.1 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Office Excel for Windows. Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных показателей. Проверка

нормальности распределения количественных признаков производился с применением критерия Колмогорова-Смирнова. Большинство количественных признаков признаки имели распределение, отличное от нормального, в связи с чем они представлены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей (1-й и 3-й квартили, Q1 и Q3, интерквартильный размах). Для оценки статистической значимости различий между группами определялись следующие параметры: количественные показатели, две независимые группы – метод Манна-Уитни; количественные показатели, связанные группы (до и после лечения) – критерий Вилкоксона; качественные показатели, две независимые группы – метод хи-квадрат, двусторонний критерий Фишера. Уровень статистической значимости был принят как достаточный при  $p < 0,05$ , при сравнении трех и более групп применялась поправка Бонферрони. Корреляционный анализ проводился методом Пирсона в связи с тем, что распределение признаков отличалось от нормального; вычислялся коэффициент корреляции  $r$ . Сила корреляции интерпретировалась по шкале Чеддока (0,3-0,5 – слабая, 0,5-0,7 – средняя, 0,7-0,9 – высокая, 0,9-1,0 – очень высокая [41]. В методических вопросах анализа мы придерживались рекомендаций, изложенных в пособии Ребровой О.Ю. [73].

## ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ОЖИРЕНИИ У ДЕТЕЙ

### 3.1. Структура коморбидной патологии при ожирении у детей

С целью выполнения поставленных задач нами проанализирована частота выявления коморбидной патологии и ее структура при ожирении у детей. Среди 537 детей основной группы НАЖБП, АГ, МС в различных сочетаниях или изолированно были диагностированы у 369 пациентов, что составило 68,7%. Коморбидная патология в группе сравнения выявлялась в 11,5% наблюдений ( $p < 0,001$ ).

Полный МС в соответствии с критериями IDF (2007) диагностирован у 124 детей с ожирением (27,3% из группы пациентов в возрасте  $\geq 10$  лет); НАЖБП – у 312 детей (58,1%), из них в стадии НАСГ – у 77 детей; АГ выявлена у 194 детей (36,1%), из них 26 пациентов имели АГ 2 степени. В группе сравнения частота выявления данной коморбидной патологии была статистически значимо ниже, при этом у детей с ИзбМТ не отмечалось сочетаний НАЖБП, АГ и МС между собой. НАСГ и АГ 2 степени у детей группы сравнения не выявлены.

Частота выявления НАЖБП у пациентов с МС составила 83,1%. Доля НАСГ в структуре изолированной формы НАЖБП составила 17,0%, при сочетании НАЖБП с АГ – 17,3%. При этом сочетание НАЖБП с МС повышало частоту НАСГ до 34,0% (различие статистически значимо).

Частота АГ 2 степени в группе детей с АГ/НАЖБП составила 10%. При МС АГ диагностировалась у 77,4% детей, и у 16,7% из них достигала 2 степени.

Частота встречаемости различных вариантов сочетания коморбидной патологии при ожирении у детей представлена на рисунке 3 и в таблице 6.

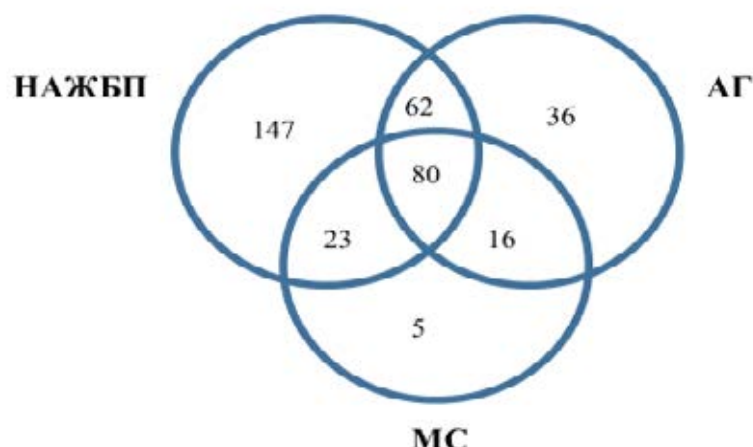
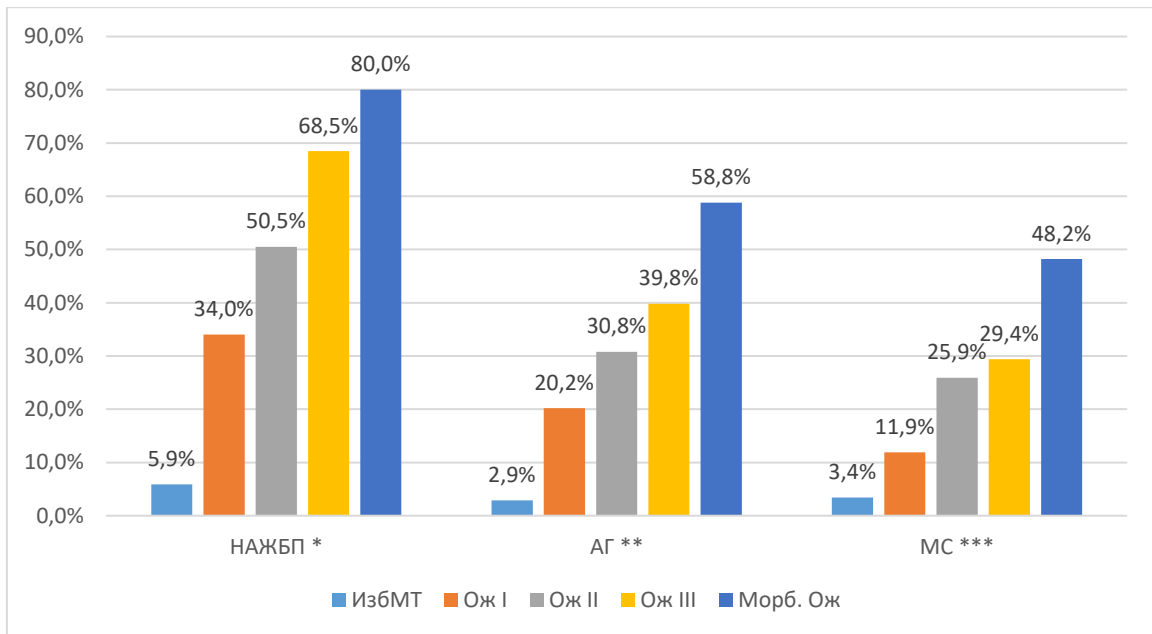


Рисунок 3 - Структура коморбидной патологии при ожирении у детей (n=537).

Таблица 6 - Структура коморбидной патологии при ИзбМТ и ожирении у детей, n (%)

Патология	Ожирение (n=537)	ИзбМТ (n=104)
НАЖБП изолированная	147 (27,4%)	6 (5,8%)
МС+АГ+НАЖБП	80 (14,9%)	-
АГ+НАЖБП	62 (11,5%)	-
АГ изолированная	36 (6,7%)	3 (2,9%)
МС+НАЖБП	23 (4,3%)	-
МС+АГ	15 (2,8%)	-
МС	5 (0,9%)	3 (2,9%)

С целью сравнительного анализа коморбидной патологии в зависимости от степени ожирения нами проанализирована частота НАЖБП, АГ и МС у детей с ИзбМТ и ожирением различной степени (рисунок 4).



Примечание: \* - все межгрупповые различия статистически значимы; \*\* - все различия статистически значимы, кроме I и II, а также II и III степенями ожирения; \*\*\* - все различия статистически значимы, кроме ИзбМТ и I степени, а также II и III степенями ожирения.

Рисунок 4 - Частота коморбидной патологии при ожирении различной степени у детей

Анализ частоты коморбидной патологии в зависимости от степени ожирения показал наличие роста частоты НАЖБП, АГ и МС по мере увеличения избытка МТ.

Частота выявления НАЖБП возрастала от 5,8% в группе ИзбМТ до 80,0% в группе морбидного ожирения. При этом НАСГ у детей группы сравнения не встречался, доля НАСГ в структуре НАЖБП на фоне ожирения I степени составляла 12,5%, II степени – 22,8%, III степени – 29,8%, морбидного ожирения – 23,4%. Все межгрупповые различия частоты НАЖБП были статистически значимы; НАСГ значительно реже встречался у детей с ожирением I степени по сравнению с III степенью.

Частота АГ варьировала от 2,9% (3 пациента) в группе сравнения до 58,8% в группе морбидного ожирения, при этом АГ встречалась достоверно реже при ожирении I степени по сравнению с III и морбидной степенью, при ожирении II и III степени по сравнению с морбидным. АГ 2 степени встречалась только у детей с ожирением, доля ее в общей структуре АГ составляла 5,3; 5,4; 15,3 и 23,4% у детей

с ожирением I, II, III степени и морбидным соответственно. АГ 2 степени статистически значимо чаще встречалась у детей с морбидным ожирением по сравнению с II степенью.

МС выявлен у 3 детей из группы сравнения (3,4% с учетом возраста пациентов в группе); частота его у детей с ожирением прогрессивно возрастала от 11,9% при I степени заболевания до 48,2% при морбидном ожирении. МС значимо реже выявлялся в группе сравнения и при ожирении I степени по сравнению с остальными группами, а также в группах ожирения II и III степени по сравнению с группой морбидного ожирения.

Нами был произведен анализ структуры коморбидной патологии и ее сочетаний у детей с ИзбМТ и ожирением различной степени (таблица 7).

Таблица 7 - Структура коморбидной патологии у детей с различной степенью ожирения, n (%)

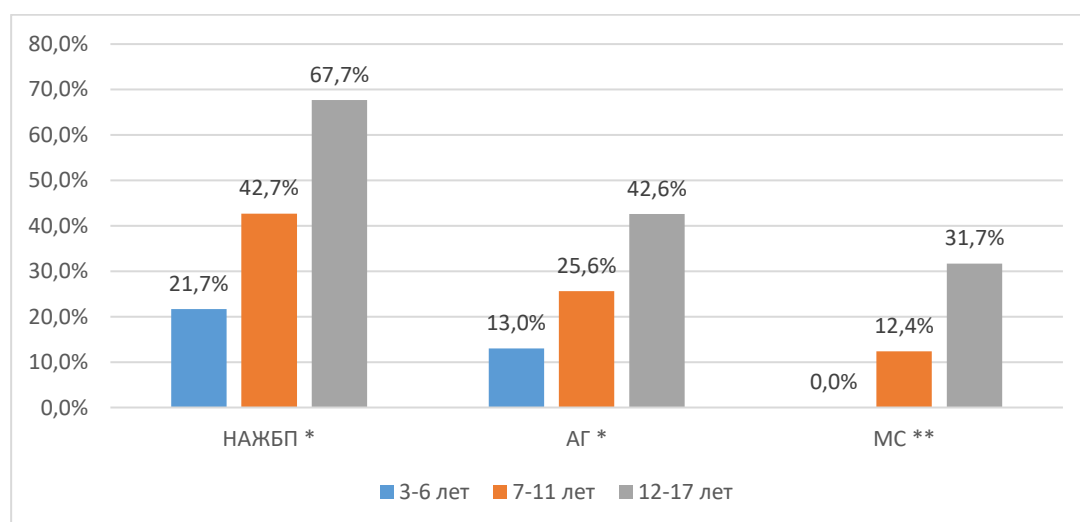
Патология	ИзбМТ (n=104)	I степень (n=94)	II степень (n=182)	III степень (n=181)	Морбидное ожирение (n=80)
НАЖБП изолированная <sup>1</sup>	6 (5,8%)	18 (19,1%)	41 (22,5%)	64 (35,4%)	24 (30%)
МС+АГ+НАЖБП <sup>2</sup>	0	9 (9,5%)	16 (8,7%)	37 (20,4%)	39 (48,8%)
АГ+НАЖБП <sup>3</sup>	0	5 (5,3%)	20 (11%)	22 (12,2%)	15 (18,8%)
АГ изолированная	3 (2,9%)	6 (6,3%)	12 (6,6%)	13 (7,2%)	5 (6,3%)
МС+НАЖБП <sup>4</sup>	0	1 (1,2%)	18 (9,9%)	7 (3,9%)	0
МС+АГ	0	0	12 (6,5%)	6 (3,3%)	1 (1,3%)
МС изолированный	3 (3,4%)	1 (1,2%)	2 (1,1%)	2 (1,1%)	0
МС/АГ/НАЖБП (≥1 осложнения) <sup>5</sup>	12 (11,5%)	39 (41,5%)	116 (63,7%)	144 (79,6%)	70 (87,5%)

Примечание: группа 1 – ИзбМТ, группа 2 – ожирение I степени, группа 3 – ожирение II степени, группа 4 – ожирение III степени, группа 5 – морбидное ожирение. <sup>1</sup>- p<sub>1-3</sub>, p<sub>1-4</sub>, p<sub>1-5</sub>, p<sub>2-4</sub>, p<sub>3-4</sub> статистически значимы; <sup>2</sup>- p<sub>2-4</sub>, p<sub>2-5</sub>, p<sub>3-5</sub>, p<sub>4-5</sub> статистически значимы; <sup>3</sup> – p<sub>2-5</sub> статистически значимы; <sup>4</sup> – p<sub>2-3</sub>, p<sub>3-4</sub> статистически значимы; <sup>5</sup> – все межгрупповые различия статистически значимы, кроме различия между 4 и 5 группами.

Частота изолированной НАЖБП была значимо ниже у детей с ИзбМТ по сравнению с ожирением II, III степени и морбидным, а также при ожирении I и II степени по сравнению с III степенью. МС в сочетании с АГ и НАЖБП значимо чаще выявлялся у детей с ожирением III степени по сравнению с I степенью и при морбидном ожирении по сравнению с менее выраженным ожирением. Частота выявления АГ в сочетании с НАЖБП была ниже при ожирении I степени, чем при морбидном. Частота сочетания МС с НАЖБП была ниже у детей с ожирением I степени по сравнению со II и с ожирением II степени по сравнению с III степенью. Наличие одного и более из трех перечисленных заболеваний значимо возрастало по мере увеличения степени ожирения.

Представленные в таблице 7 результаты отражают тенденцию к росту частоты сочетанных форм коморбидной патологии по мере нарастания степени ожирения. Важно, что уже в группе ИзбМТ 11,8% детей имеют одно из основных коморбидных заболеваний, несмотря на отсутствие ожирения.

С целью изучения характера коморбидной патологии при ожирении у детей различного возраста нами были проанализированы возрастные особенности частоты НАЖБП, АГ и МС (рисунок 5).



Примечание: группа 1 – 3-6 лет, группа 2 -7-11 лет, группа 3 -12-17 лет; \*  $p_{1-3}<0,05$ ,  $p_{2-3}<0,05$ ; \*\*  $p_{2-3}<0,05$

Рисунок 5 - Частота коморбидной патологии при ожирении у детей различного возраста

Выявлен рост частоты основной коморбидной патологии по мере увеличения возраста детей. Частота выявления НАЖБП увеличивалась от 21,7% в младшей возрастной группе до 67,7% в группе подростков. Этот диагноз встречался статистически значимо чаще в группе подростков по сравнению с остальными группами. Доля НАСГ в структуре НАЖБП составляла у детей 3-6 лет 40,0%, у детей 7-11 лет – 25,7%, у подростков – 24,0%. Частота АГ варьировала от 13,0% (3 пациента) в младшей возрастной группе до 42,6% в группе подростков 12-17 лет, при этом у подростков АГ выявлялась значимо чаще, чем в других группах. АГ 2 степени встречалась только в двух старших группах, и ее доля в общей структуре АГ составляла 19,0% у детей 7-11 лет и 12,1% у подростков (различия частоты не значимы). МС во второй возрастной группе был выявлен у 13 из 105 (12,4%) пациентов, соответствующего возрастным критериям диагностики данного состояния. Частота его выявления в группе подростков была статистически значимо выше и составляла 31,7%.

Нами проанализирована структура коморбидной патологии и ее сочетаний при ожирении у детей различного возраста (таблица 8)

Таблица 8 – Структура коморбидной патологии при ожирении у детей различного возраста, n (%)

Патология	3-6 лет (n=23)	7-11 лет (n=164)	12-17 лет (n=350)
НАЖБП изолированная	5 (21,7%)	44 (26,8%)	98 (28,0%)
МС+АГ+НАЖБП §	0	14 (8,5%)	71 (20,3%)
АГ+НАЖБП	0	15 (9,1%)	46 (13,1%)
АГ изолированная §	3 (13,0%)	17 (10,4%)	17 (4,9%)
МС+НАЖБП	0	3 (1,8%)	21 (6,0%)
МС+АГ	0	1 (0,6%)	15 (4,3%)
МС изолированный	0	1 (0,6%)	4 (1,1%)
МС/АГ/НАЖБП (≥1 осложнения) * §	8 (34,8%)	90 (54,9%)	272 (77,7%)

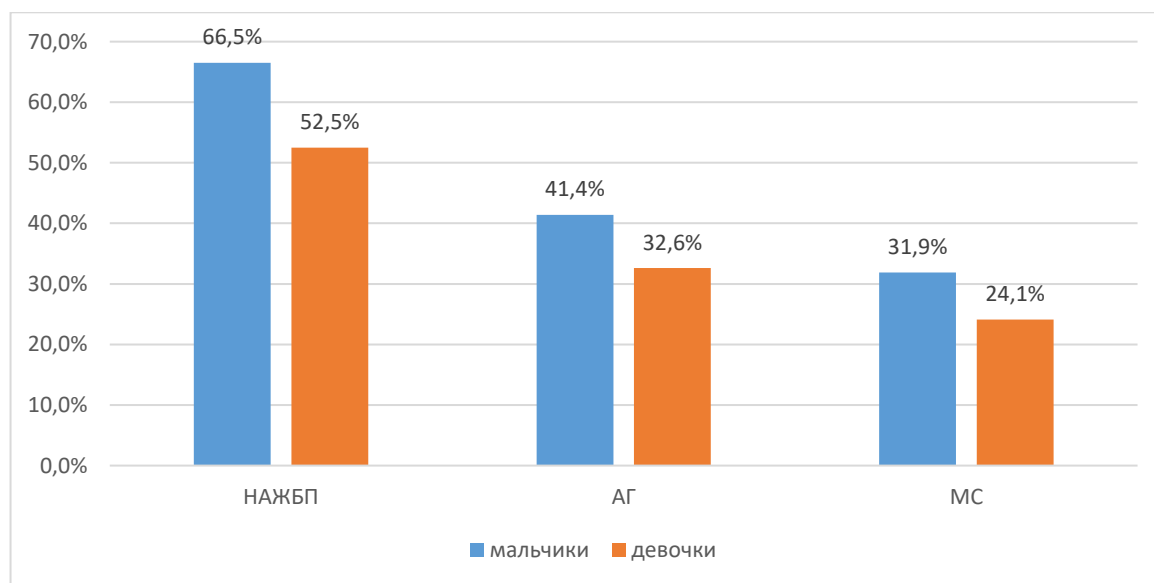
Примечание: группа 1 – дети 3-6 лет, группа 2 – дети 7-11 лет, группа 3 – дети 12-17 лет; \*  $p_{1-3} < 0,05$ , §  $p_{2-3} < 0,05$ .



Частота изолированной НАЖБП не имела статистически значимых межгрупповых различий. Изолированная АГ значимо чаще выявлялась у детей 7-11 лет по сравнению с подростками, для которых было характерно сочетание нескольких коморбидных заболеваний. Наличие одного и более из трех перечисленных заболеваний у подростков выявлялось значимо чаще, чем в двух младших возрастных группах.

Представленные в таблице 8 результаты отражают тенденцию к стабилизации или снижению частоты изолированных форм и росту частоты сочетанных форм патологии по мере увеличения возраста пациентов. Необходимо отметить, что около трети дошкольников с ожирением уже имеют те или иные коморбидные диагнозы, несмотря на сравнительно небольшой стаж болезни.

С целью изучения характера коморбидной патологии при ожирении в зависимости от пола детей нами были изучены частота и структура коморбидной патологии у мальчиков и девочек с ожирением (рисунок 6).



Примечание: НАЖБП - межгрупповые различия статистически значимы

Рисунок 6 - Частота коморбидной патологии у мальчиков и девочек с ожирением

Частота выявления НАЖБП у мальчиков была ниже, чем у девочек ( $p=0,0013$ ). Доля НАСГ в структуре НАЖБП также была выше в группе мальчиков (33,6%), чем в группе девочек (17,2%) ( $p=0,0006$ ). Различие частоты АГ и МС не

имело статистической значимости. АГ 2 степени чаще встречалась среди пациентов мужского пола (16,9%), чем женского (10,5%) ( $p > 0,05$ ).

Нами проанализирована структура коморбидной патологии и ее сочетаний при ожирении у детей в зависимости от пола (таблица 9).

Таблица 9 – Структура коморбидной патологии у мальчиков и девочек с ожирением, n (%)

Патология	Мальчики (n=215)	Девочки (n=322)	p
НАЖБП изолированная	60 (27,9%)	87 (27,0%)	>0,05
МС+АГ+НАЖБП	55 (25,4%)	40 (12,4%)	0,0004
АГ+НАЖБП	28 (13,0%)	34 (10,6%)	>0,05
АГ изолированная	12 (5,6%)	24 (7,5%)	>0,05
МС+НАЖБП	10 (4,7%)	17 (5,2%)	>0,05
МС+АГ	3 (1,4%)	14 (4,3%)	>0,05
МС изолированный	0	6 (1,9%)	<0,05
МС/АГ/НАЖБП (≥1 осложнения)	158 (73,5%)	211 (65,5%)	0,04

Сочетание всех трех коморбидных ожирению заболеваний, а также наличие как минимум одного из них чаще встречалось в группе мальчиков. Случаи МС, не сопровождавшегося АГ и НАЖБП, отмечались только у девочек с ожирением.

## **3.2. Клиническая характеристика обследованных детей**

С целью изучения клинико-anamnestических особенностей коморбидной патологии при ожирении у детей нами проанализированы данные анамнеза жизни детей, включая наследственную отягощенность по хроническим неинфекционным заболеваниям, массо-ростовые показатели при рождении и характер вскармливания на первом году жизни. Изучены антропометрические данные пациентов на момент включения в исследование, проанализированы результаты физикального обследования, в том числе характерные для ожирения изменения кожи, исследованы гемодинамические показатели у детей с ИзбМТ и ожирением.

### **3.2.1. Анамнез жизни детей с ожирением**

#### **Генеалогический анамнез**

Наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым и метаболическим заболеваниям является известным фактором риска развития ожирения у детей. Это связано как с генетической предрасположенностью к избыточному увеличению МТ, так и со стереотипами питания и физической активности в семье [74]. С целью изучения особенностей генеалогического анамнеза у детей с ожирением различной степени, возраста и пола, а также на фоне коморбидной патологии нами была изучена частота наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний (ожирения, СД 2 типа, сердечно-сосудистой патологии) в семьях обследованных детей.

В семьях детей с ожирением (n=537) один или оба родителя страдали ожирением у 401 (74,7%) ребенка, АГ - у 283 (52,7%) детей, СД 2 типа - у 129 (40,8%) детей, ИБС - у 62 (11,5%) детей, патологией щитовидной железы - у 50 (9,3%) детей, ЖКБ – у 43 (8,0%) детей, МКБ – у 22 (4,1%) детей. В семьях детей с ИзбМТ (n=104) один или оба родителя страдали ожирением у 70 (67,3%) детей, АГ – у 52 (50%) детей, СД 2 типа – у 46 (44,2%) детей, ИБС – у 12 (11,5%) детей, ЖКБ – у 12 (11,5%) детей, заболеваниями щитовидной железы – у 9 (8,6%) детей.

Статистически значимых различий частоты наследственной отягощенности у детей обеих групп не выявлено. Проанализирована частота хронических неинфекционных заболеваний в семьях детей с различной коморбидной патологией при ожирении (таблица 10).

Таблица 10 – Хронические неинфекционные заболевания в семьях детей с различной коморбидной патологией, n (%)

Заболевание	НО (n=168)	НАЖБП (n=147)	АГ (n=98)	МС (n=124)
Ожирение	123 (73,2%)	116 (78,9%)	73 (74,5%)	89 (71,8%)
СД 2 типа	67 (39,9%)	68 (46,3%)	35 (35,7%)	49 (39,5%)
АГ *	77 (45,8%)	70 (47,6%)	61 (62,2%)	76 (61,3%)
ИБС *	17 (10,1%)	9 (6,1%)	12 (12,1%)	24 (19,4%)

Примечание: группа 1 – дети с НО, группа 2 – дети с НАЖБП, группа 3 – дети с АГ, группа 4 – дети с МС; \*  $p_{1-3} < 0,05$ ,  $p_{1-4} < 0,05$ ,  $p_{2-3} < 0,05$ ,  $p_{2-4} < 0,05$

Ожирение и СД 2 типа в семьях детей с НО и различной коморбидной патологией встречались с сопоставимой частотой. АГ и ИБС у близких родственников достоверно чаще регистрировались в семьях детей с ожирением, протекающим с МС или АГ, чем среди детей с НАЖБП и неосложненным ожирением. Проанализирована частота наследственной отягощенности у детей в зависимости от степени ожирения и возраста (таблицы 11 и 12)

Таблица 11 – Хронические неинфекционные заболевания в семьях детей с ИзбМТ и ожирением различной степени, n (%)

Заболевание	ИзбМТ (n=104)	I степень (n=94)	II степень (n=182)	III степень (n=181)	Морбидное ожирение (n=80)
Ожирение	70 (67,3%)	70 (74,5%)	129 (70,9%)	135 (74,6%)	67 (83,8%)
СД 2 типа	46 (44,2%)	31 (32,9%)	79 (43,4%)	72 (39,8%)	37 (46,3%)
АГ	52 (50,0%)	47 (50,0%)	93 (51,1%)	101 (55,8%)	42 (52,5%)
ИБС	12 (11,5%)	8 (8,5%)	24 (13,2%)	23 (12,7%)	7 (8,8%)

Примечание: межгрупповые различия недостоверны

Таблица 12 – Хронические неинфекционные заболевания в семьях детей с ожирением различного возраста, n (%)

Заболевание	3-6 лет (n=23)	7-11 лет (n=164)	12-17 лет (n=350)
Ожирение	19 (82,6%)	129 (78,7%)	253 (72,3%)
СД 2 типа	12 (52,2%)	73 (44,5%)	134 (38,3%)
АГ	13 (56,5%)	86 (52,4%)	184 (52,6%)
ИБС	3 (13,0%)	20 (12,2%)	39 (11,1%)

Примечание: межгрупповые различия недостоверны

При анализе частоты выявления хронических неинфекционных заболеваний в семьях детей с ожирением различной степени и различного возраста межгрупповые различия не выявлены.

Сравнительные показатели частоты хронических неинфекционных заболеваний в семьях мальчиков и девочек с ожирением представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Хронические неинфекционные заболевания в семьях мальчиков и девочек с ожирением, n (%)

Заболевание	Мальчики (n=215)	Девочки (n=322)	p
Ожирение	155 (72,1%)	246 (76,4%)	>0,05
СД 2 типа	104 (48,4%)	115 (35,7%)	0,006
АГ	109 (50,7%)	174 (54,0)	>0,05
ИБС	20 (9,3%)	42 (13,0%)	>0,05

Анализ генеалогического анамнеза у пациентов с ожирением различного пола показал, что в семьях мальчиков с ожирением, по сравнению с девочками, чаще диагностировался СД 2 типа ( $p=0,006$ ), остальные заболевания встречались с сопоставимой частотой.

Таким образом, анализ наследственной отягощенности по хроническим неинфекционным заболеваниям показал, что более высокая частота сердечно-

сосудистой патологии (АГ, ИБС) отмечается в семьях детей с ожирением, отягощенным АГ и МС. Высокая частота СД 2 типа у близких родственников мальчиков с ожирением может являться фактором риска метаболических нарушений в этой группе детей. У детей с ожирением различной степени и различного возраста характеристика генеалогического анамнеза не имела статистически значимых межгрупповых различий.

### **Раннее развитие**

Существует точка зрения о влиянии массы тела ребенка при рождении на его нутритивный статус в дальнейшей жизни. В ряде исследований показано, что дети с низкими массо-ростовыми показателями при рождении имеют более высокий риск развития ожирения в детском и подростковом возрасте. При этом, однако, необходимо учитывать характер питания детей, рожденных с низкой МТ, поскольку у маловесных детей применяются активные методы восполнения дефицита МТ с использованием специальных смесей, обогащенных нутриентами. Согласно концепции метаболического программирования, именно избыточное потребление нутриентов, в первую очередь белка, ассоциировано с развитием метаболических нарушений в дальнейшей жизни [18, 50].

С целью изучения особенностей массо-ростовых показателей при рождении у детей с ожирением мы проанализировали данные антропометрические показатели в зависимости от наличия коморбидной патологии, степени ожирения, возраста и пола (таблицы 14-18).

Таблица 14 - Антропометрические показатели при рождении у детей с ИзбМТ и ожирением, Ме [Q1; Q3]

Показатель	ИзбМТ (n=104)	Ожирение (n=537)
МТ, г	3350 [3130; 3555]	3500 [3200; 3800]
Длина тела, см	51 [50; 52]	51 [52; 54]

Примечание: межгрупповые различия недостоверны

Анализ массы и длины тела при рождении у детей с ожирением и ИзбМТ не имел статистически значимых различий.

Таблица 15 - Антропометрические показатели при рождении у детей с ожирением в зависимости от коморбидной патологии, Me [Q1; Q3]

Показатель	НО (n=168)	НАЖБП (n=147)	АГ (n=98)	3 группа (n=124)
МТ, г	3500 [3200; 3755]	3495 [3200; 3830]	3500 [3100; 3800]	3485 [3200; 3750]
Длина тела, см	52 [51; 53]	52 [51; 54]	52 [51; 54]	52 [51; 53]

Примечание: межгрупповые различия недостоверны

Как показано в таблице 15, у пациентов с коморбидной патологией и с неосложненным ожирением значения массы и длины тела при рождении достоверно не различались.

Таблица 16 - Антропометрические показатели при рождении у детей с ИзбМТ и ожирением различной степени, Me [Q1; Q3]

Показатель	ИзбМТ (n=104)	I степень (n=94)	II степень (n=182)	III степень (n=181)	Морбидное ожирение (n=80)
МТ, г	3350 [3130; 3555]	3450 [3185; 3700]	3475 [3160; 3750]	3500 [3200; 3840]	3550 [3380; 3900]
Длина тела, см*	51 [50; 52]	52 [50; 53]	52 [51; 53]	52 [51; 54]	52 [51; 54]

Примечание: группа 1 – ИзбМТ, группа 2 – ожирение I степени, группа 3 -ожирение II степени, группа 4 – ожирение III степени, группа 5 – морбидное ожирение; \*  $p_{1-4}=0,003$ ,  $p_{1-5}=0,001$

Данные, представленные в таблице 16, показывают, что значения МТ при рождении не имели достоверных различий между группами детей с различной степенью ожирения. Дети с ИзбМТ имели более низкую длину тела по сравнению с детьми с ожирением III степени и морбидным.

Таблица 17 - Антропометрические показатели при рождении у детей с ожирением различного возраста, Me [Q1; Q3]

Показатель	3-6 лет (n=23)	7-11 лет (n=164)	12-17 лет (n=350)
МТ, г	3550 [3220; 3770]	3500 [3200; 3800]	3500 [3200; 3800]
Длина тела, см	52 [51; 54]	52 [51; 54]	52 [51; 53]

Примечание: межгрупповые различия недостоверны.

Как показано в таблице 17, у детей с ожирением разного возраста значения массы и длины тела при рождении не имели статистически значимых различий.

Таблица 18 - Антропометрические показатели при рождении у детей с ожирением различного пола, Me [Q1; Q3]

Показатель	Мальчики (n=215)	Девочки (n=322)	p
МТ, г	3550 [3200; 3900]	3475 [3170; 3700]	0,006
Длина тела, см	52 [51; 54]	52 [50; 53]	0,0001

Масса и длина тела при рождении в группе девочек с ожирением были статистически значимо ниже, чем в группе мальчиков.

Длительность грудного вскармливания (ГВ) в основной группе пациентов составила от 0 до 48 мес., медиана 4 [2; 9] мес., на искусственном вскармливании с рождения находилось 48 пациентов (8,9%). В группе сравнения длительность ГВ составила 0-19 мес., медиана 5 [3; 7] мес., с рождения на искусственном вскармливании были 4 ребенка (11,8%), статистически значимых различий с основной группой не обнаружено. В группе сравнения длительность ГВ отрицательно коррелировала с величиной ОТ ( $R=-0,55$ ). Увеличение продолжительности ГВ у пациентов сопровождается снижением медианы SDS ИМТ (рисунок 7), при этом у детей, находившихся на ГВ не более 3 мес., SDS ИМТ достоверно выше, чем у пациентов, получавших грудное молоко в течение 7-12 мес. ( $p=0,0026$ ).



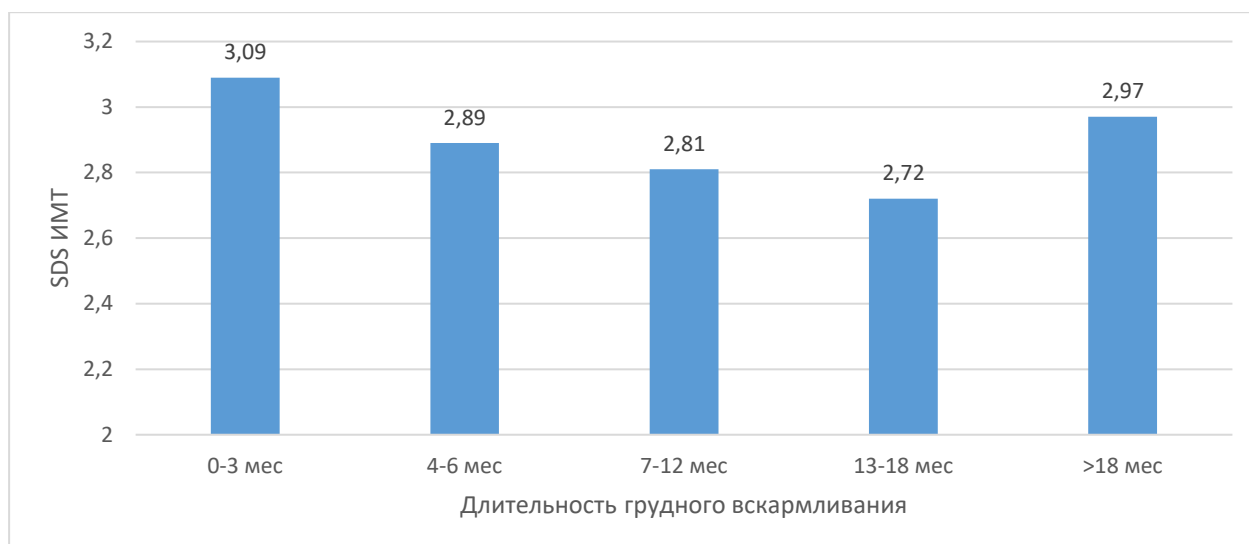


Рисунок 7 - Медиана SDS ИМТ у детей с ИзбМТ и ожирением с различной продолжительностью грудного вскармливания (n=571)

Зависимость формирования коморбидной патологии от длительности ГВ не выявлена: продолжительность ГВ у пациентов с неосложненным ожирением – 5 [2; 10] мес., с изолированной НАЖБП – 3,5 [2; 8] мес., с АГ – 3 [2; 8] мес., с МС – 4 [1; 12] мес. ( $p>0,05$ ). Процент детей, получавших искусственные смеси с рождения, сопоставим во всех группах (7,1, 10,9, 10,2 и 8,1% соответственно,  $p>0,05$ ).

Продолжительность ГВ у пациентов с ожирением I степени составила 4 [1,75; 9,5] мес., II степени – 5 [2; 10] мес., III степени – 3 [1; 8] мес., с морбидным ожирением – 3 [2; 6] мес,  $p>0,05$ . Доля детей, получавших искусственные смеси с рождения – 11,8, 8,5, 7,1, 10,5 и 10,0% при ИзбМТ, ожирении I, II, III степени и морбидном ожирении соответственно ( $p>0,05$ ).

Длительность ГВ у детей с ожирением младшего возраста составляла 4 [2; 10] мес., у пациентов в возрасте 7-11 лет – 3,75 [1,75; 8] мес., в группе подростков – 4 [2; 11] мес,  $p>0,05$ . Доля детей, получавших искусственные смеси с рождения, была сопоставимой во всех трех группах (4,3, 11,6 и 8,0% соответственно,  $p>0,05$ ). В младшей возрастной группе длительность ГВ имела отрицательную корреляцию с уровнем постнагрузочной гликемии по результатам СГТТ ( $R=-0,59$ ); таким образом длительное ГВ ассоциировалось с сохранением нормальной толерантности к глюкозе.

У мальчиков с ожирением медиана продолжительности ГВ у составила 3 [1; 9] мес., у девочек – 4 [2; 10] месяцев ( $p>0,05$ ). Процентная доля мальчиков и девочек, находившихся на искусственном вскармливании с рождения, была сопоставимой (10,7 и 7,8% соответственно,  $p>0,05$ ).

### 3.2.2. Анамнез заболевания

Анализ анамнестических данных обследованных детей показал, что возраст начала избыточного увеличения МТ, по оценке родителей, составил от 0,5 до 14 лет, медиана 6 [4; 9] лет. При этом на момент госпитализации в специализированное отделение возраст детей достигал 13 [11; 15] лет, что указывает на отсутствие у родителей знаний об опасности ожирения и высоком риске коморбидной патологии. У детей группы сравнения избыточная прибавка в МТ начиналась позже – в возрасте от 3 до 15 лет, медиана 7 [5; 10] лет ( $p=0,019$ ).

При отсутствии коморбидной патологии дебют избыточного увеличения МТ составил 6 [3; 7] лет, при изолированной НАЖБП – 5 [3; 7,5] лет, при АГ – 6 [3; 8] лет, при МС – 6 [3; 9] лет ( $p>0,05$ ).

Дебют ожирения у детей с I степенью заболевания происходил в 7 [4; 9] лет, II степени – в 6 [3; 8] лет, III степени – в 6 [3; 7] лет, в группе детей с морбидным ожирением – в 3 [2; 6] года. Морбидное ожирение стартовало в более раннем возрасте, чем ожирение более низких степеней и ИзбМТ ( $p<0,001$ ).

При анализе дебюта заболевания в зависимости от возраста при госпитализации выявлено, что у детей дошкольного возраста начало ожирения отмечалось в 2 [1; 3] года, в группе детей 7-11 лет – в 5 [3; 6] лет, у подростков с ожирением – в 7 [3; 9] лет ( $p<0,05$ ). У мальчиков и девочек начало ожирения происходило в приблизительно одинаковом возрасте: 6 [3,3; 8] и 5 [3; 8] лет соответственно ( $p>0,05$ ).

К моменту госпитализации длительность заболевания у детей с ожирением составила 6 [4; 9] лет, в группе сравнения - 5 [3; 7] лет ( $p=0,03$ ). Продолжительность заболевания у детей с неосложненным ожирением (5 [3; 7] лет) была меньше, чем в группах НАЖБП, АГ и МС (6 [5; 9], 6 [4; 9] и 7 [5; 11] лет соответственно ( $p<0,0001$ )).

Сравнительный анализ стажа заболевания у пациентов с ожирением различной степени показал, что в группе пациентов с ожирением I степени повышенные весовые показатели наблюдались в течение 5 [4; 9] лет, II степени – 6 [4; 9] лет, III степени – 6 [4; 9] лет, при морбидном ожирении – 7 [5; 10] лет. У детей с морбидным ожирением длительность заболевания была выше, чем в группе сравнения ( $p=0,002$ ). Также в группе морбидного ожирения стаж заболевания коррелировал с МТ, ИМТ, ОТ и ОБ ( $R=0,58, 0,53, 0,53$  и  $0,51$  соответственно); при ожирении более низкой степени антропометрические показатели не зависели от длительности заболевания.

У детей младшей возрастной группы ожирение существовало в течение 3 [3; 4] лет, в группе пациентов в возрасте 7-11 лет – в течение 5 [3; 6,5] лет, у подростков с ожирением – 7 [5; 10] лет ( $p<0,05$ ). В младшей возрастной группе длительность заболевания коррелировала с МТ, ОТ и ОБ ( $R=0,51, 0,69$  и  $0,67$  соответственно). Длительность заболевания у мальчиков и девочек была сопоставимой: 6 [4; 8] и 6 [4; 9] лет соответственно ( $p>0,05$ ).

### **3.2.3. Антропометрическая характеристика обследованных детей**

С целью сравнительного изучения особенностей антропометрических показателей у детей, включенных в исследование, нами были проанализированы абсолютные (МТ, рост, ОТ, ОБ) и расчетные (ИМТ, SDS ИМТ) параметры у детей с ожирением различной степени, различного пола и возраста, а также в группах детей с различными вариантами коморбидной патологии.

Общая антропометрическая характеристика детей основной группы и группы сравнения представлена в таблице 19.

Таблица 19 - Антропометрические показатели детей с ожирением и ИзбМТ, Me [Q1; Q3]

Показатель	Ожирение (n=537)	ИзбМТ (n=104)	p
МТ, кг	84,5 [68,35; 101,85]	70,7 [61,5; 75,6]	<0,0001
Рост, см	162,75 [152,5; 170]	163,5 [159; 168]	0,66
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,85 [28,5; 35,7]	25,8 [24; 27,4]	<0,0001
SDS ИМТ	2,98 [2,62; 3,62]	1,75 [1,61; 1,88]	<0,0001
ОТ, см	96 [87; 106]	81,5 [77,5; 87]	<0,0001
ОБ, см	110 [100; 118]	105,5 [95,5; 108,5]	0,008

На момент включения в исследование все антропометрические показатели, за исключением роста, были выше у пациентов основной группы, чем в группе сравнения.

Антропометрическая характеристика детей с ожирением в зависимости от наличия коморбидной патологии представлена в таблице 20.

Таблица 20 - Антропометрическая характеристика пациентов с ожирением в зависимости от коморбидной патологии, Me [Q1; Q3]

Показатель	НО (n=168)	НАЖБП (n=147)	АГ (n=98)	МС (n=124)
МТ, кг *	68,4 [54; 83,4]	85 [72; 100,6]	88,2 [73,2; 103]	103,7 [89,7; 121]
Рост, см*	154 [144; 163,8]	162 [154; 170]	164 [154; 171]	169,5 [163,3; 178,8]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> *	28,3 [25,6; 30,8]	32,6 [29,4; 35,3]	32,9 [28,9; 37,1]	35,1 [32,5; 39,8]
SDS ИМТ **	2,68 [2,39; 3,04]	3,09 [2,78; 3,63]	3,17 [2,68; 3,83]	3,13 [2,84; 3,85]
ОТ, см *	86 [79; 93]	97 [90; 105]	97 [89,4; 108]	105,5 [97; 116]
ОБ, см *	101,5 [92; 108,5]	110 [102; 118]	112 [102; 119]	119 [112; 125]

Примечание: группа 1 – дети с НО, группа 2 – дети с НАЖБП, группа 3 – дети с АГ, группа 4 – дети с МС; \* p<sub>1-2</sub>, p<sub>1-3</sub>, p<sub>1-4</sub>, p<sub>2-4</sub>, p<sub>3-4</sub> статистически значимы; \*\* p<sub>1-2</sub>, p<sub>1-3</sub>, p<sub>1-4</sub>, статистически значимы

При проведении сравнительного анализа антропометрических показателей у детей с различной коморбидной патологией выявлены статистически значимые различия по большинству показателей. Недостоверными являлись только различия

средних значений SDS ИМТ между группами детей с изолированной НАЖБП и с МС, а также между группами АГ и МС.

Антропометрическая характеристика детей с ИзбМТ и ожирением различной степени представлена в таблице 21.

Таблица 21 - Антропометрическая характеристика пациентов с различной степенью ожирения, Me [Q1; Q3]

Показатель	ИзбМТ (n=104)	I степень (n=94)	II степень (n=182)	III степень (n=181)	Морбидное ожирение (n=80)
МТ, кг*	70,7 [61,5; 75,8]	75,5 [59,6; 85,0]	81,6 [67,0; 92,4]	92,4 [75,5; 107,6]	114,7 [76,6; 133,1]
Рост, см	163,5 [159; 168]	163 [154; 168,5]	162 [153; 168]	162,2 [152,5; 170,7]	165 [147; 174]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> *	25,8 [24; 27,4]	28,3 [25,5; 30]	30,9 [27,9; 32,9]	34,4 [31,3; 37,3]	41,8 [33,3; 45,2]
SDS ИМТ*	1,75 [1,61; 1,88]	2,3 [2,17; 2,41]	2,77 [2,63; 2,91]	3,39 [3,16; 3,68]	4,47 [4,22; 5,03]
ОТ, см*	81,5 [77,5; 87]	88 [81; 93]	92 [86,6; 99]	100 [93; 109]	114 [98; 125]
ОБ, см **	105,5 [95,5; 108,5]	103,5 [95; 111]	106 [99; 115]	113 [105; 121]	123 [106; 138,5]

Примечание: группа 1 – ИзбМТ, группа 2 – ожирение I степени, группа 3 – ожирение II степени, группа 4 – ожирение III степени, группа 5 – морбидное ожирение; \* все межгрупповые различия статистически значимы; \*\* $p_{4-5} > 0,05$ , остальные различия статистически значимы

При проведении сравнительного анализа антропометрических данных детей с различной степенью ожирения между всеми исследуемыми группами выявлены статистически значимые различия. Рост у детей с различными степенями ожирения значимо не различался, ОБ у детей с ожирением I и II степеней была сопоставимой с данным показателем в группе сравнения. Также не выявлено различий МТ у детей с ожирением I степени и ИзбМТ. Антропометрические показатели детей с ожирением разного возраста представлены в таблице 22.

Таблица 22 - Антропометрическая характеристика детей с ожирением разного возраста, Me [Q1; Q3]

Показатель	3-6 лет (n=23)	7-11 лет (n=164)	12-17 лет (n=350)
МТ, кг *	38,4 [33,1; 45,9]	64,25 [54,5; 76,0]	94,3 [83,8; 109,5]
Рост, см*	125,5 [120; 130]	151 [144; 156,5]	167,3 [162; 173]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> *	25,1 [22,4; 27,4]	28,3 [25,8; 31,3]	33,6 [30,8; 37,6]
SDS ИМТ **	3,92 [3,58; 5,24]	3,03 [2,67; 3,59]	2,96 [2,59; 3,47]
ОТ, см*	77 [69,8; 80]	87 [81; 95]	100 [92; 109,5]
ОБ, см*	82 [76; 87]	99 [92; 105]	115 [108; 121]

Примечание: группа 1 – 3-6 лет, группа 2 – 7-11 лет, группа 3 – 12-17 лет; \* $p_{1-2}$ ,  $p_{1-3}$  и  $p_{2-3}$  статистически значимы, \*\*  $p_{1-2}$  и  $p_{1-3}$  статистически значимы

Несмотря на различия в возрасте, SDS ИМТ статистически не различался в группах подростков и детей 7-11 лет, а у детей младшего возраста был значимо выше, чем в двух старших группах. Это может свидетельствовать об отсутствии настороженности родителей в отношении избытка МТ у ребенка дошкольного возраста, позднем обращении к врачу и несвоевременной диагностике ожирения.

Сравнительная антропометрическая характеристика мальчиков и девочек с ожирением представлена в таблице 23.

Таблица 23 - Антропометрическая характеристика пациентов различного пола, Me [Q1; Q3]

Показатель	Мальчики (n=215)	Девочки (n=322)	p
МТ, кг	88,2 [68,35; 113]	83,7 [68,2; 96]	0,001
Рост, см	164,5 [152,5; 177]	161,25 [153; 167,5]	0,0001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,7 [28,9; 36,5]	31,4 [28,4; 35]	>0,05
SDS ИМТ	3,26 [2,83; 3,87]	2,88 [2,55; 3,32]	0,00
ОТ, см	101 [91,5; 111]	93 [86; 101]	0,00
ОБ, см	110 [100; 120]	109 [99; 117]	>0,05

Большинство изучаемых антропометрических показателей были статистически значимо выше в группе мальчиков с ожирением. Значимых межгрупповых различий не имели ИМТ и ОБ.

Более выраженное ожирение у мальчиков на момент обращения в специализированную клинику может указывать на меньшую обеспокоенность родителей в отношении МТ детей мужского пола. Девочки, особенно в подростковом возрасте, традиционно уделяют больше внимания внешности и многие из них предпринимают определенные усилия для контроля МТ, что может служить одной из причин более низкой степени ожирения в группе девочек.

Абдоминальное ожирение, при котором показатель ОТ превышал 90-й перцентиль с учетом возраста и пола детей, было диагностировано у 479 пациентов (89,2%) с ожирением. В группе сравнения абдоминальное ожирение зарегистрировано у 21 (20,2%) детей,  $p < 0,001$ . Частота абдоминального ожирения у детей с неосложненным ожирением была ниже (71,4%), чем у детей с НАЖБП (95,9%), АГ (95,9%) и МС (100%) ( $p < 0,05$ ).

При ожирении I степени ОТ превышала 90-й перцентиль у 68,1% детей, II степени – у 90,1%, III степени – у 96,1%, при морбидном ожирении – у всех пациентов, при I степени частота абдоминального ожирения была значимо ниже, чем при более высоких. У подростков 12-17 лет с ожирением частота абдоминального ожирения была статистически значимо выше (92,9%), чем у детей 2-6 лет (69,6%) и 7-11 лет (84,1%). У мальчиков и девочек с ожирением данный признак встречался в 89,3 и 89,1% случаев ( $p > 0,05$ ).

#### **3.2.4. Результаты клинического осмотра обследованных детей**

При клиническом осмотре у детей с ожирением часто выявлялись характерные для этого заболевания изменения кожи: черный акантоз и стрии. Черный акантоз, являющийся значимым маркером ИР и ГИ, обнаружен у 119 детей (22,2%), возраст пациентов с черным акантозом – 14 [12; 15] лет. Среди детей с черным акантозом частота ИР составила 87,4%, ГИ – 88,2%. В группах пациентов

с ГИ и ИР частота выявления акантоза 24,6 и 25,4% соответственно. Стрии в различных стадиях развития (багровые, розовые, белые) выявлены у 273 детей (50,8%) в возрасте 14 [12; 16] лет. В группе сравнения акантоз обнаружен у 6 детей (5,8%), стрии – у 15 (14,4%),  $p < 0,05$ .

Указанные изменения кожи выявлялись чаще по мере присоединения коморбидной патологии. Так, у детей с неосложненным ожирением акантоз зафиксирован в 12,5% случаев, с АГ – 19,4%, с НАЖБП – 27,2%, с МС – 31,5%; при неосложненном ожирении частота данного симптома была ниже, чем в группах НАЖБП ( $p = 0,002$ ) и МС ( $p = 0,0001$ ). Стрии на коже выявлялись у 30,4% детей с неосложненным ожирением, у 48,3% - с изолированной НАЖБП, у 58,2% детей с АГ и у 75,8% детей с МС; все межгрупповые различия частоты достоверны.

При увеличении избытка МТ у детей частота выявления данных изменений кожных покровов нарастала. Так, частота выявления черного акантоза у детей с ожирением I степени составляла 14/14,9%, II степени – 26/14,3%, III степени – 46/25,4%, с морбидным ожирением – 33/41,3%. У детей с морбидным ожирением частота этого признака была статистически значимо выше, чем в группах с ожирением I и II степени. Стрии на коже выявлялись у 29/30,9% детей с ожирением I степени, II степени – 87/47,8%, III степени – 109/60,2%, с морбидным ожирением – 48/60,0%. В группах с ожирением I и II степени стрии выявлялись значимо реже, чем при ожирении III степени и морбидном ожирении.

Частота выявления черного акантоза у детей младшего возраста составляла 4/17,4%, в возрасте 7-11 лет – 22/13,4%, у подростков – 93/26,6%. У подростков данный признак отмечался статистически значимо чаще, чем у детей 7-11 лет. Стрии на коже в младшей возрастной группе обнаружены у 1 ребенка (4,3%), частота их у детей 7-11 лет составила 45/27,4%, у подростков – 227/64,9%,  $p < 0,05$ . В группе девочек с ожирением стрии выявлялись чаще, чем у мальчиков (55,6% против 43,7%,  $p = 0,007$ ). Частота выявления черного акантоза не имела статистически значимых межгрупповых различий (25,6 и 19,9% у мальчиков и девочек соответственно).



Всем детям при поступлении в стационар в рамках первичного осмотра измерялись АД и ЧСС. В период стационарного лечения эти показатели измерялись ежедневно в утреннее и вечернее время и фиксировались в медицинской документации. Нами проанализированы показатели АД и ЧСС на момент включения детей в исследование.

При анализе гемодинамических показателей в группе детей с ожирением медиана САД составила 119,5 [110; 125] мм рт.ст., ДАД – 75 [70; 80] мм рт.ст. САД и/или ДАД, превышающее 95 перцентиль с учетом роста, возраста и пола (критерий диагностики АГ), было зафиксировано у 194 детей (36,1%), у 26 из них показатели АД превышали значение 99 перцентиля на 5 и более мм рт.ст, что расценивалось как АГ 2 степени. В группе сравнения уровень САД составлял 110 [101; 115] мм рт.ст, ДАД – 70 [65; 75] мм рт.ст., различия с основной группой статистически значимы ( $p < 0,005$ ). АГ 1 степени выявлена у 3 пациентов в группе сравнения, АГ 2 степени у детей с ИзбМТ не зафиксирована.

Сравнительная характеристика показателей АД представлена на рисунке 8.

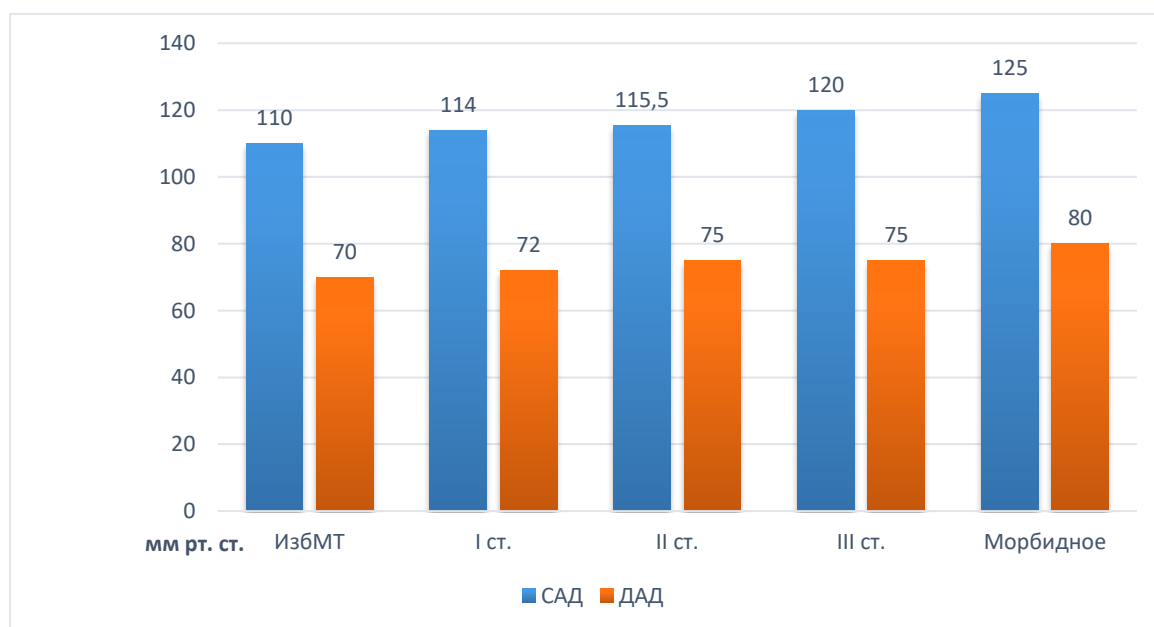


Рисунок 8 - Медиана САД и ДАД у детей с ИзбМТ и ожирением различной степени

Медиана САД и ДАД статистически значимо возрастала по мере увеличения степени избытка МТ. Уровень САД был значимо ниже в группе ожирения I степени

по сравнению с III степенью и морбидным, а также в группах ожирения II и III степени – по сравнению с группой морбидного ожирения. ДАД было значимо выше при морбидном ожирении по сравнению с I и II степенями ожирения.

У детей с ожирением различного возраста все межгрупповые различия САД и ДАД были статистически значимыми. САД у детей 3-6 лет составляло 105,5 [96; 109] мм рт.ст., 7-11 лет – 111 [105; 120] мм рт.ст., у подростков – 120 [115; 130] мм рт.ст. ДАД в перечисленных группах - 66 [60; 70] мм рт.ст., 70 [66; 78] мм рт.ст. и 78 [70; 85] мм рт.ст. соответственно.

У мальчиков с ожирением показатель САД (120 [115; 130] мм рт.ст.) был статистически значимо выше, чем у девочек (117 [110; 125] мм рт.ст.,  $p=0,0001$ ). Уровень ДАД у мальчиков и девочек не имел значимых различий и составил 75 [68; 85] и 74 [67; 83] мм рт.ст. соответственно.

Медиана САД и ДАД в группах детей с ожирением в зависимости от коморбидной патологии представлена на рисунке 9.

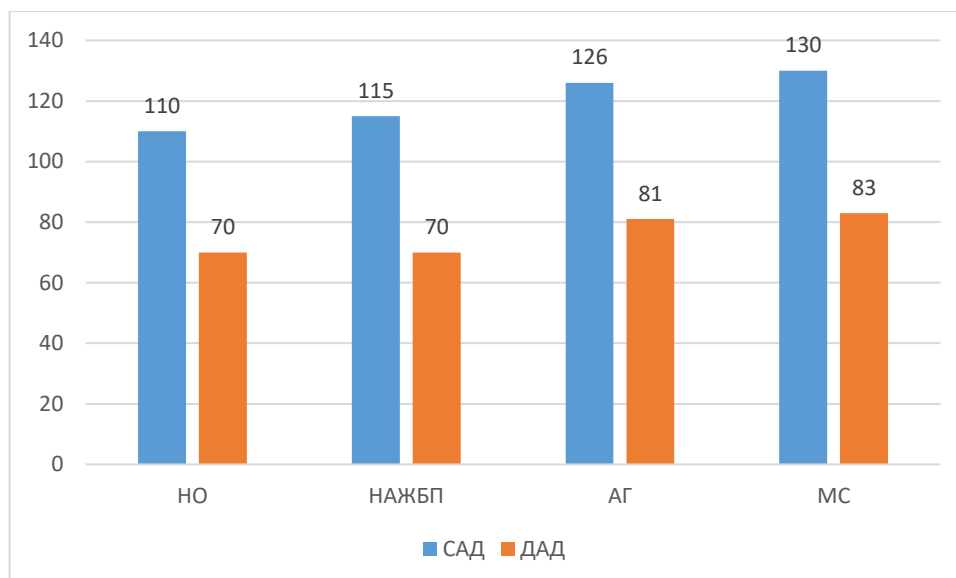


Рисунок 9 - Медиана САД и ДАД у детей с ИзбМТ и ожирением с различной коморбидной патологией

Значение САД значимо увеличивалось при присоединении коморбидной патологии. ДАД было статистически значимо выше в группах детей с АГ и МС по сравнению с двумя остальными,  $p<0,017$ .

Оценка ЧСС, по сравнению с измерением АД, не обладала заметной диагностической и прогностической ценностью в отношении коморбидной патологии при ожирении. ЧСС у детей с ожирением составила 78 [72; 84] уд./мин, в группе сравнения – 78 [72; 80] уд./мин,  $p > 0,05$ . У детей с различной степенью ожирения данный показатель оказался сопоставимым: 78 [72-84], 76 [72-84], 78 [72-84] и 83,5 [74-88] уд./мин при I, II, III степени и морбидном ожирении соответственно,  $p > 0,05$ . Медиана ЧСС была статистически значимо выше в младшей возрастной группе (91 [84; 98] уд./мин) по сравнению с пациентами двух старших групп (80 [73; 86] и 77 [72; 84] уд./мин соответственно). У мальчиков и девочек с ожирением значение этого показателя составляло 79 [74; 85] и 78 [72; 84] уд./мин соответственно ( $p > 0,05$ ). Также значение ЧСС не различалось у детей с различным коморбидным фоном и равнялось 78 [72; 87], 76,5 [72; 82], 81 [73; 88] и 76 [72; 84] ударов в минуту в группах неосложненного ожирения, НАЖБП, АГ и МС соответственно.

### 3.3. Состояние липидного обмена при ожирении у детей

По данным литературы, ожирение у детей часто сопровождается ДЛП, которая играет важную роль в формировании сердечно-сосудистых заболеваний на фоне ожирения [162, 363]. Уровень ХС ЛПНП и ТГ у взрослых находится в прямой зависимости, а ХС ЛПВП – в обратной зависимости от массы тела и жировой массы в раннем подростковом возрасте и последующей динамики этих показателей [75]. Результаты международных исследований показали, что ДЛП в виде гипертриглицеридемии и снижения ХС ЛПВП выявляется более чем у 40% подростков с ожирением [129], частота атерогенной ДЛП нарастает с увеличением тяжести ожирения [174, 302].

С целью изучения характера липидного обмена при различной коморбидной патологии у детей с ожирением, а также для сравнительной характеристики показателей обмена липидов при ожирении различной степени, у детей различного возраста и пола нами проанализирована частота и структура дислипидемии (ДЛП).

В нашем исследовании изменения в липидном спектре сыворотки крови были диагностированы у 296 (55,1%) детей с ожирением. В группе сравнения ДЛП отмечалась у 40 детей (38,4%),  $p=0,05$ . Показатели липидного обмена представлены в таблице 24.

Таблица 24 - Показатели липидного обмена у обследованных детей, Me [Q1; Q3]

Показатель	Ожирение, n=537	ИзбМТ, n=104	p
ОХС, ммоль/л	4,51 [3,93; 5,10]	4,45 [3,72; 4,82]	0,51
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 [1,0; 1,3]	1,35 [1,18; 1,60]	0,0001
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,85 [2,36; 3,29]	2,70 [2,24; 3,06]	0,09
ТГ, ммоль/л	1,05 [0,81; 1,35]	0,80 [0,61; 1,05]	0,001

Из таблицы 24 видно, что уровни ХС ЛПВП и ТГ у детей с ИзбМТ статистически значимо отличались от значений этих показателей в основной группе пациентов.

Частота выявления отклонений от нормы изучаемых показателей липидного обмена представлена на рисунке 10.

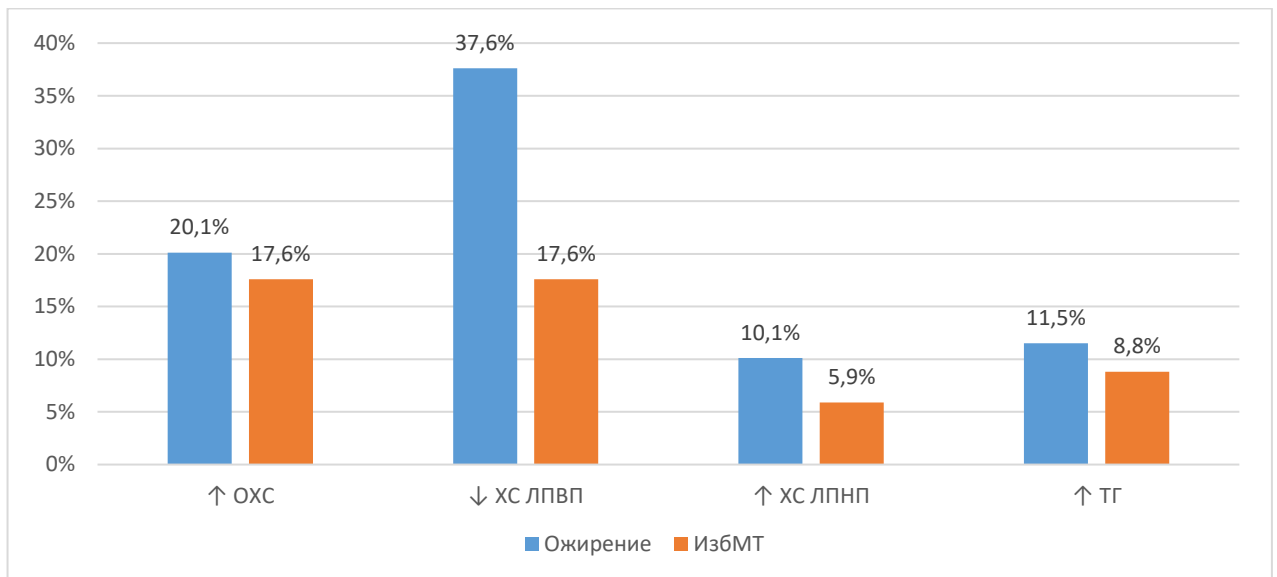


Рисунок 10 - Частота нарушений липидного обмена у обследованных детей

Наиболее частым проявлением ДЛП при ожирении оказалось снижение уровня ХС ЛПВП, реже отмечались повышение ОХС, ХС ЛПНП и гипертриглицеридемия. В группе сравнения снижение ХС ЛПВП встречалось реже ( $p=0,019$ ), остальные различия частоты недостоверны. При анализе вариантов ДЛП было обнаружено, что чаще всего у пациентов с ожирением встречалось изолированное снижение уровня ХС ЛПВП (145 детей, 27,0%). Реже наблюдались изолированное повышение уровня ОХС ( $n=41$ , 7,6%), сочетание снижения ХС ЛПВП и гипертриглицеридемии, характерное для МС ( $n=29$ , 5,4%) и гиперхолестеринемия за счет повышения фракции ХС ЛПНП ( $n=28$ , 5,2%). При анализе вариантов ДЛП в группе сравнения показано, что изолированное снижение ЛПВП и изолированное повышение ОХС выявлено у 12 пациентов, сочетание снижения ХС ЛПВП и повышения ТГ, а также сочетание повышения ОХС и ХС ЛПНП – у 6 детей, изолированная гипертриглицеридемия – у 3 детей.

Характеристика липидного обмена у детей с ожирением в зависимости от наличия коморбидной патологии представлена на рисунке 11.

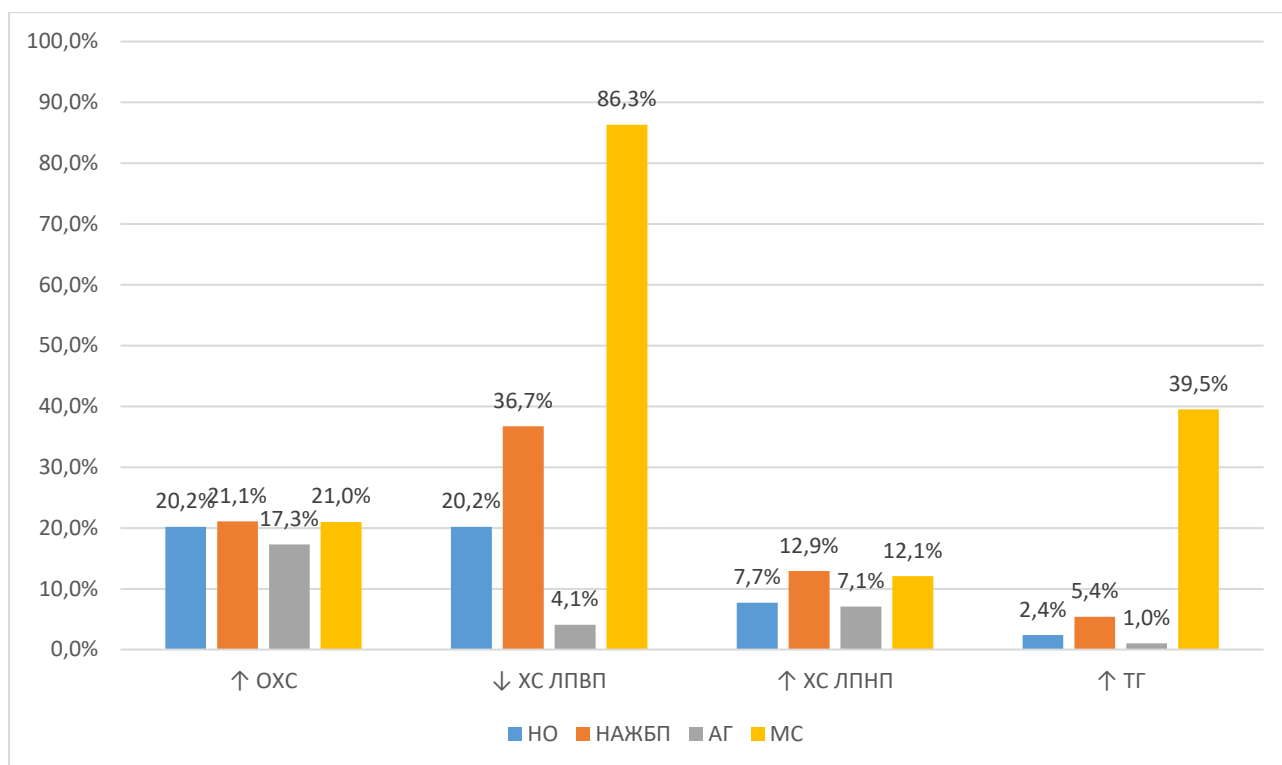


Рисунок 11 - Частота нарушений липидного обмена у детей с ожирением в зависимости от коморбидной патологии

Частота выявления ДЛП возрастала по мере присоединения коморбидной патологии и составляла в группе детей с неосложненным ожирением 39,9%, с НАЖБП – 58,5%, с МС – 96,8%, все межгрупповые различия статистически значимы. Низкая частота нарушений липидного обмена в группе с изолированной АГ (23,5%) объясняется критериями формирования групп исследования: дети с АГ и ДЛП в виде повышения ТГ или снижения ХС ЛПВП были включены в группу МС. При этом частота повышения ОХС (17,3-21,1%) и ХС ЛПНП (7,1-12,9%) в данных группах не различалась. Снижение ХС ЛПВП выявлялось у 20,2% пациентов в группе НО, 36,7% в группе НАЖБП, 4,7% – в группе АГ и 86,3% - в группе МС,  $p < 0,05$ . Частота выявления гипертриглицеридемии у детей с МС (39,5%) была значимо выше, чем у пациентов с неосложненным ожирением и с изолированной НАЖБП (2,4 и 5,4% соответственно).

Медиана показателей липидного обмена у обследованных детей представлена в таблице 25.

Таблица 25 - Показатели липидного обмена у детей с ожирением в зависимости от коморбидной патологии, Ме [Q1; Q3]

Показатель	НО (n=168)	НАЖБП (n=147)	АГ (n=98)	МС (n=124)
ОХС, ммоль/л	4,52 [4,09; 5,11]	4,51 [3,9; 5,18]	4,45 [3,86; 4,9]	4,59 [3,9; 5,1]
ХС ЛПВП, ммоль/л*	1,3 [1,1; 1,45]	1,1 [1; 1,3]	1,2 [1,1; 1,37]	0,9 [0,8; 1]
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,87 [2,43; 3,22]	2,92 [2,33; 3,41]	2,69 [2,36; 3,2]	2,92 [2,33; 3,28]
ТГ, ммоль/л *	0,89 [0,72; 1,13]	1,05 [0,84; 1,26]	1,03 [3,9; 1,28]	1,48 [1,06; 2]

Примечание: \* все межгрупповые различия статистически значимы.

Уровень ОХС и ХС ЛПНП не имел статистически значимых различий, для показателей ХС ЛПВП и ТГ все межгрупповые различия были значимы.

Частота ДЛП возрастала по мере увеличения избытка МТ, и составляла при ожирении I степени – 43,6%, II степени – 57,1%, III степени – 56,9%, при морбидном – 60,0%. При ожирении I степени ДЛП встречалась статистически значимо реже. Частота отклонений от нормы показателей липидного обмена представлена на рисунке 12.

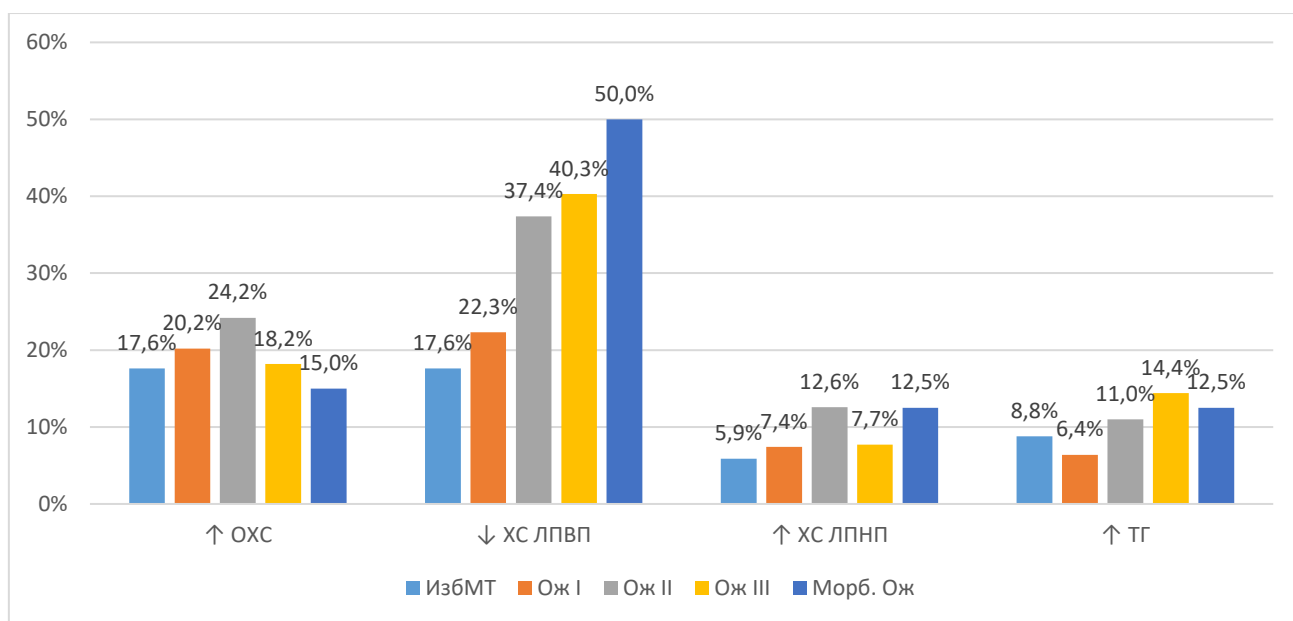


Рисунок 12 - Частота нарушений липидного обмена у детей с ИзбМТ и ожирением различной степени

Как видно из рисунка, частота гиперхолестеринемии (15,0-24,2%), гипертриглицеридемии (6,4-14,4%) и повышения уровня ХС ЛПНП (5,9-12,6%) в исследованных группах значимо не различалась. Частота снижения показателя ХС ЛПВП значительно возрастала по мере увеличения степени ожирения от 22,3% в группе детей с ожирением I степени до 50,0% - с морбидным ожирением. Статистическая значимость различий частоты данного показателя выявлена для тех же групп, что и для ДЛП в целом.

Значения исследуемых показателей липидного обмена в зависимости от степени ожирения у детей представлены в таблице 26.

Таблица 26 - Показатели липидного обмена у детей с избыточной массой тела и ожирением различной степени, Me [Q1; Q3]

Показатель	ИзбМТ (n=104)	I степень (n=94)	II степень (n=182)	III степень (n=181)	Морбидное ожирение (n=80)
ОХС, ммоль/л	4,45 [3,72; 4,82]	4,57 [3,93; 5,15]	4,53 [4,01; 5,2]	4,51 [3,95; 5,05]	4,41 [3,71; 4,99]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,35 [1,18; 1,6]	1,28 [1,1; 1,4]	1,1* [0,9; 1,33]	1,1 <sup>§ †</sup> [1,0; 1,3]	1,01 <sup># ††</sup> [0,8; 1,2]
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,70 [2,24; 3,06]	2,85 [2,34; 3,24]	2,85 [2,38; 3,32]	2,86 [2,42; 3,30]	2,82 [2,25; 3,28]
ТГ, ммоль/л	0,80 [0,61; 1,05]	0,94 [0,75; 1,15]	1,05* [0,79; 1,40]	1,09 <sup>§ †</sup> [0,85; 1,44]	1,07 <sup># ††</sup> [0,87; 1,46]

Примечание: группа 1 – ИзбМТ, группа 2 – ожирение I степени, группа 3 – ожирение II степени, группа 4 – ожирение III степени, группа 5 – морбидное ожирение; \* $p_{1-3}<0,005$ ; <sup>§</sup> $p_{1-4}<0,005$ ; <sup>#</sup> $p_{1-5}<0,005$ ; <sup>†</sup> $p_{2-4}<0,005$ ; <sup>††</sup> $p_{2-5}<0,005$ .

Из таблицы 26 видно, что медиана ОХС и ХС ЛПНП у детей с различной степенью ожирения не имела значимых межгрупповых различий. Уровень ХС ЛПВП в группе ИзбМТ и ожирения I степени был выше, а уровень ТГ – ниже, чем в группах детей с более высокой степенью ожирения.



Частота выявления ДЛП возрастала по мере увеличения возраста детей и составляла в группе детей 2-6 лет 26,1%, 7-11 лет – 48,8%, в группе подростков 12-17 лет – 60,0%. Все межгрупповые различия частоты имели статистическую значимость. Частота отклонений от нормы отдельных показателей липидного обмена у детей разного возраста представлена на рисунке 13.

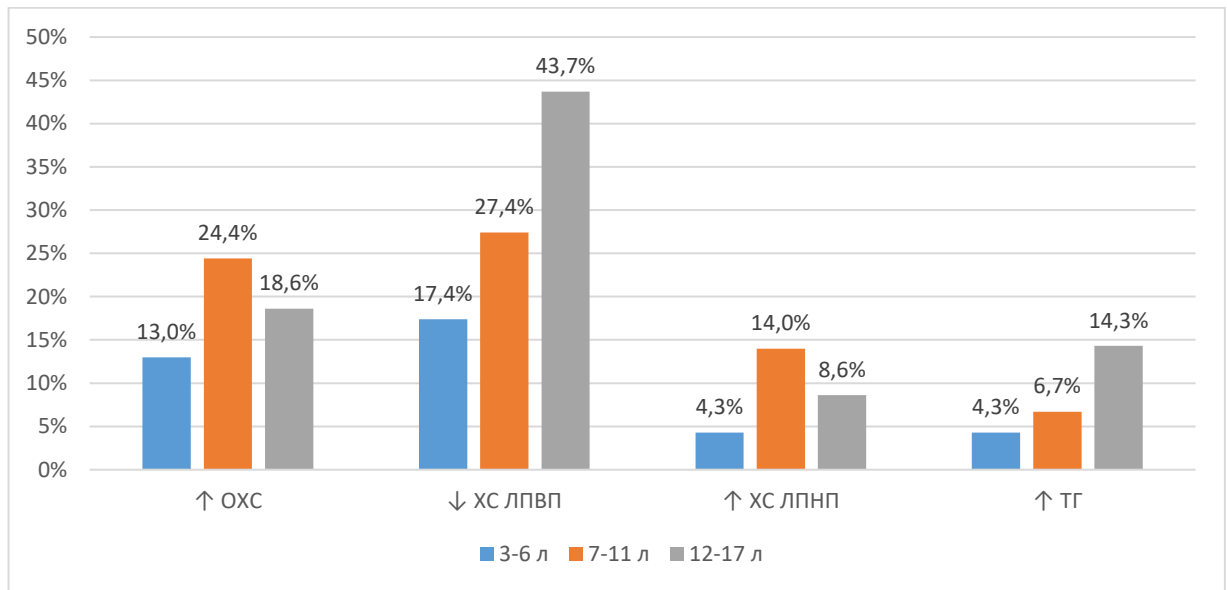


Рисунок 13 - Частота нарушений липидного обмена у детей с ожирением различного возраста

Частота гиперхолестеринемии (13,0-24,4%) и повышения ХС ЛПНП (4,3-14,0%) группах детей с ожирением разного возраста значимо не различалась. Частота снижения ХС ЛПВП увеличивалась с возрастом и составляла 17,4% в младшей группе, 27,4% у детей 7-11 лет и 43,7% - у подростков; показатель частоты снижения ХС ЛПВП у подростков был значимо выше по сравнению с двумя младшими группами. Частота повышения ТГ в изучаемых группах составила 4,3; 6,7 и 14,3% соответственно; у подростков значимо чаще, чем в группе детей 7-11 лет. Значения показателей липидного обмена в зависимости от возраста детей с ожирением представлены в таблице 27.

Таблица 27 - Показатели липидного обмена у детей с ожирением разного возраста, Me [Q1; Q3]

Показатель	3-6 лет (n=23)	7-11 лет (n=164)	12-17 лет (n=350)
ОХС, ммоль/л	4,36 [4; 4,98]	4,61 [4,05; 5,19]	4,48 [3,9; 5,02]
ХС ЛПВП, ммоль/л *	1,35 [1,09; 1,49]	1,25 [1; 1,4]	1,1 [0,9; 1,27]
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,84 [2,31; 3,27]	2,98 [2,42; 3,39]	2,8 [2,35; 3,24]
ТГ, ммоль/л *	0,72 [0,62; 1,02]	0,91 [0,75; 1,23]	1,11 [0,88; 1,44]

Примечание: группа 1 – 3-6 лет, группа 2 – 7-11 лет, группа 3 – 12-17 лет; \* $p_{1-3} < 0,017$ ,  $p_{2-3} < 0,017$ .

Уровень ОХС и ХС ЛПНП не имел статистически значимых различий у детей разного возраста. В группе подростков уровень ХС ЛПВП был значимо ниже, а ТГ – выше, чем в группах детей 3-6 и 7-11 лет. Частота ДЛП и отклонений от нормы отдельных показателей липидного обмена у мальчиков и девочек с ожирением не имела статистически значимых различий. ДЛП зарегистрирована у 58,6 и 52,8% мальчиков и девочек соответственно, гиперхолестеринемия – у 22,3 и 18,6%, снижение ХС ЛПВП – у 37,7 и 36,6%, повышение ХС ЛПНП – у 11,2 и 9,3%, гипертриглицеридемия – у 13,0 и 10,6% соответственно. Значения показателей липидного обмена у мальчиков и девочек с ожирением представлены в таблице 28.

Таблица 28 - Показатели липидного обмена у детей с ожирением различного пола, Me [Q1; Q3]

Показатель	Мальчики (n=215)	Девочки (n=322)
ОХС, ммоль/л	4,51 [3,9; 5,12]	4,52 [3,95; 5,08]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 [0,96; 1,3]	1,1 [1; 1,3]
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,86 [2,33; 3,33]	2,85 [2,38; 3,28]
ТГ, ммоль/л	1,09 [0,81; 1,42]	1,02 [0,81; 1,33]

Примечание:  $p_{1-2} > 0,05$

Как видно из таблицы, уровень всех исследуемых показателей не имел статистически значимых межгрупповых различий, хотя наблюдалась тенденция к более низкому уровню ТГ в группе пациентов женского пола.

### 3.4. Состояние углеводного обмена при ожирении у детей

Нарушение углеводного обмена является одним из ведущих метаболических нарушений при ожирении. Основными биохимическими проявлениями его являются инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемия (ГИ), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и гипергликемия натощак (ГГН). ИР формируется при избыточном количестве висцеральной ЖМ, обладающей высокой метаболической активностью, является важным патогенетическим механизмом развития коморбидной патологии при ожирении, ассоциирована с атерогенной ДЛП у пациентов с ожирением любого возраста [296, 322].

Согласно поставленным задачам нами проанализирована частота и структура нарушений углеводного обмена при различной коморбидной патологии у детей с ожирением, в зависимости от степени ожирения, возраста и пола.

В нашем исследовании нарушения углеводного обмена (НТГ и/или ГГН и/или ГИ и/или ИР) имели место у 448 (83,4%) детей основной группы и 58 (55,8%) детей группы сравнения,  $p=0,0001$  (таблица 29).

Таблица 29 – Структура нарушений углеводного обмена у обследованных детей, n (%)

Нарушение	Ожирение (n=537)	ИзбМТ (n=104)
ИР	409 (76,2%)	46 (44,2%)
ГИ	427 (79,5%)	49 (47,1%)
НТГ	103 (18,3%)	5 (4,8%)
ГГН	29 (5,2%)	1 (1%)

Примечание: все межгрупповые различия статистически значимы

У детей с ожирением все изученные виды нарушений углеводного обмена встречались статистически значимо чаще, чем у детей с ИзбМТ.

Медианы показателей углеводного обмена представлены в таблице 30.

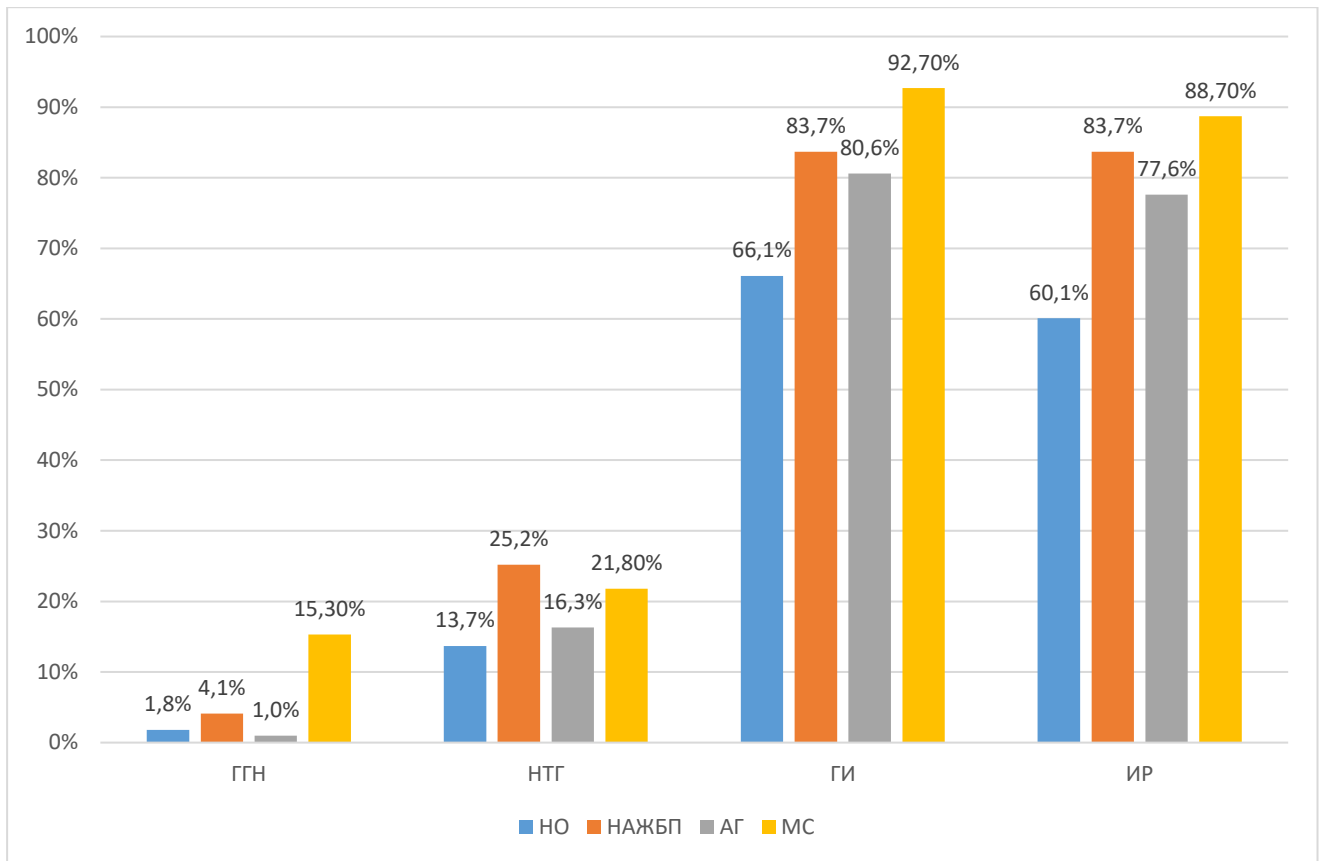
Таблица 30 – Показатели углеводного обмена у обследованных детей, Me [Q1; Q3]

Показатель	Ожирение (n=537)	ИзбМТ (n=104)
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,83 [4,57; 5,1]	4,65 [4,31; 5,16]
Глюкоза через 120 мин после СГТТ, ммоль/л	6,7 [5,8; 7,6]	6,2 [5,4; 7,3]
Инсулин, мкМЕ/мл*	19,3 [13,3; 27,6]	12,8 [8,5; 19,1]
НОМА, ед*	4,11 [2,82; 5,98]	2,71 [1,78; 3,86]

Примечание: \* межгрупповые различия статистически значимы

Значения инсулина и индекса НОМА у детей с ожирением были значимо выше, чем в группе сравнения. Медиана индекса НОМА у детей с ИР составила 4,89 [3,71; 6,70]. Уровень глюкозы натощак и после нагрузки в процессе СГТТ у детей основной и контрольной группы не имел статистически значимых различий. В группе детей с ГГН на фоне ожирения медиана гликемии составила 5,77 [5,63; 6,06] ммоль/л. Показатель гликемии через 2 часа после СГТТ в группе детей с ожирением и нормальной толерантностью к глюкозе – 6,4 [5,6; 7,1] ммоль/л, у детей с НТГ – 8,6 [8,2; 9,2] ммоль/л.

Частота выявления нарушений углеводного обмена у детей с ИзбМТ и ожирением зависела от наличия коморбидной патологии. НТГ и/или ГГН и/или ГИ и/или ИР определялись у 70,2% детей с неосложненным ожирением, 89,8% - с НАЖБП, 86,2% - с АГ и 96,0% детей с МС; межгрупповые различия статистически значимы. Частота обнаружения отдельных маркеров нарушения углеводного обмена представлена на рисунке 14.



Примечание: значимость различий описана в тексте

Рисунок 14 - Частота нарушений углеводного обмена у детей с ожирением в зависимости от коморбидной патологии

ГГН в группе детей с МС встречалась статистически значимо чаще, чем у детей остальных групп. НТГ чаще выявлялось у детей с НАЖБП и МС по сравнению с детьми с неосложненным ожирением и с АГ. Частота ИР и ГИ в группе НО была статистически значимо ниже, чем в группах детей с коморбидной патологией. Среди групп детей с ожирением, осложненным коморбидной патологией, максимальная частота ИР и ГИ отмечена при МС.

Значения показателей углеводного обмена у детей в зависимости от коморбидной патологии представлены в таблице 31.

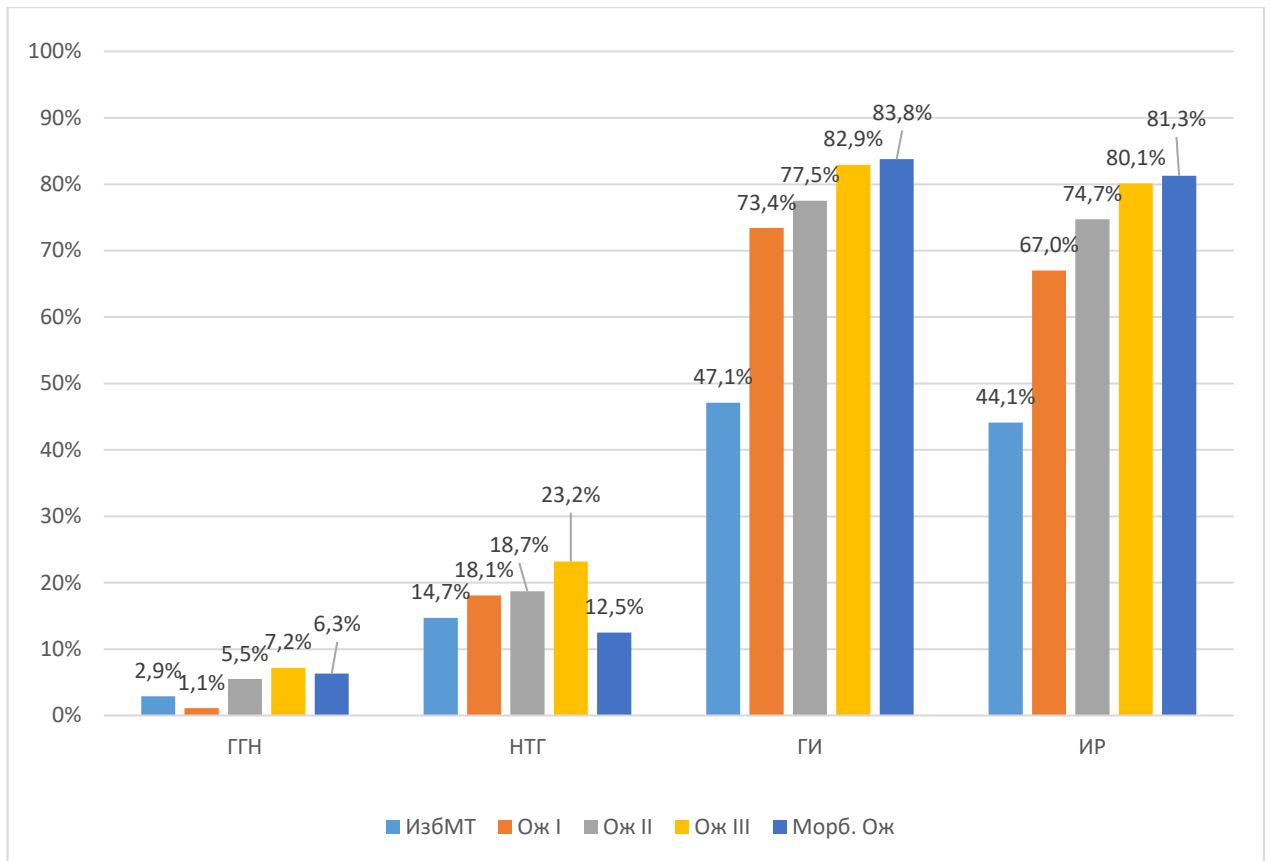
Таблица 31 - Показатели углеводного обмена у детей с ожирением в зависимости от коморбидной патологии, Ме [Q1; Q3]

Показатель	НО (n=168)	НАЖБП (n=147)	АГ (n=98)	МС (n=124)
Глюкоза натощак, ммоль/л *	4,73 [4,47; 4,98]	4,87 [4,65; 5,08]	4,78 [4,54; 5,09]	4,91 [4,68; 5,28]
Глюкоза через 120 мин после СГТТ, ммоль/л	6,7 [5,7; 7,4]	7 [6,1; 7,9]	6,7 [6,1; 7,4]	6,8 [5,7; 7,7]
Инсулин, мкМЕ/мл**	14,6 [9,3; 20,6]	20,7 [15,8; 28,9]	18,1 [13,7; 27,6]	24,3 [18,7; 31,6]
НОМА, ед **	3,11 [2,06; 4,42]	4,32 [3,3; 6,47]	3,75 [2,8; 6,15]	5,36 [4,06; 7,24]

Примечание: группа 1 – НО, группа 2 – НАЖБП, группа 3 – АГ, группа 4 – МС; \* $p_{1-4}$ ,  $p_{3-4}$  - различия достоверны; \*\* $p_{1-2}$ ,  $p_{1-4}$ ,  $p_{2-4}$ ,  $p_{1-3}$ ,  $p_{3-4}$  - различия достоверны

Как видно из таблицы 31, уровень гликемии натощак был статистически значимо выше в группе МС. Показатель постнагрузочной гликемии не имел достоверных межгрупповых различий. Все межгрупповые различия уровня инсулина и индекса НОМА были статистически значимы.

Проанализирована частота нарушений углеводного обмена в зависимости от степени ожирения. При увеличении степени избытка МТ частота нарушений углеводного обмена возрастала. НТГ и/или ГГН и/или ГИ и/или ИР выявлялись у 76,6% детей с ожирением I степени, 81,3% - II степени, 88,4% - III степени, и у 86,3% детей с морбидным ожирением. Частота нарушений обмена углеводов в группе сравнения была статистически значимо ниже, чем при ожирении любой степени, в группе ожирения I степени – значимо ниже, чем при III степени и морбидном ожирении. Частота выявления отдельных маркеров нарушения обмена углеводов представлена на рисунке 15.



Примечание: значимость различий описана в тексте

Рисунок 15 - Частота нарушений углеводного обмена у детей с ИзбМТ и ожирением различной степени

Частота выявления ГГН была статистически значимо ниже при ожирении I степени по сравнению с III степенью (1,1% против 7,2%). Частота обнаружения НТГ у обследованных пациентов по результатам СГТТ не зависела от степени ожирения, составляя 12,5-23,2% и достигая максимума при ожирении III степени,  $p > 0,05$ . Частота ГИ и ИР возрастала по мере увеличения избытка массы тела, изменяясь от 47,1% до 83,8% (ГИ) и от 44,1% до 81,3% (ИР). Частота ГИ была статистически значимо ниже в группе сравнения по сравнению с ожирением любой степени, частота ИР имела ту же закономерность, а кроме того, была ниже при ожирении I степени по сравнению с группами ожирения III степени и морбидного.

Показатели углеводного обмена у детей изучаемых групп представлены в таблице 32.

Таблица 32 - Показатели углеводного обмена у детей с ИзбМТ и ожирением различной степени, Me [Q1; Q3]

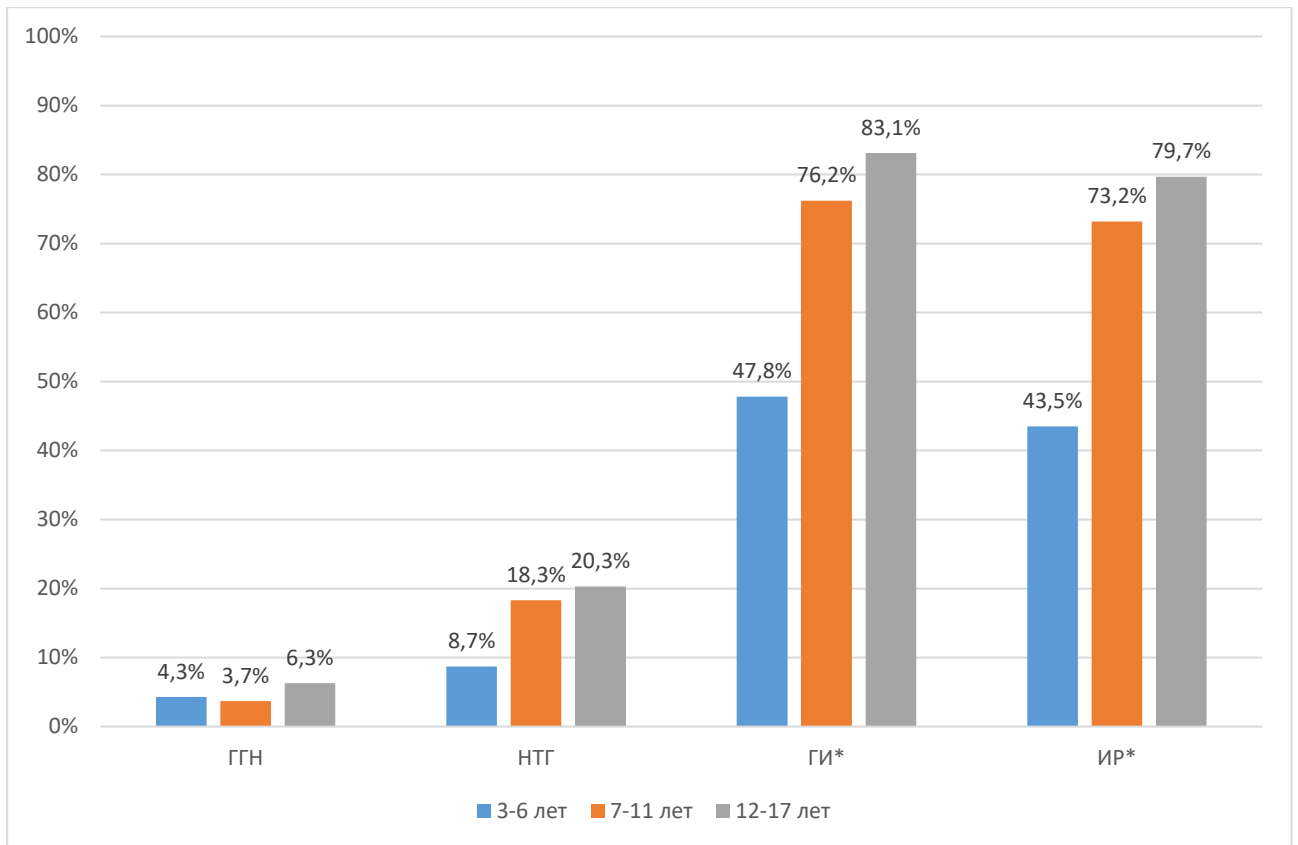
Показатель	ИзбМТ (n=104)	I степень (n=94)	II степень (n=182)	III степень (n=181)	Морбидное ожирение (n=80)
Глюкоза натощак, ммоль/л *	4,65 [4,31; 5,16]	4,72 [4,47; 4,97]	4,84 [4,61; 5,24]	4,86 [4,60; 5,12]	4,83 [4,62; 5,16]
Глюкоза через 120 мин после СГТТ, ммоль/л	6,2 [5,4; 7,3]	6,7 [5,7; 7,6]	6,8 [5,8; 7,5]	6,7 [5,9; 7,8]	6,8 [5,6; 7,3]
Инсулин, ммоль/л **	12,85 [8,5; 19,1]	15,8 [12,1; 21,8]	18,8 [13,0; 27,2]	20,4 [14,1; 27,5]	23,3 [16,5; 31,8]
НОМА, ед **	2,71 [1,78; 3,86]	3,26 [2,50; 4,80]	4,11 [2,77; 5,90]	4,32 [3,03; 6,09]	5,00 [3,45; 7,20]

Примечание: группа 1 – ИзбМТ, группа 2 – ожирение I степени, группа 3 – ожирение II степени, группа 4 – ожирение III степени, группа 5 – морбидное ожирение; \*  $p_{2-4} < 0,005$ , \*\*  $p_{1-3} < 0,005$ ,  $p_{1-4} < 0,005$ ,  $p_{1-5} < 0,005$ ,  $p_{2-4} < 0,005$ ,  $p_{2-5} < 0,005$ .

Уровень глюкозы натощак в группе ожирения I степени был ниже, чем при ожирении III степени. Значения инсулина и индекса НОМА были статистически значимо ниже в группе сравнения, чем при ожирении II, III степени и морбидном, а также в группе ожирения I степени по сравнению с III и морбидной степенями заболевания.

Частота нарушений углеводного обмена у детей с ожирением разного возраста представлена на рисунке 16.





Примечание: группа 1 – 3-6 лет, группа 2 – 7-11 лет, группа 3 – 12-17 лет; \*  $p_{1-2} < 0,05$ ,  $p_{1-3} < 0,05$ .

Рисунок 16 - Частота нарушений углеводного обмена у детей с ожирением различного возраста

Несмотря на различную продолжительность заболевания, частота выявления ГГН и НТГ у детей с ожирением разного возраста не имела статистически значимых различий. Частота GI и ИР увеличивалась с возрастом пациентов и в младшей возрастной группе была статистически значимо ниже, чем в старших. Хотя бы один из признаков нарушения углеводного обмена (НТГ, ГГН, GI, ИР) выявлялся у 11 (47,8%) детей младшего возраста, 135 (82,3%) детей 7-11 лет и 303 (86,6%) подростков, в младшей возрастной группе нарушения углеводного обмена встречались статистически значимо реже, чем в старших группах.

Значения показателей углеводного обмена у детей с ожирением разных возрастных групп представлены в таблице 33.

Таблица 33 - Показатели углеводного обмена у детей с ожирением различного возраста, Me [Q1; Q3]

Показатель	3-6 лет (n=23)	7-11 лет (n=164)	12-17 лет (n=350)
Глюкоза натощак, ммоль/л *	4,67 [4,4; 4,75]	4,79 [4,56; 5,06]	4,86 [4,6; 5,14]
Глюкоза через 120 мин после СГТТ, ммоль/л	6,5 [5,8; 7,2]	6,7 [5,85; 7,7]	6,8 [5,8; 7,6]
Инсулин, ммоль/л**	11,64 [5,24; 17,22]	17,35 [12,35; 25,35]	20,6 [14,38; 29,71]
НОМА, ед**	2,73 [1,14; 3,4]	3,63 [2,69; 5,21]	4,43 [2,99; 6,5]

Примечание: группа 1 – 3-6 лет, группа 2 – 7-11 лет, группа 3 – 12-17 лет; \* $p_{1-2}$  – различия достоверны,  $<0,017$ , \*\* $p_{1-3}$ ,  $p_{2-3}$  – различия достоверны.

Как видно из таблицы 33, уровень гликемии натощак в группе детей младшего возраста был значимо ниже, чем у подростков, все межгрупповые различия инсулина и НОМА были статистически значимы.

Нарушения углеводного обмена у обследованных мальчиков и девочек носили одностипный характер. Частота выявления ГН в изучаемых группах составляла 6,5 и 4,7% у мальчиков и девочек соответственно, НТГ выявлялось у 16,7 и 20,8%,  $p>0,05$ . Частота ГИ и ИР в указанных группах составляла 77,7/80,7% и 74,0/77,6% соответственно,  $p>0,05$ . В целом нарушения углеводного обмена (НТГ и/или ГН и/или ГИ и/или ИР) у мальчиков и девочек определялись с приблизительно равной частотой (82,8 и 84,2% соответственно).

Частота нарушений углеводного обмена у мальчиков и девочек с ожирением представлена в таблице 34.

Таблица 34 - Показатели углеводного обмена у мальчиков и девочек с ожирением, Me [Q1; Q3]

Показатель	Мальчики (n=215)	Девочки (n=322)	p
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,87 [4,64; 5,16]	4,8 [4,53; 5,06]	0,02
Глюкоза через 120 мин после СГТТ, ммоль/л	6,7 [5,8; 7,4]	6,87 [5,8; 7,7]	>0,05
Инсулин, мкМЕ/мл	18,35 [12,9; 25,0]	20,08 [13,9; 28,6]	0,03
НОМА, ед	3,95 [2,73; 5,46]	4,2 [2,88; 6,18]	>0,05

Уровень гликемии натощак в группе мальчиков был статистически значимо выше, а уровень инсулина – ниже, чем в группе девочек.

Таким образом, ведущими маркерами нарушения углеводного обмена при ожирении у детей являются ИР и ГИ. Их частота нарастает по мере увеличения возраста детей и степени ожирения. При коморбидной патологии нарушения углеводного обмена регистрируются статистически значимо чаще, чем при неосложненном ожирении.

### 3.5. Метаболизм мочевой кислоты при ожирении у детей

Обмен МК при ожирении в настоящее время активно изучается. Известно, что уровень МК в популяции детей с избытком МТ выше, чем при нормальной МТ [333]. Гиперурикемия связана с развитием АГ и СД 2 типа у взрослых [213, 227]. В ряде исследований показана ассоциация гиперурикемии с ИР [345] и абдоминальным ожирением.

С целью изучения характера метаболизма МК у детей с ожирением в зависимости от возраста, пола и наличия коморбидной патологии нами проведен анализ уровня МК в сыворотке крови и частоты уратной кристаллурии у обследованных детей.

В нашем исследовании повышение уровня МК в сыворотке крови было обнаружено у 232 (43,2%) детей с ожирением и 21 (20,2%) детей с ИзбМТ,  $p < 0,05$ . Частота гиперурикемии повышалась при увеличении степени ожирения и составила 27,7, 37,9 и 49,7% при I, II и III степени соответственно, и 58,8% - при морбидном ожирении. Гиперурикемия встречалась значимо чаще у детей с ожирением высокой степени, у подростков (54,0%) по сравнению с детьми 2-6 лет (13,0%) и 7-11 лет (24,4%),  $p < 0,05$ . У мальчиков с ожирением повышение МК встречалось чаще, чем у девочек: 49,8% против 38,8%,  $p = 0,012$ . Частота гиперурикемии нарастала по мере увеличения отягощенности коморбидного фона и составляла 23,2, 47,6, 45,9 и 62,9% у пациентов с неосложненным ожирением, изолированной НАЖБП, АГ и МС соответственно,  $p < 0,05$ .

Медиана уровня МК при ожирении составила 347 [289; 413,5] мкмоль/л, в группе пациентов с гиперурикемией – 411,5 [378; 471,5] мкмоль/л, в группе сравнения – 280,5 [240; 345] мкмоль/л,  $p = 0,001$ . У пациентов с ожирением I степени значение данного показателя – 317 [262; 373] мкмоль/л, II степени – 335 [277; 399] мкмоль/л, III степени – 363 [297; 418] мкмоль/л, в группе с морбидным ожирением – 402 [329; 476] мкмоль/л. Различия были статистически значимы при сравнении группы ожирения I и II степени с группами III степени и морбидного.

Уровень МК в сыворотке у подростков (379,5 [321; 444] мкмоль/л) был выше, чем у детей в возрасте 3-6 лет (280 [232; 322] мкмоль/л) и 7-11 лет (300 [256; 356] мкмоль/л),  $p < 0,05$ . В группе мальчиков с ожирением Ме урикемии (383 [317; 462] мкмоль/л) превышала Ме у девочек (333 [274; 391] мкмоль/л),  $p < 0,001$ .

У детей с неосложненным ожирением уровень МК составлял 311,5 [257; 355,5] мкмоль/л, при изолированной НАЖБП – 357,5 [297,5; 410,5] мкмоль/л, в группе АГ – 353 [295,5; 426,5] мкмоль/л, в группе МС – 400 [346; 485] мкмоль/л, все межгрупповые различия статистически значимы.

Уратная кристаллурия выявлена у 413 (76,9%) детей с ожирением и 83 (79,8%) – в группе сравнения. Частота обнаружения этого признака не зависела от степени ожирения (61,3-70,2%,  $p > 0,05$ ), возраста детей (68,9-86,9%,  $p > 0,05$ ) и степени отягощенности коморбидного фона (66,1-77,9%,  $p > 0,05$ ). У девочек уратная кристаллурия регистрировалась чаще (76,7%), чем у мальчиков (62,8%),  $p = 0,0005$ .

Таким образом, повышение уровня МК было наиболее характерно для детей с ожирением, сопровождавшимся коморбидной патологией.

### 3.6. Уровень аминотрансфераз при ожирении у детей

Аминотрансферазы сыворотки крови, как маркер поражения печени, необходимо определять у всех пациентов с ожирением. У детей с диагностированной НАЖБП повышение уровня АЛТ и АСТ свидетельствует о формировании неалкогольного стеатогепатита [74, 91]. Мы проанализировали уровень аминотрансфераз у детей исследуемых групп для выявления синдрома цитолиза и его динамики в зависимости от коморбидной патологии, степени ожирения, пола и возраста пациентов.

В основной группе детей с ожирением медиана АЛТ составила 22 [16; 31] ЕД/мл, АСТ – 24 [20; 29,4] ЕД/мл. Повышенное значение АЛТ выявлено у 82 (15,3%) пациентов, АСТ – у 50 (9,3%). В группе сравнения значение АЛТ - 14 [11; 20] ЕД/мл ( $p=0,0001$ ), АСТ – 21,8 [17,3; 25,7] ЕД/мл ( $p=0,02$ ). Повышение АЛТ выявлено только у 3 (2,9%) пациентов в группе сравнения.

Показатели аминотрансфераз у обследованных детей в зависимости от степени ожирения представлены в таблице 35.

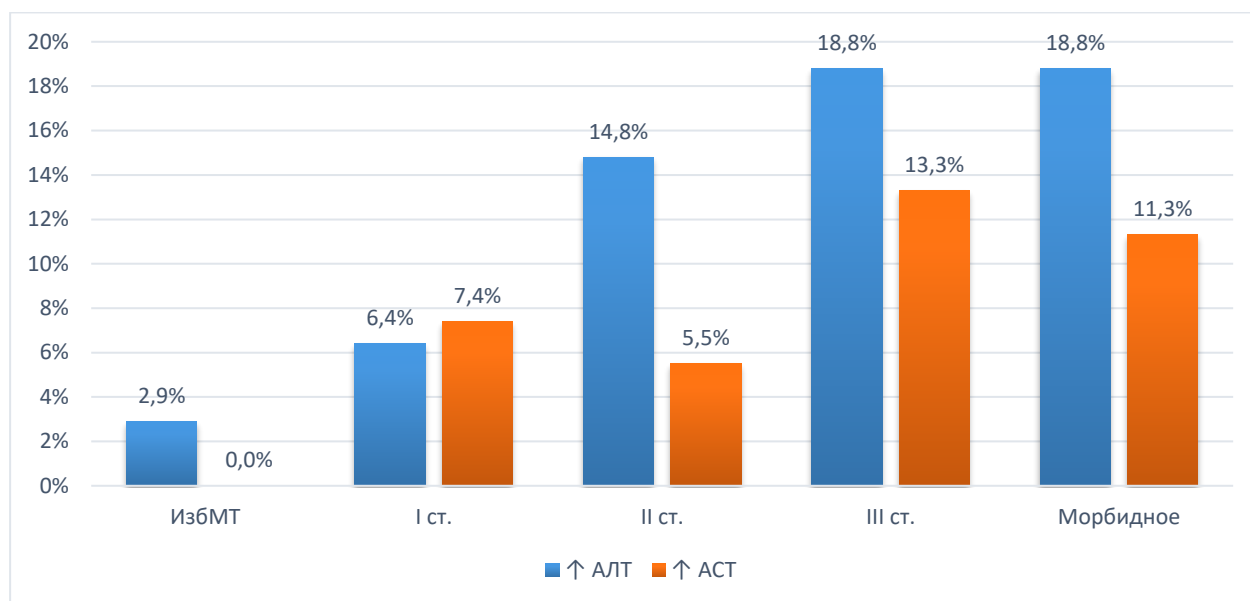
Таблица 35 - Показатели аминотрансфераз у детей с ИзбМТ и ожирением различной степени, Ме [Q1; Q3]

Показатель	ИзбМТ (n=104)	I степень (n=94)	II степень (n=182)	III степень (n=181)	Морбидное ожирение (n=80)
АЛТ, ЕД/л *	14 [11; 20]	18 [14; 24,9]	21 [15; 29]	24 [18; 35]	26,9 [19; 37,1]
АСТ, ЕД/л	22 [17; 25]	22 [18,1; 27,8]	23,5 [20; 28,5]	25 [20,1; 33]	25,7 [21,1; 29,7]

Примечание: группа 1 – ИзбМТ, группа 2 – ожирение I степени, группа 3 – ожирение II степени, группа 4 – ожирение III степени, группа 5 – морбидное ожирение; \*  $p_{1-2}$ ,  $p_{1-3}$ ,  $p_{1-4}$ ,  $p_{1-5}$ ,  $p_{2-4}$ ,  $p_{2-5}$  статистически значимы

Как видно из таблицы 35, по мере увеличения степени ожирения медиана аминотрансфераз увеличивалась. Показатель АЛТ был статистически значимо ниже при ИзбМТ и ожирении I степени по сравнению с II, III степени и морбидным; уровень АСТ не имел значимых межгрупповых различий.

Частота повышения АЛТ и АСТ у детей с ожирением различной степени представлена на рисунке 17.



Примечание: значимость различий описана в тексте

Рисунок 17 - Частота повышения уровня аминотрансфераз у детей с ИзбМТ и ожирением различной степени

Частота повышения АЛТ в группах детей с ожирением I и II степени была статистически значимо ниже, чем у пациентов с ожирением III степени и морбидным, а также в группе ожирения I степени по сравнению со II степенью. Частота повышения АСТ была выше в группе ожирения II степени по сравнению с III степенью.

Зависимость уровня аминотрансфераз и частоты их повышения от возраста детей с ожирением нами не выявлена. Медиана АЛТ и АСТ у детей младшей возрастной группы составила 25,05 [22; 29,5] и 27,8 [25,4; 35,8] ЕД/л, соответственно, среди пациентов 7-11 лет – 21,85 [16,7; 28] и 25 [21,7; 30] ЕД/л, среди подростков 12-17 лет – 22 [15,8; 32] и 23 [19; 28,3] ЕД/л соответственно, межгрупповые различия не значимы. Частота повышения АЛТ и АСТ у детей 3-6 лет – 8,7%, у детей 7-11 лет – 11,6 и 7,9% соответственно, у детей 12-17 лет – 17,4% и 10% соответственно, межгрупповые различия не значимы.

Уровень АЛТ и АСТ у мальчиков с ожирением (25,25 [22,1; 32,6] и 26,7 [22,1; 32,6] ЕД/л, соответственно) был выше, чем у девочек (20 [15; 28] и 22,7 [18,9; 27,9] ЕД/л),  $p < 0,05$ . Повышение уровня АЛТ (22,3% против 10,6%,  $p = 0,006$ ) и АСТ (15,8% против 5%,  $p < 0,0001$ ) чаще отмечалось у мальчиков, чем у девочек.

Показатели аминотрансфераз у детей с различной коморбидной патологией представлены в таблице 36.

Таблица 36 - Показатели аминотрансфераз у детей с ожирением в зависимости от коморбидной патологии, Me [Q1; Q3]

Показатель	НО (n=168)	НАЖБП (n=147)	АГ (n=98)	МС (n=124)
АЛТ, ЕД/л *	18 [15; 23,8]	23 [17; 31]	26 [18; 37]	25,2 [19; 42]
АСТ, ЕД/л*	23 [19,8; 27,6]	24 [20,1; 29,1]	24 [19; 32]	25,4 [21; 32]

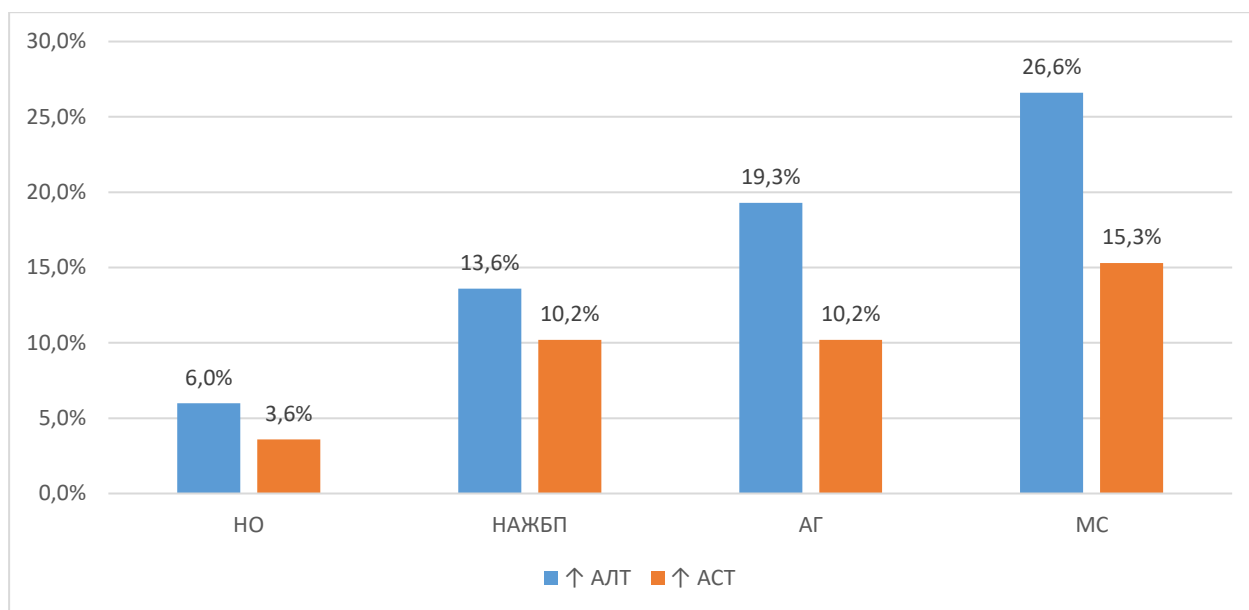
Примечание: группа 1 – НО, группа 2 – НАЖБП, группа 3 – АГ, группа 4 – МС; \* $p_{1-2}$ ,  $p_{1-3}$ ,  $p_{1-4}$  - различия достоверны

Как видно из таблицы 36, медиана АЛТ и АСТ у детей с неосложненным ожирением была статистически значимо ниже по сравнению с группами изолированной НАЖБП, АГ и МС.

Частота выявления повышенного уровня аминотрансфераз в зависимости от коморбидной патологии представлена на рисунке 18.

Как показано на рисунке, частота повышения уровня АЛТ увеличивалась по мере присоединения коморбидной патологии, все межгрупповые различия частоты статистически значимы. Частота повышения уровня АСТ у детей с неосложненным ожирением была значимо ниже, чем у детей с коморбидной патологией; в группах НАЖБП, АГ и МС частота повышения АСТ была сопоставимой.





Примечание: значимость различий описана в тексте

Рисунок 18 - Частота повышения уровня аминотрансфераз у детей с ожирением в зависимости от коморбидной патологии

Таким образом, повышение уровня аминотрансфераз чаще выявлялось у детей с ожирением высокой степени и с коморбидной патологией, межгрупповые различия были более хаарктерны для показателя АЛТ.

### 3.7. Корреляционный анализ клинико-лабораторных показателей

С целью изучения статистически значимых взаимосвязей изучаемых клинико-anamnestических и лабораторных показателей нами проведен корреляционный анализ полученных данных методом непараметрической корреляции Спирмена.

Корреляционный анализ антропометрических показателей в общей группе детей с ожирением продемонстрировал, что более высокие значения МТ сопровождались более высоким САД ( $R=0,62$ ) и ДАД ( $R=0,50$ ). С САД коррелировали также ИМТ, ОТ и ОБ ( $R=0,53$ ,  $0,57$  и  $0,58$  соответственно). МТ и ОТ коррелировали с концентрацией МК в сыворотке крови ( $R=0,54$ ).

Корреляция антропометрических показателей с другими изучаемыми параметрами зависела от степени избытка МТ. Так, у пациентов с ожирением I степени выявлена корреляция МТ с САД ( $R=0,59$ ), и уровнем МК ( $R=0,52$ ), ОТ с уровнем ТГ ( $R=0,52$ ), ОБ – с уровнем САД ( $R=0,57$ ). У детей с ожирением II степени МТ и ОБ коррелировали только с САД ( $R=0,53$  и  $0,52$  соответственно). В группе ожирения III степени МТ коррелировала с САД ( $R=0,56$ ), а ОТ – с МК ( $R=0,51$ ).

У детей с морбидным ожирением выявлено максимальное количество корреляционных связей антропометрических показателей. Так, МТ коррелировала со стажем болезни ( $R=0,58$ ), уровнем САД и ДАД ( $R=0,69$  и  $0,70$  соответственно), ХС ЛПВП ( $R=-0,56$ ), уровнем МК и инсулина ( $R=0,59$  и  $0,50$  соответственно). ИМТ имел взаимосвязь со стажем ожирения ( $R=0,53$ ), САД и ДАД ( $R=0,66$  и  $0,64$  соответственно), ХС ЛПВП, МК и инсулином ( $R=-0,54$ ,  $0,53$  и  $0,52$  соответственно). Значение ОТ также коррелировало со стажем болезни ( $R=0,53$ ), САД и ДАД ( $R=0,59$  и  $0,57$  соответственно), концентрацией ХС ЛПВП ( $R=-0,57$ ), ТГ ( $R=0,53$ ) и МК ( $R=0,53$ ). ОБ имела статистически значимую корреляцию с САД и ДАД ( $R=0,62$  и  $0,59$  соответственно), ХС ЛПВП ( $R=-0,52$ ), уровнем инсулина ( $R=0,58$ ) и индексом НОМА ( $R=0,52$ ). Значение САД при морбидном ожирении коррелировало со стажем заболевания ( $R=0,50$ ).

У детей 3-6 лет уровень постнагрузочной гликемии коррелировал с длительностью ГВ ( $R=-0,59$ ). В группе детей младшего возраста МТ была связана с уровнем глюкозы, инсулина и индексом НОМА ( $R=0,56$ ,  $0,53$  и  $0,61$  соответственно). ИМТ имел взаимосвязь с индексом НОМА ( $R=0,54$ ), ОТ – со стажем заболевания, уровнем глюкозы и индексом НОМА ( $R=0,69$ ,  $0,64$  и  $0,61$  соответственно), ОБ имела корреляцию с теми же показателями ( $R=0,67$ ,  $0,70$  и  $0,61$  соответственно). Кроме того, в группе детей 3-6 лет САД коррелировало с уровнем МК ( $R=0,72$ ), а уровень ХС ЛПВП и ТГ коррелировал с инсулином ( $R=-0,57$  и  $0,55$  соответственно).

Среди детей 7-11 лет обнаружена только корреляция МТ и ОТ с уровнем САД ( $R=0,56$  и  $0,59$  соответственно).

У мальчиков с ожирением, по сравнению с девочками, было выявлено большее количество корреляционных связей для антропометрических показателей. Так, МТ коррелировала с уровнем САД и ДАД ( $R=0,69$  и  $0,56$  соответственно), а также с концентрацией МК в крови ( $R=0,66$ ). ИМТ был связан с САД и МК ( $R=0,57$  и  $0,61$  соответственно), ОТ и ОБ – также с САД ( $R=0,59$  и  $0,64$ ) и МК ( $R=0,61$  и  $0,58$  соответственно). В группе девочек показатели МТ, ИМТ, ОТ и ОБ имели более слабую корреляцию с САД ( $r=0,55$ ,  $0,50$ ,  $0,51$  и  $0,56$  соответственно), МТ также коррелировала со стажем ожирения ( $R=0,51$ ).

В группе детей с неосложненным ожирением увеличение МТ и ОБ сопровождалось более высокими значениями САД ( $R=0,57$  в обоих случаях), МТ также коррелировала со стажем заболевания ( $R=0,55$ ). Среди пациентов с изолированной НАЖБП выявлена корреляция МТ, ОТ и ОБ с САД ( $r=0,55$ ,  $0,51$  и  $0,55$  соответственно).

Применение корреляционного анализа позволило выявить множество статистически значимых связей изучаемых клинико-anamnestических и лабораторных показателей, раскрывающих закономерности формирования коморбидной патологии у детей с ожирением.

**Таким образом,** у большинства обследованных детей наблюдалось выраженное ожирение, сопровождающееся развитием коморбидной патологии, нарушениями обмена липидов и углеводов. У большинства детей ожирение носило абдоминальный характер, что является одним из основных факторов риска развития осложнений, связанных с синдромом ИР (МС, НАЖБП, АГ).

При анализе структуры коморбидной патологии у детей с ИзбМТ и ожирением показано преобладание сочетания трех основных коморбидных заболеваний – НАЖБП, АГ и МС, которые встречаются почти у 70% детей с ожирением. Частота указанных коморбидных заболеваний возрастает по мере увеличения избытка МТ и возраста, также выявлено их преобладание у пациентов мужского пола. Доля НАСГ в структуре изолированной НАЖБП и при сочетании ее с АГ была статистически значимо ниже, чем при сочетании НАЖБП с МС.

Дети с МС были старше, а доля девочек среди них была ниже. В семьях детей этой группы значимо чаще выявлялись АГ и ИБС.

Антропометрические показатели статистически значимо различались между всеми группами, однако средние значения SDS ИМТ у детей с изолированной НАЖБП и с МС не имели значимых отличий.

Частота выявления ДЛП возрастала по мере присоединения коморбидной патологии. При этом частота гиперхолестеринемии и повышения ХС ЛПНП в исследованных группах не различалась, в отличие от частоты снижения ХС ЛПВП и ТГ. Средний уровень ОХС и ХС ЛПНП также не имел статистически значимых межгрупповых различий; для показателей ХС ЛПВП и ТГ все межгрупповые различия были значимы.

У детей с НАЖБП и МС одинаково часто выявлялись ГИ и ИР, при этом уровень инсулина и индекс НОМА у пациентов с НАЖБП были статистически значимо ниже, чем при МС. Повышение АЛТ и АСТ чаще всего встречалось в группе детей с МС.

Результаты сравнительного изучения клинико-лабораторных параметров в зависимости от степени ожирения у детей показали нарастание клинических и биохимических изменений по мере увеличения избытка МТ. Представляется

важным выявленное отсутствие влияния наследственной отягощенности на степень выраженности ожирения. Изучение анамнеза заболевания не показало негативного влияния раннего дебюта ожирения у детей на клинические и биохимические показатели в дальнейшем. Среди биохимических параметров ХС ЛПВП и ТГ имели корреляционную взаимосвязь с наибольшим числом изучаемых показателей, что позволяет считать их наиболее достоверными маркерами ДЛП детей с ИзбМТ и ожирением различной степени.

Выявлено нарастание большинства клинических и биохимических отклонений по мере увеличения возраста детей с ожирением. Необходимо отметить, что степень ожирения в группе младшего возраста была статистически значимо выше по сравнению с более старшими пациентами. Это может свидетельствовать об отсутствии настороженности родителей в отношении избытка МТ у дошкольников, позднем обращении к врачу и несвоевременной диагностике ожирения. Отмечается тенденция к снижению частоты встречаемости изолированных осложнений ожирения и росту частоты сочетанных форм осложнений по мере увеличения возраста пациентов. Необходимо отметить, что более трети дошкольников с ожирением уже имеют те или иные осложнения данного заболевания, несмотря на сравнительно небольшой стаж болезни. Обращает на себя внимание высокая частота НАСГ у детей дошкольного возраста.

Результаты сопоставления клинико-лабораторных параметров у мальчиков и девочек с ожирением указывают на более благоприятный клинико-биохимический профиль у лиц женского пола. Большинство антропометрических показателей в группе мальчиков были статистически значимо выше. Благоприятный характер течения ожирения в группе девочек подтверждается более слабой, по сравнению с мальчиками, степенью взаимной корреляции большинства изучаемых показателей, как антропометрических и клинических, так и биохимических. Для пациентов мужского пола было характерно сочетание НАЖБП, МС и АГ одновременно. Среди причин, определяющих данную тенденцию, можно рассматривать более высокую наследственную отягощенность, а также возможность более низкой настороженности родителей в отношении избытка МТ у мальчиков.

## **ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА НУТРИТИВНОГО СТАТУСА ПРИ ОЖИРЕНИИ**

### **4.1. Характеристика состава тела при ожирении у детей**

Исследование компонентного состава тела – важная часть оценки нутритивного статуса у пациентов с алиментарно-зависимой патологией. У детей с ожирением информация о количестве и распределении жировой массы тела, мышечной массы и общей жидкости позволяет выявить индивидуальные факторы метаболического риска и выбрать оптимальную терапевтическую стратегию. В большинстве работ, посвященных оценке нутритивного статуса у детей, внимание акцентируется на жировой массе тела, в то время как характеристика безжировых компонентов представлена лишь в небольшом числе исследований.

С целью углубленной характеристики нутритивного статуса при ожирении у детей в зависимости от наличия коморбидной патологии, степени ожирения, пола и возраста пациентов нами проанализированы данные о жировых и безжировых компонентах состава тела, полученные при использовании метода биоимпедансометрии.

Нами показано, что повышение количества ЖМ выявлено у всех детей с ожирением и 99 (95,2%) пациентов с ИзбМТ, у остальных 5 пациентов группы сравнения количество ЖМ находилось на верхней границе возрастной нормы, а избыток МТ был обусловлен повышенным содержанием МСМ.

Показатели состава тела у детей с ожирением и избыточной массой тела представлены в таблице 37.

Таблица 37 - Показатели состава тела у детей с ИзбМТ и ожирением, Me [Q1; Q3].

Показатель	Ожирение (n=537)			ИзбМТ (n=104)		
	Значение	Нижняя граница нормы	Верхняя граница нормы	Значение	Нижняя граница нормы	Верхняя граница нормы
ЖМ, кг *	35,4 [27,9; 45,4] #	8,6 [6,4; 10,6]	17,0 [12,8; 21,1]	25,7 [20,6; 27,7] #	10,0 [7,6; 11,05]	20,1 [15,1; 22,1]
ЖМ, % превышения нормы*	115,65 [73,8; 124,0]	-	-	34,4 [16,8; 55,8]	-	-
Доля ЖМ, %*	43,3 [38,8; 47,4]	15 [10; 18]	25 [20; 28]	34,9 [31,7; 39,8]	18 [15; 18]	28 [23; 28]
ТМ, кг	46,2 [37,3; 54,3]	39,03 [34,0; 45,0]	49 [42,0; 55,5]	42,35 [39,9; 47,7]	40,6 [36,5; 43,0]	50,85 [48,0; 53,5]
МСМ, кг *	26,9 [21,8; 37,0]	21,4 [18,2; 24,9]	27,0 [22,9; 30,8]	23,8 [22,0; 27,4]	22,5 [20,3; 23,4]	27,75 [25,75; 28,8]
ОВО, кг	34,8 [28,8; 40,8]	29,15 [25,0; 34,1]	36,4 [30,8; 40,9]	31,0 [29,5; 36,0]	30,1 [27,25; 31,2]	37,35 [34,5; 38,75]

Примечание: \*  $p < 0,05$  между группами; #  $p < 0,01$  при сравнении с нормой

Статистически значимые межгрупповые различия выявлены только для показателя ЖМ; содержание ТМ, МСМ и ОВО у детей с ожирением и ИзбМТ было сопоставимым. Из всех определяемых компонентов состава тела только ЖМ значимо превышала норму в обеих группах пациентов.

МСМ у большинства пациентов соответствовала возрастной норме, однако у 196 (36,5%) детей основной группы была повышена на 8,15 [4,15; 13,25] %, а у 14 детей (2,6%) – снижена на 3,25 [1,9; 6,5]%. В группе сравнения МСМ превышала норму на 4-9% у 3 пациентов, снижение уровня МСМ на 4,4 [2,75; 5,4] выявлено у

12 (11,5%) детей. Таким образом, при ожирении чаще встречалось повышение уровня МСМ ( $p=0,0001$ ), а при ИзбМТ – снижение ( $p=0,006$ ).

У большинства детей основной группы ( $n=387$ , 72,1%) содержание жидкости в организме не выходило за пределы нормы, при этом у каждого четвертого пациента ( $n=150$ , 27,9%) отмечалось превышение жидкости на 7,15 [3,9; 11,5]%, у 11 детей (2,0%) – снижение на 2,9 [1,9; 5,5]%. В группе сравнения повышенное содержание ОВО выявлено у 3 (2,9%) пациентов, сниженное – у 9 (8,6%). У детей с ожирением, по сравнению с детьми с ИзбМТ, повышенное содержание ОВО выявлялось чаще ( $p=0,0014$ ).

Таким образом, состав тела в основной группе детей характеризуется повышением ЖМ, при этом у каждого третьего пациента отмечается избыточное содержание МСМ, а у каждого четвертого – повышение ОВО. В группе сравнения повышение уровня МСМ и ОВО встречается достоверно реже. При сравнении компонентов состава тела в группах ожирения и ИзбМТ статистически значимые различия выявлены только в отношении ЖМ.

Сравнительная характеристика состава тела у детей с ожирением в зависимости от наличия коморбидной патологии представлена в таблице 38.

Как видно из таблицы, все изучаемые показатели состава тела были максимальными в группе детей с МС. Количество ЖМ достоверно превышало норму во всех группах, при этом в группе МС также выявлено превышение нормы по тощей массе тела. Процентная доля ЖМ и абсолютное количество ТМ в группе детей с неосложненным ожирением были статистически значимо ниже, чем во всех группах с коморбидной патологией. Процент превышения индивидуальной нормы по ЖМ возрастал по мере присоединения коморбидной патологии у детей с ожирением, достигая максимума в группе с МС, все межгрупповые различия этого показателя статистически значимы. Медиана ЖМ, МСМ и ОВО в группах АГ и НАЖБП была сопоставимой.



Таблица 38 - Показатели состава тела у детей с различной коморбидной патологией, Me [Q1; Q3]

Показатель	НО (n=168)	НАЖБП (n=147)	АГ (n=98)	МС (n=124)
ЖМ, кг <sup>2</sup>	28,0 [20,05; 34,25]*	36,7 [28,9; 45,1]*	36,9 [30,1; 46,9]*	44,45 [36,15; 54,55]*
- нижняя граница нормы	6,8 [5,2; 9,95]	8,0 [6,4; 10,6]	8,6 [6,7; 10,7]	9,7 [8,5; 11,1]
- верхняя граница нормы	13,6 [10,45; 20,0]	15,9 [12,7; 21,1]	16,3 [13,1; 21,5]	19,4 [17,0; 22,2]
ЖМ, % превышения нормы <sup>1</sup>	85,8 [56,7; 123,0]	117,0 [82,3; 170,0]	130,9 [98,6; 198,7]	144,7 [85,3; 191,0]
Доля ЖМ, % <sup>3</sup>	40,35 [36,2; 44,3]*	44,6 [40,5; 47,8]*	43,8 [39,2; 50]*	44,1 [40,1; 49,5]*
Тощая масса, кг <sup>3</sup>	38,15 [28,5; 46,1]	46,45 [40,2; 54,2]	47,0 [36,9; 55,2]	54,0 [48,3; 63,9]
- нижняя граница нормы	35,0 [29,0; 40,0]	39,5 [34,0; 45,0]	40,0 [34,0; 45,0]	45,0 [41,0; 54,0]
- верхняя граница нормы	43,0 [36,5; 49,5]	48,75 [43,0; 55,07]	50,0 [42,0; 55,8]	55,0 [49,5; 66,2]
МСМ, кг <sup>2</sup>	22,15 [18,1; 26,4]	26,3 [22,0; 31,2]	28,1 [23,9; 32,4]	31,9 [28,3; 38,2]*
- нижняя граница нормы	19,2 [15,3; 22,2]	21,3 [18,5; 24,7]	21,2 [17,9; 24,8]	24,9 [22,2; 29,8]
- верхняя граница нормы	23,7 [19,6; 27,2]	26,85 [22,9; 30,4]	27,5 [23,4; 30,5]	30,5 [27,2; 37,0]
ОВО, кг <sup>2</sup>	29,3 [24,55; 34,65]	34,2 [29,6; 39,8]	35,8 [29,8; 41,3]	40,9 [36,75; 48,8]
- нижняя граница нормы	26,1 [21,1; 29,8]	28,7 [25,2; 32,7]	28,8 [25,0; 33,1]	33,1 [29,8; 39,1]
- верхняя граница нормы	31,9 [27,3; 36,4]	36,0 [31,0; 40,2]	36,6 [31,5; 41,2]	40,5 [36,4; 48,4]

Примечание: группа 1 – НО, группа 2 – НАЖБП, группа 3 – АГ, группа 4 – МС; \* отличие от нормы статистически значимо; <sup>1</sup> все межгрупповые различия статистически значимы; <sup>2</sup> все межгрупповые различия статистически значимы, кроме p<sub>2-3</sub>; <sup>3</sup> p<sub>1-2</sub><0,001, p<sub>1-3</sub><0,001, p<sub>1-4</sub><0,001

Относительное содержание ЖМ у детей с ожирением в зависимости от наличия коморбидной патологии представлено на рисунке 19.

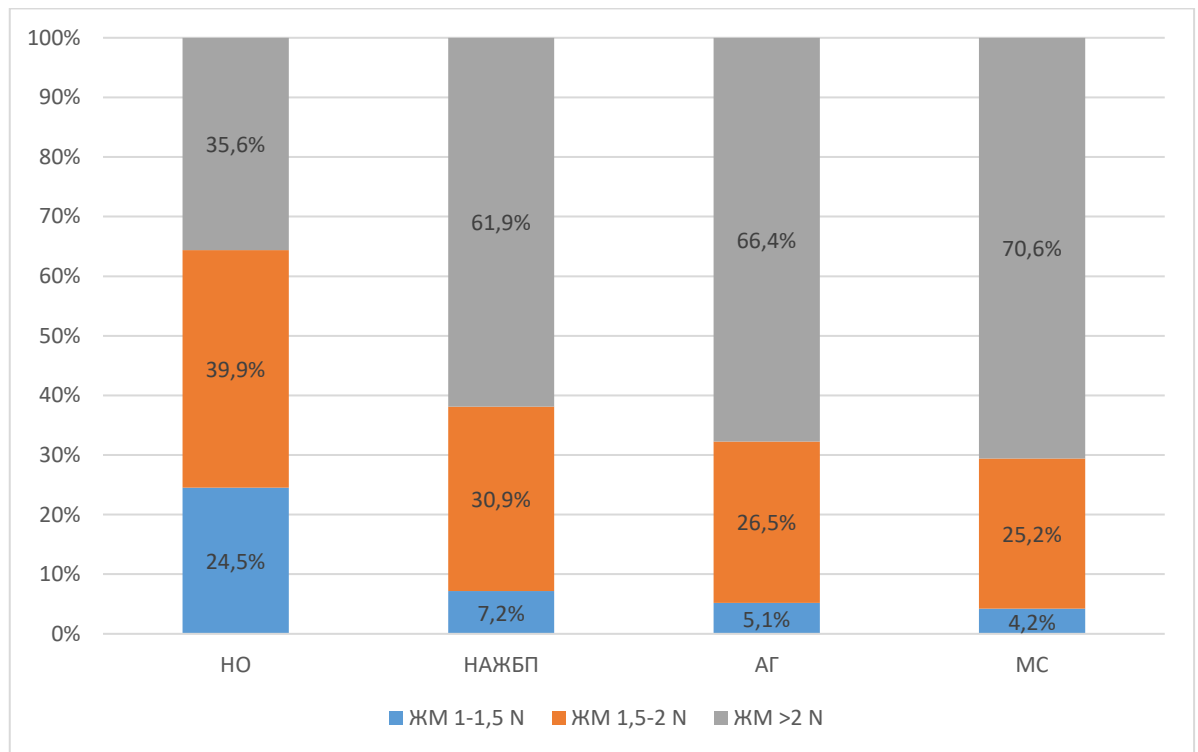


Рисунок 19 – Относительное количество ЖМ у детей с различной коморбидной патологией

У большинства детей с коморбидной патологией ЖМ превышала норму в 2 и более раза. Доля детей с показателями ЖМ не выше 1,5 норм в группе неосложненного ожирения была статистически значимо выше.

На рисунке 20 показана сравнительная частота выявления нормального, повышенного и сниженного уровня МСМ у детей с ожирением и различной коморбидной патологией.

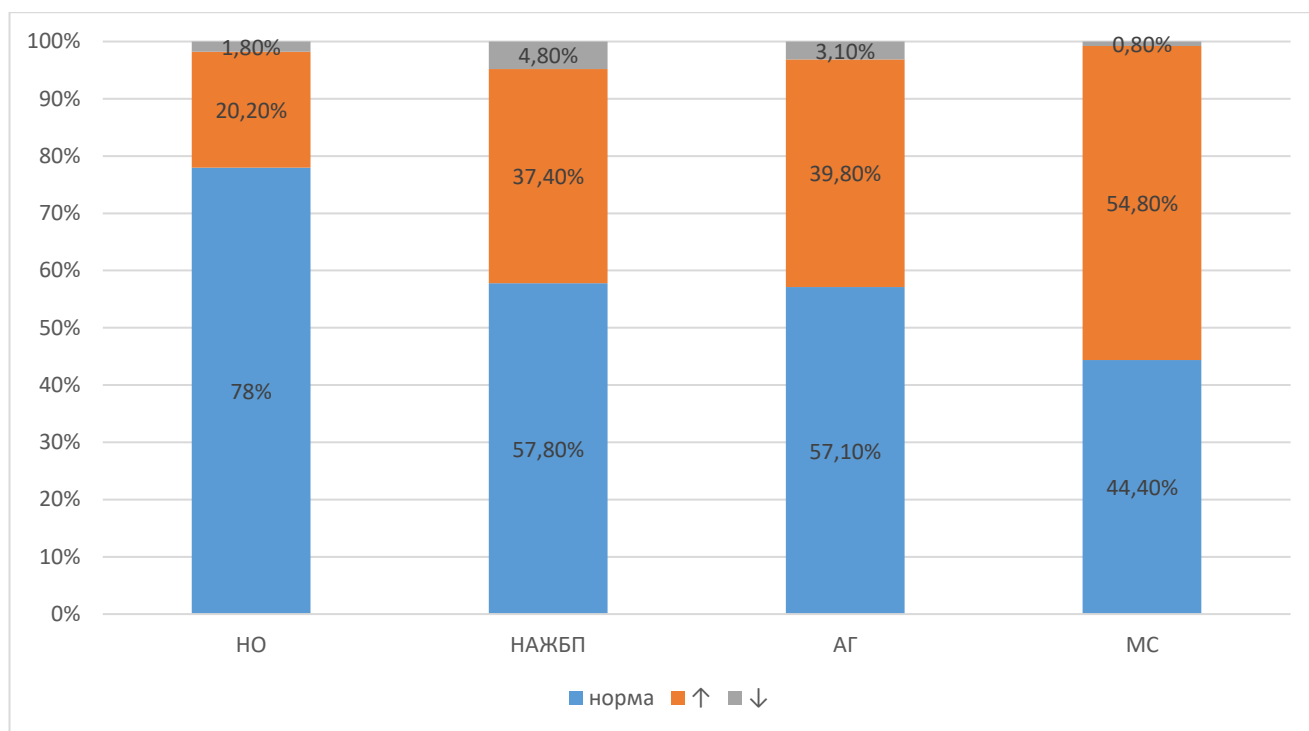


Рисунок 20 – Относительное количество МСМ у детей с коморбидной патологией (%)

Минимальная частота повышения МСМ отмечена в группе детей с неосложненным ожирением. В группе детей с МС превышение нормы по данному показателю встречалось достоверно чаще, чем при неосложненном ожирении.

Процент превышения индивидуальной нормы МСМ возрастал от 5,45 [2,8; 8,0]% среди детей с НО до 7,2 [3,4; 11,6]% у детей с НАЖБП, 8,6 [4,8; 13,6]% у детей с АГ и 10,45 [4,6; 17,3]% - 3 группы ( $p_{1-3}=0,0001$ ,  $p_{2-3}=0,014$ ). Снижение количества МСМ на 1,2-8,6% отмечалось в единичных случаях, межгрупповые различия частоты и степени снижения МСМ недостоверны.

Сравнительная частота выявления нормального, повышенного и сниженного уровня ОВО у детей с ожирением и различной коморбидной патологией представлена на рисунке 21.

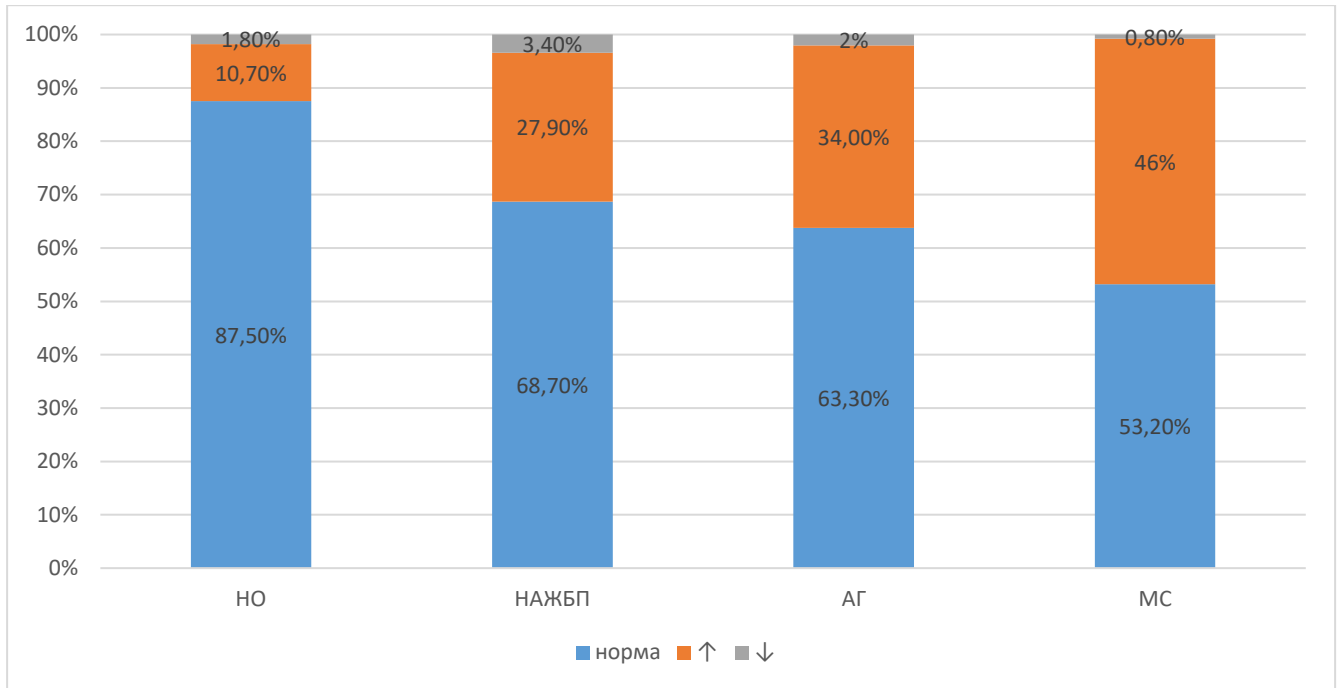


Рисунок 21. Относительное количество ОВО у детей с различной коморбидной патологией

Из рисунка видно, что частота выявления повышенного количества ОВО при ожирении у детей нарастала по мере присоединения коморбидной патологии, межгрупповые различия частоты статистически значимы.

Процент превышения нормы ОВО увеличивался от 5,65 [1,4; 7,4]% у детей с неосложненным ожирением до 5,4 [3,4; 10,2]% у детей с НАЖБП, 6,9% у детей с АГ и 9,7 [5,8; 15,9]% в группе детей с МС ( $p_{1-4}=0,0004$ ,  $p_{2-4}=0,004$ ). Снижение данного показателя на 1,3-14,4% выявлялось в единичных случаях,  $p>0,05$ .

Таким образом, у детей с различной коморбидной патологией при ожирении отмечена сходная характеристика состава тела с повышением абсолютных значений всех компонентов по мере присоединения НАЖБП, АГ и МС. Этот факт может объясняться увеличением стажа ожирения и возраста пациентов. Вместе с тем, доля ЖМ в составе тела в группах детей с изолированной НАЖБП, с АГ и с МС не различалась. Частота выявления повышения МСМ и ОВО была максимальной среди пациентов с ожирением, отягощенным МС.

Результаты сравнительного анализа показателей состава тела в зависимости от степени ожирения представлены в таблице 39.

Таблица 39 - Показатели состава тела у детей с ИзбМТ и ожирением различной степени (Me [Q1; Q3])

Показатель	ИзбМТ (n=104)	Ожирение I степени (n=94)	Ожирение II степени (n=182)	Ожирение III степени (n=181)	Морбидное ожирение (n=80)
ЖМ, кг <sup>1</sup>	25,7 [20,6; 27,7]*	29,8 [22,3; 33,5]*	32,9 [26,3; 38,4]*	41,7 [33,7; 49,2]*	56,1 [37,6; 67,7]*
- нижняя граница нормы	10,0 [7,6; 11,1]	9,8 [6,8; 11,2]	8,6 [6,5; 10,6]	8,6 [6,4; 10,6]	7,7 [5,5; 9,9]
- верхняя граница нормы	20,1 [15,1; 22,1]	18,0 [13,6; 22,4]	17,0 [12,9; 21,2]	17,2 [12,7; 20,8]	15,4 [11,1; 19,7]
ЖМ, % превышения нормы <sup>2</sup>	34,4 [16,8; 55,8]	56,6 [42,5; 69,6]	90,5 [68,5; 119,0]	146,8 [109,0; 180,0]	235,2 [183,0; 296,7]
Доля ЖМ, % <sup>2</sup>	34,9 [31,7; 39,8]	39,3 [34,8; 41,4]	41,2 [37,6; 44,8]	45,1 [41,7; 48,7]	49,4 [46,0; 52,4]
ТМ, кг <sup>3</sup>	42,4 [39,9; 47,7]	42,6 [35,7; 50,0]	45,7 [36,7; 52,2]	48,7 [39,1; 56,7]	55,2 [37,6; 66,8]*
- нижняя граница нормы	40,6 [36,5; 43,0]	38,19 [33,0; 42,9]	39,0 [34,3; 43,0]	40,5 [34,0; 46,1]	41,0 [32,0; 49,0]
- верхняя граница нормы	50,9 [48,0; 53,5]	48,0 [41,5; 53,7]	48,0 [43,0; 53,0]	49,8 [42,5; 56,8]	51,0 [38,5; 59,9]
МСМ, кг <sup>4</sup>	23,8 [22,0; 27,4]	25,1 [20,7; 28,2]	25,9 [21,8; 30,1]	28,0 [22,5; 32,7]	31,9 [22,4; 39,2]
- нижняя граница нормы	22,5 [20,3; 23,4]	21,2 [18,4; 24,0]	21,4 [18,5; 23,9]	21,9 [18,5; 22,7]	22,05 [17,2; 27,4]
- верхняя граница нормы	27,8 [25,8; 28,8]	27,2 [23,5; 29,6]	26,7 [23,2; 29,5]	27,5 [22,9; 31,4]	27,0 [21,1; 33,4]
ОВО, кг <sup>3</sup>	31,0 [29,5; 36,0]	32,5 [27,5; 36,9]	34,0 [28,8; 38,4]	36,4 [29,8; 42,5]	30,4 [23,6; 36,0]
- нижняя граница нормы	30,1 [27,3; 31,2]	28,4 [25,0; 32,0]	28,9 [25,7; 31,7]	29,2 [25,2; 33,8]	30,4 [23,6; 36,0]
- верхняя граница нормы	37,4 [34,5; 38,8]	35,8 [31,4; 39,7]	35,6 [31,5; 39,3]	36,5 [31,0; 41,6]	36,2 [28,8; 44,0]

Примечание: группа 1 – ИзбМТ, группа 2 – ожирение I степени, группа 3 – ожирение II степени, группа 4 – ожирение III степени, группа 4 – морбидное ожирение; \* отличие от нормы статистически значимо; <sup>1</sup>  $p_{1-2} > 0,005$ , остальные межгрупповые различия статистически значимы; <sup>2</sup> все межгрупповые различия статистически значимы; <sup>3</sup>  $p_{2-4} < 0,005$ ,  $p_{2-5} < 0,005$ ,  $p_{3-4} < 0,005$ ,  $p_{3-5} < 0,005$ ; <sup>4</sup>  $p_{1-5} < 0,005$ ,  $p_{2-4} < 0,005$ ,  $p_{2-5} < 0,005$ ,  $p_{3-5} < 0,005$ .

Как видно из таблицы 39, у детей с различной степенью ожирения медиана всех показателей, характеризующих ЖМ (абсолютное количество, доля ЖМ в составе тела, процент превышения индивидуальной нормы) статистически значимо увеличивалась при каждой последующей степени ожирения в сравнении с предыдущей; количество ЖМ у детей с ИзбМТ и ожирением I степени было сопоставимым. ТМ и ОВО были значимо ниже у детей с невысокой степенью ожирения по сравнению с III и морбидной степенью. МСМ у детей с ИзбМТ, ожирением I и II степени была достоверно ниже, чем при морбидном ожирении.

Относительное содержание ЖМ у обследованных детей в зависимости от степени избытка МТ представлено на рисунке 22.

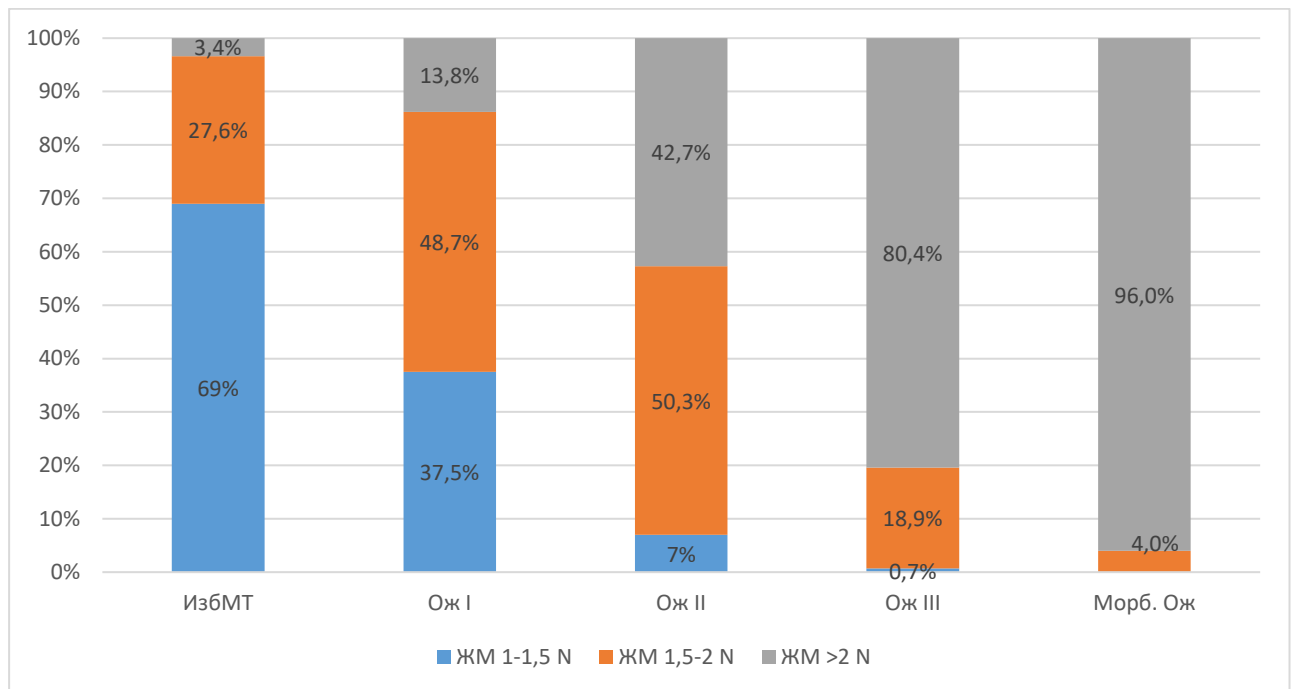


Рисунок 22 - Относительное количество ЖМ у детей с ожирением различной степени

У большинства детей с ИзбМТ ЖМ не превышала 1,5 норм, у детей с морбидным ожирением данный показатель был выше нормы в 2 и более раза.

В отличие от ЖМ, которая превышала индивидуальную норму у абсолютного большинства детей, индивидуальные значения МСМ и ОВО могли быть как выше, так и ниже индивидуальной границы нормы. На рисунке 23 представлена

сравнительная частота выявления нормального, повышенного и сниженного уровня МСМ у детей с ИзбМТ и ожирением различной степени.

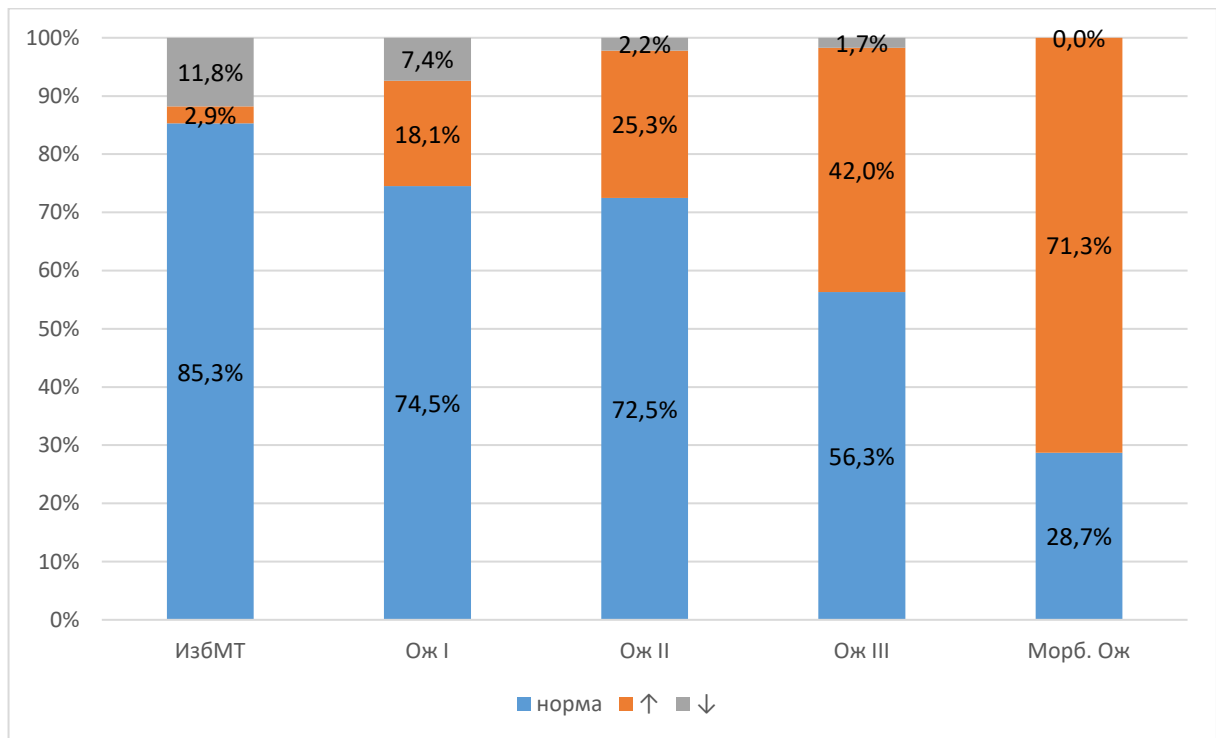


Рисунок 23 - Относительное количество МСМ у детей с ожирением различной степени

Частота повышенного содержания МСМ увеличивалась по мере нарастания степени избытка МТ. Все межгрупповые различия частоты повышения МСМ имели статистическую значимость, кроме различия между I и II степенью ожирения. Процент превышения нормы МСМ был значимо выше у детей с морбидным ожирением (13,5 [6,9; 19,3]%) по сравнению с детьми с I, II и III степенью заболевания (5,7 [2,2; 7,8]%, 6,1 [3,4; 9,5]% и 8,2 [4,0; 12,35]% соответственно). Частота снижения МСМ ниже индивидуальной нормы уменьшалась с 11,8% в группе сравнения до 1,7% в группе ожирения III степени; при этом у детей с ИзбМТ и ожирением I степени снижение МСМ встречалось статистически значимо чаще, чем при II и III степени заболевания. Уровень снижения составлял 2-5% во всех группах.

Сравнительная частота выявления нормального, повышенного и сниженного уровня ОВО у детей с ИзбМТ и ожирением различной степени представлена на рисунке 24.

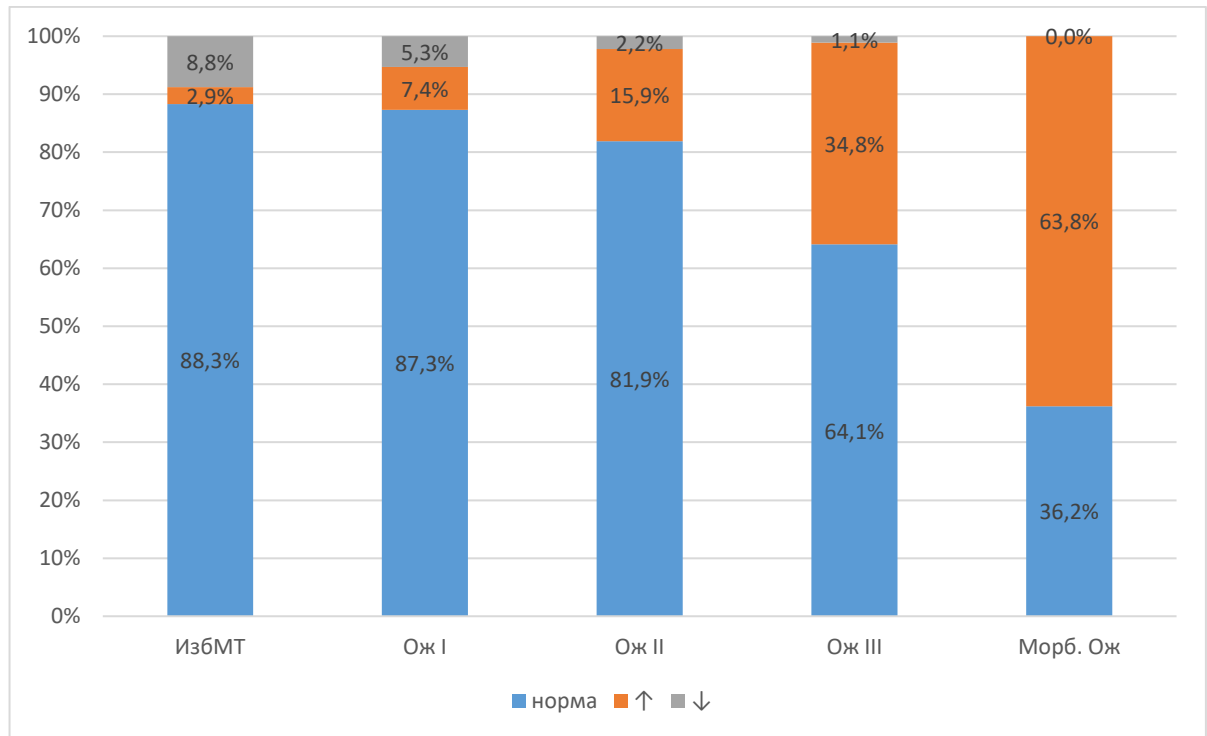


Рисунок 24 - Относительное количество ОВО у детей с ожирением различной степени

Показатель ОВО у значительной доли детей был избыточным, свидетельствуя о наличии скрытых отеков. Снижение данного показателя отмечалось в единичных случаях. Выявлено нарастание частоты повышенного содержания воды по мере увеличения избытка МТ: от 2,9% при ИзбМТ до 63,8% при морбидном ожирении,  $p < 0,05$ . Процент превышения нормы возрастал от 4,6 [1,5; 6,8]% при ожирении I степени до 12,5 [6,3; 18,3]% при морбидном ожирении,  $p < 0,05$ . Частота встречаемости снижения ОВО уменьшалась с 8,8% при ИзбМТ до 1,1% при ожирении III степени; уровень снижения 2-7% во всех группах.

Таким образом, анализ состава тела у детей с ИзбМТ и ожирением различной степени показал, что помимо нарастания жирового компонента при увеличении степени ожирения возрастает частота повышения МСМ и ОВО. У ряда пациентов



с менее выраженным ожирением наблюдается снижение ТМ, в первую очередь, за счет снижения МСМ.

Результаты сравнительного анализа показателей состава тела у детей с ожирением в зависимости от возраста представлены в таблице 40.

Таблица 40 - Показатели состава тела у детей с ожирением различного возраста, Me [Q1; Q3]

Показатель	3-6 лет (n=23)	7-11 лет (n=164)	12-17 лет (n=350)
ЖМ, кг <sup>1</sup>	16,7 [12,4; 24,0]*	25,5 [20,5; 33,4]*	39,9 [33,5; 49,4]*
- нижняя граница нормы	3,6 [2,8; 4,0]	6,0 [5,1; 7,9]	9,9 [8,0; 11,1]
- верхняя граница нормы	7,2 [5,6; 7,9]	11,7 [10,2; 15,8]	19,2 [15,9; 22,2]
ЖМ, % превышения нормы	161,8 [83,0; 199,0]	108,4 [72,6; 154,9]	117,6 [73,9; 175,0]
Доля ЖМ, % <sup>2</sup>	40,3 [36,6; 48,1]*	42,05 [37,2; 46,1]*	43,8 [39,65; 48,0]*
Тощая масса, кг <sup>1</sup>	22,45 [17,9; 26,3]	37,25 [31,15; 42,2]	51,4 [44,6; 58,5]
- нижняя граница нормы	20,2 [16,5; 21,5]	33,0 [28,0; 36,5]	42,95 [38,51; 48,0]
- верхняя граница нормы	24,65 [20,0; 26,5]	40,7 [35,0; 45,0]	52,5 [48,0; 59,01]
МСМ, кг <sup>1</sup>	13,8 [11,9; 14,9]	20,5 [17,4; 23,8]	29,7 [26,2; 34,2]*
- нижняя граница нормы	10,3 [8,6; 12,2]	17,85 [14,6; 19,9]	23,5 [21,2; 26,9]
- верхняя граница нормы	12,85 [11,7; 14,9]	22,0 [18,0; 24,4]	29,2 [26,2; 32,9]
ОВО, кг <sup>1</sup>	17,65 [15,1; 20,3]	27,55 [23,35; 31,0]	38,2 [34,1; 43,65]
- нижняя граница нормы	14,85 [12,1; 15,9]	24,2 [20,4; 26,5]	31,5 [28,7; 35,5]
- верхняя граница нормы	18,2 [15,8; 19,5]	30,0 [25,4; 32,9]	38,7 [35,1; 43,7]

Примечание: группа 1 – 3-6 лет, группа 2 – 7-11 лет, группа 3 – 12-17 лет; \* отличие от нормы статистически значимо; <sup>1</sup> все межгрупповые различия статистически значимы; <sup>2</sup> p<sub>2-3</sub><0,001

При анализе состава тела у детей с ожирением различного возраста показано, что медиана всех абсолютных показателей состава тела (ЖМ, ТМ, МСМ, ОВО) статистически значимо увеличивалась с возрастом детей. Процентная доля ЖМ у подростков с ожирением была значимо выше, чем у детей 7-11 лет. При оценке абсолютных показателей состава тела показано, что в группе подростков с ожирением медиана МСМ превышала верхнюю границу нормы.

Относительное содержание ЖМ у детей с ожирением разного возраста представлено на рисунке 25.

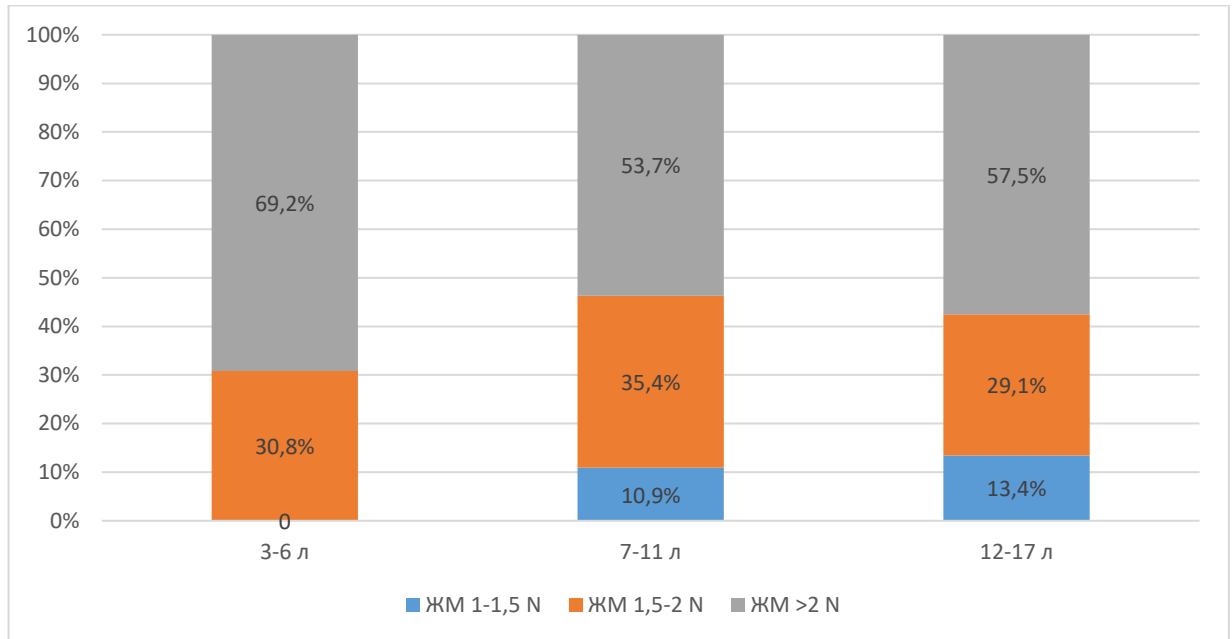


Рисунок 25 – Относительное количество ЖМ у детей с ожирением разного возраста

Доля детей с повышением ЖМ до 2 и более норм была сопоставимой в группах младших школьников и подростков, тогда как в младшей возрастной группе такие дети преобладали. Повышение ЖМ менее чем в 1,5 раза у дошкольников не встречалось.

Сравнительная частота выявления нормального, повышенного и сниженного уровня МСМ у детей с ожирением разного возраста представлена на рисунке 26.

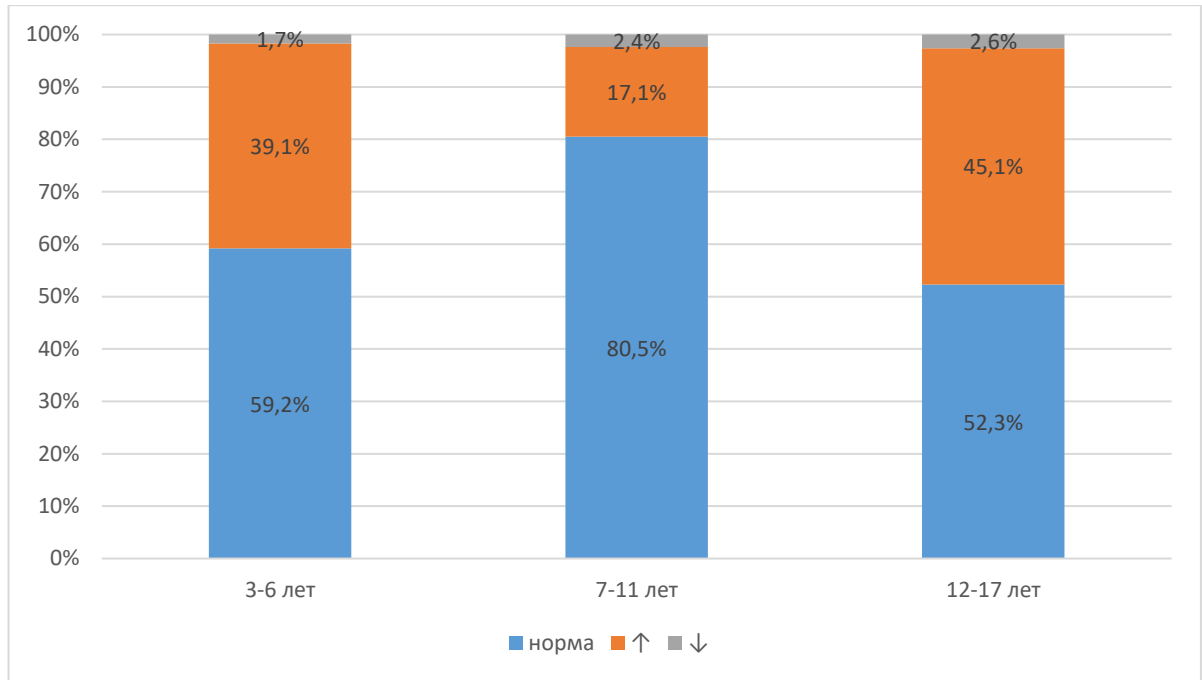


Рисунок 26 - Относительное количество МСМ у детей с ожирением разного возраста

Минимальная частота повышения МСМ отмечена в группе детей 7-11 лет по сравнению с младшей и старшей группами ( $p < 0,05$ ). Медиана превышения нормы в группах составляла 6,6-8,9%,  $p > 0,05$ . Снижение количества МСМ наблюдалось в единичных случаях: у 1 ребенка младшего возраста, 4 детей средней возрастной группы и 9 подростков; медиана снижения 2,5-4,9%,  $p > 0,05$ .

Сравнительная частота выявления нормального, повышенного и сниженного уровня ОВО у детей с ожирением разного возраста представлена на рисунке 27.

Избыточное содержание жидкости выявлялось у детей всех возрастных групп. Снижение ОВО отмечалось крайне редко: у 1 пациента младшей возрастной группы, 2 детей 7-11 лет и 8 подростков. Повышение ОВО было более характерно для подростков, у которых встречалось значительно чаще, чем в средней возрастной группе. Медиана превышения нормы ОВО – 3,4-7,7%,  $p > 0,05$ .

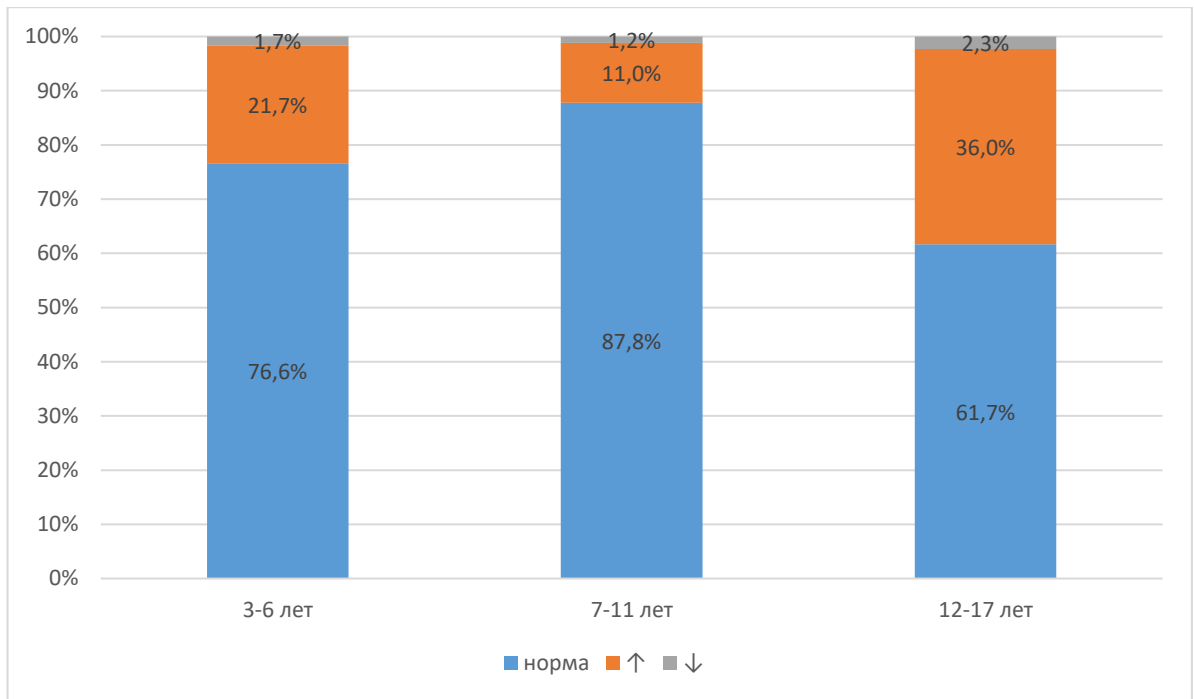


Рисунок 27 - Сравнительная характеристика количества ОВО у детей с ожирением разного возраста

Таким образом, абсолютные значения показателей состава тела у детей с ожирением увеличивались с возрастом, вместе с тем, процент превышения верхней границы индивидуальной нормы ЖМ не имел статистически значимых межгрупповых различий. У всех обследованных детей дошкольного возраста ЖМ превышала норму не менее, чем в 1,5 раза. В группе подростков значимо чаще отмечалось повышенное содержание МСМ и ОВО.

Результаты сравнительного анализа показателей состава тела у мальчиков и девочек с ожирением в зависимости от возраста представлены в таблице 41.

Таблица 41 - Показатели состава тела у мальчиков и девочек с ожирением, Me [Q1; Q3]

Показатель	Мальчики (n=215)	Девочки (n=322)
ЖМ, кг *	35,3 [27,9; 47,0]	35,45 [27,75; 43,85]
- нижняя граница нормы	7,0 [5,6; 8,5]	10,2 [7,9; 11,3]
- верхняя граница нормы	14,0 [11,3; 16,9]	20,2 [15,8; 22,5]
ЖМ, % превышения нормы <sup>1</sup>	161,4 [115,0; 222,0]	90,35 [60,9; 133,45]
Доля ЖМ, % * <sup>1</sup>	42,0 [37,1; 46,7]	43,9 [40,3; 48,1]
Тощая масса, кг <sup>1</sup>	48,75 [38,45; 62,3]	45,5 [35,9; 52,4]
- нижняя граница нормы	43,46 [35,5; 51,56]	37,88 [33,0; 42,0]
- верхняя граница нормы	54,5 [44,5; 63,0]	47,0 [40,73; 52,0]
МСМ, кг <sup>1</sup>	28,6 [22,2; 37,1]	26,35 [21,4; 29,8]
- нижняя граница нормы	23,9 [19,2; 29,0]	20,9 [18,0; 23,3]
- верхняя граница нормы	29,7 [24,2; 35,4]	26,2 [22,0; 28,7]
ОВО, кг <sup>1</sup>	36,9 [29,1; 46,5]	34,2 [28,6; 38,45]
- нижняя граница нормы	32,1 [25,95; 38,1]	28,3 [24,45; 31,15]
- верхняя граница нормы	39,4 [32,2; 46,5]	34,95 [30,0; 38,2]

Примечание: \* медиана выше нормы,  $p < 0,05$ ; <sup>1</sup> межгрупповые различия статистически значимы.

При сравнительном анализе состава тела у детей с ожирением различного пола показано, что медиана большинства показателей состава тела была статистически значимо выше в группе мальчиков. Количество ЖМ в группах было сопоставимым, а процентная доля ЖМ была выше среди девочек, что соответствует половым особенностям состава тела. Медиана ЖМ и ее относительных показателей превышала индивидуальную норму, показатели ТМ, МСМ и ОВО оставались в пределах нормы как у мальчиков, так и у девочек с ожирением.

Относительное содержание ЖМ у детей с ожирением в зависимости от пола представлено на рисунке 28.

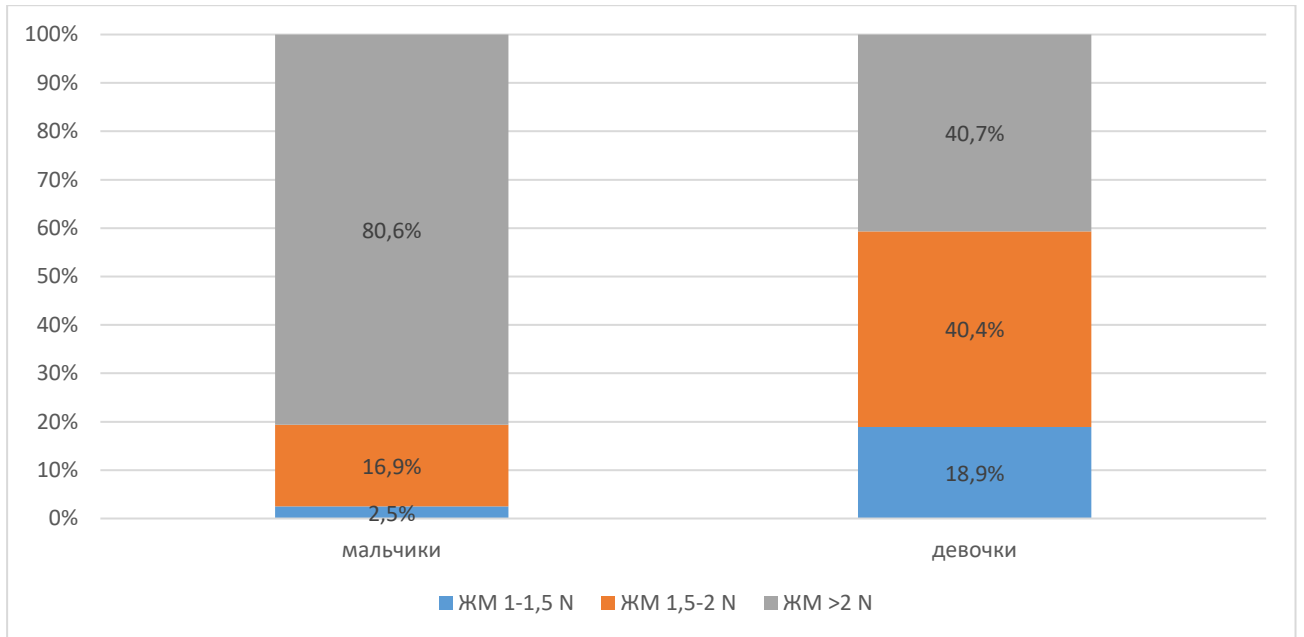


Рисунок 28 - Относительное количество ЖМ у мальчиков и девочек с ожирением

У большинства мальчиков ЖМ превышала норму на 100% и более, среди девочек такая степень превышения отмечалась лишь в 40,7% случаев.

Сравнительная частота выявления нормального, повышенного и сниженного уровня МСМ у детей с ожирением разного возраста представлена на рисунке 29.

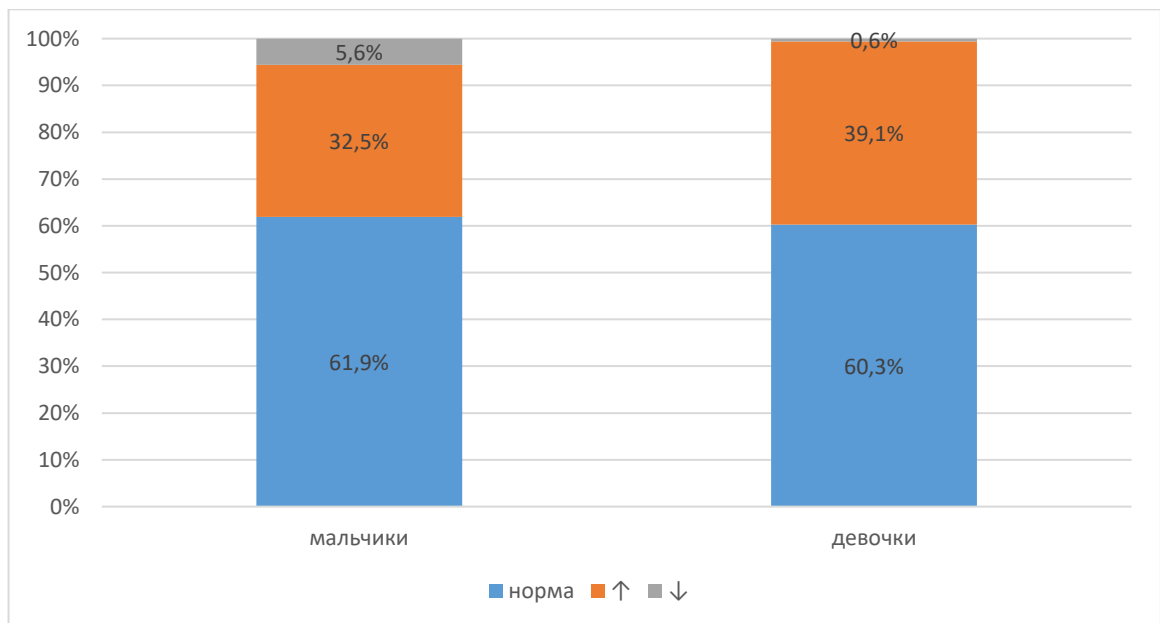


Рисунок 29 - Относительное количество МСМ у мальчиков и девочек с ожирением

Как видно из рисунка 29, отмечается однотипный характер изменений количества МСМ у мальчиков и девочек. Этот показатель чаще был ниже нормы у лиц мужского пола ( $p < 0,001$ ). Частота повышения МСМ составляла 32,5% среди мальчиков и 39,1% среди девочек. Медиана превышения индивидуальной нормы по данному показателю – 9,25 [4,3; 16,9] и 7,5 [3,9; 12,5]% в группах мальчиков и девочек соответственно,  $p > 0,05$ . Снижение уровня МСМ выявлено у 12 (5,6%) пациентов мужского пола и 2 (0,6%) – женского. Уровень снижения составлял 2-6%,  $p > 0,05$ .

Сравнительная частота выявления нормального, повышенного и сниженного уровня ОВО у детей с ожирением разного возраста представлена на рисунке 30.

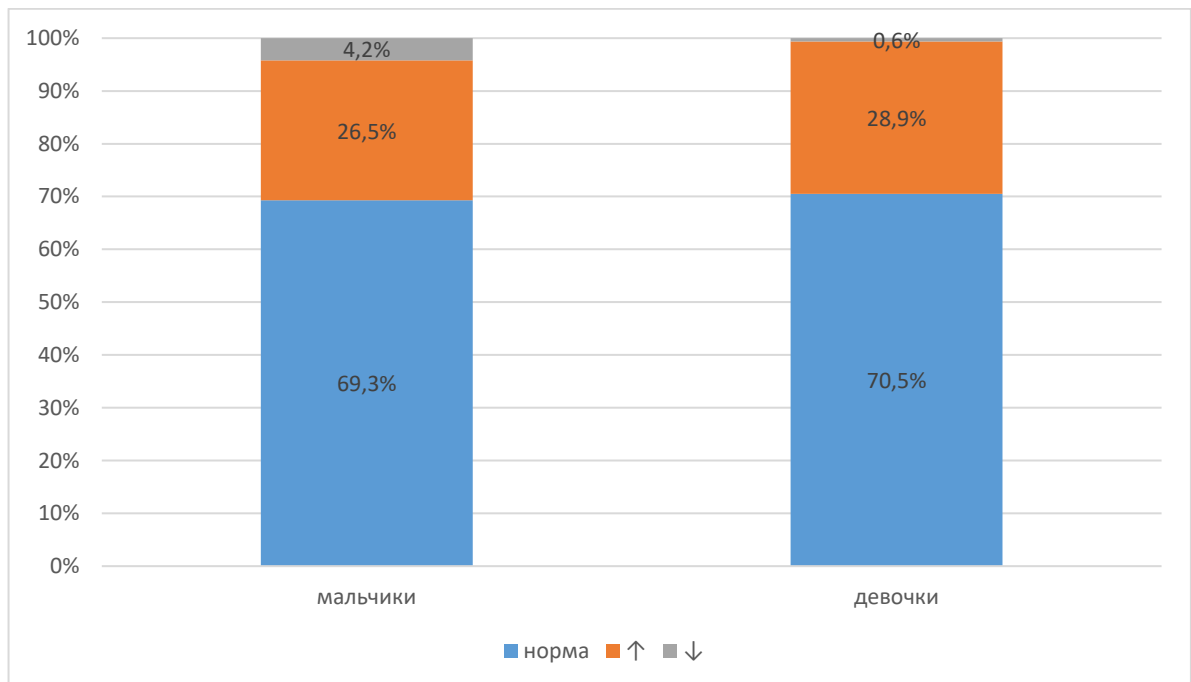


Рисунок 30 - Относительное количество ОВО у мальчиков и девочек с ожирением

Как видно из рисунка, частота избыточного содержания жидкости была сопоставима у мальчиков и девочек. Снижение данного показателя выявлено у 9 пациентов мужского пола (4,2%) и 2 (0,6%) – женского ( $p = 0,02$ ). Медиана превышения индивидуальной нормы составляла 8,8 [3,9; 15,9] % у мальчиков и 6,9 [3,6; 10,8]% - у девочек,  $p > 0,05$ . Уровень снижения ОВО – 2,5-14,2%,  $p > 0,05$ .

Таким образом, все показатели состава тела, за исключением ЖМ, были статистически значимо выше в группе мальчиков с ожирением. Количество ЖМ превышало норму в 2 и более раза у большинства мальчиков и 40,7% девочек. В группе мальчиков значимо чаще выявлялось снижение количества МСМ и ОВО.

Суммируя результаты изучения состава тела у детей с ожирением, можно сделать вывод о наличии однотипной характеристики жировой и тощей массы тела с нарастанием частоты превышения нормы по МСМ и ОВО при ожирении по сравнению с ИзбМТ, при высоких степенях заболевания по сравнению с менее выраженными, у подростков по сравнению с дошкольниками и младшими школьниками, и у детей с МС по сравнению с более благоприятным коморбидным фоном. В среднем, при ожирении у каждого третьего пациента отмечалось избыточное содержание МСМ, а у каждого четвертого – повышение ОВО.

Представляет интерес отсутствие статистически значимых различий количества ЖМ у детей с ИзбМТ и ожирением I степени, у мальчиков и девочек с ожирением, в группах детей с изолированной НАЖБП и МС, а также одинаковый процент превышения нормы ЖМ у детей разного возраста.

#### **4.1.1 Корреляционный анализ показателей состава тела**

С целью изучения взаимосвязей показателей состава тела с исследованными клинико-anamнестическими и лабораторными показателями мы выполнили корреляционный анализ полученных данных. В результате этого анализа в общей выборке детей и в группах с различной коморбидной патологией, различной степенью ожирения, с различным возрастом и полом обнаружено большое количество значимых связей средней и высокой силы корреляции.

Абсолютный показатель количества ЖМ у детей с ожирением имел статистически значимую положительную корреляцию с МТ ( $R=0,92$ ), ИМТ ( $R=0,94$ ), SDS ИМТ ( $R=0,52$ ), ОТ ( $R=0,81$ ), ОБ ( $R=0,88$ ) и САД ( $R=0,53$ ). В группе детей с ИзбМТ корреляция была слабее: ЖМ имела связь с МТ ( $R=0,53$ ), ИМТ



( $R=0,61$ ) и ОБ ( $R=0,52$ ), процент превышения нормы ЖМ – с уровнем ХС ЛПНП ( $R=0,51$ ).

При ожирении у детей ТМ коррелировала с МТ ( $R=0,83$ ), ИМТ ( $R=0,65$ ), ОТ ( $R=0,67$ ), ОБ ( $R=0,73$ ) и САД ( $R=0,55$ ). В группе сравнения данный показатель был связан только с МТ и ИМТ ( $R=0,88$  и  $0,68$  соответственно).

Абсолютный показатель МСМ в основной группе коррелировал с МТ ( $R=0,90$ ), ИМТ ( $R=0,70$ ), ОТ ( $R=0,74$ ), ОБ ( $R=0,76$ ) и САД ( $R=0,59$ ), а также с уровнем МК ( $R=0,51$ ), в группе сравнения – с МТ и ИМТ ( $R=0,75$  и  $0,54$  соответственно).

Показатель ОВО у детей с ожирением коррелировал с антропометрическими показателями (МТ ( $R=0,94$ ), ИМТ ( $R=0,73$ ), ОТ ( $R=0,75$ ), ОБ ( $R=0,80$ )), САД ( $R=0,59$ ), а также с уровнем МК ( $R=0,52$ ). В группе ИзбМТ ОВО коррелировала только с МТ и ИМТ ( $R=0,86$  и  $0,60$  соответственно).

Корреляция показателей состава тела с антропометрическими данными проведена у детей с коморбидной патологией при ожирении (рисунок 31).

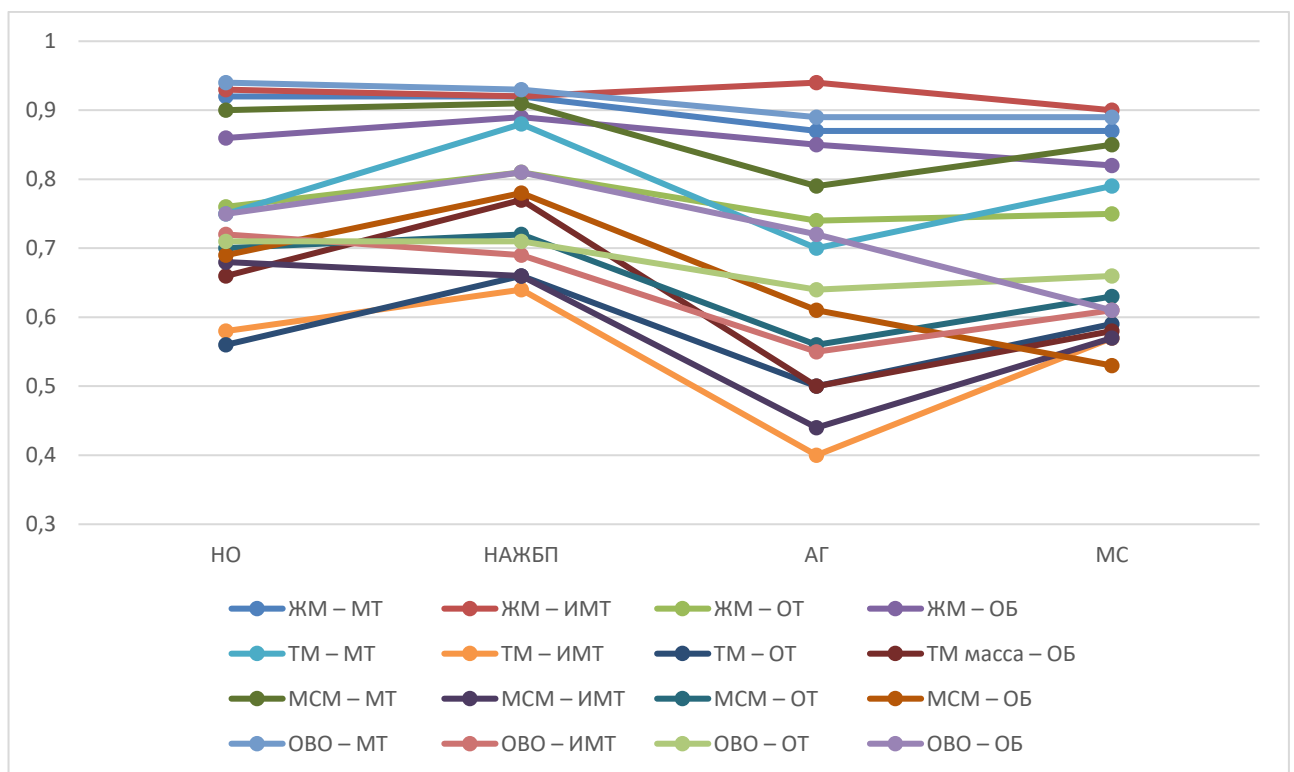


Рисунок 31 - Корреляция (R) показателей состава тела с антропометрическими параметрами у детей с различной коморбидной патологией

В целом, корреляция указанных показателей носила однотипный характер во всех группах. Вместе с тем, среди детей с ожирением, осложненным МС, при сохранении высокой корреляции ЖМ с антропометрическими показателями, сила связи безжировых компонентов состава тела с ИМТ, ОТ и ОБ ослабевала.

Корреляционный анализ выявил наличие сильных связей компонентов состава тела с антропометрическими данными. Сила корреляции ТМ и ее составляющих с антропометрическими параметрами в группе МС была ниже, чем в двух других группах.

Корреляционные связи изучаемых показателей состава тела с антропометрическими данными у детей с ожирением различной степени представлены на рисунке 32.

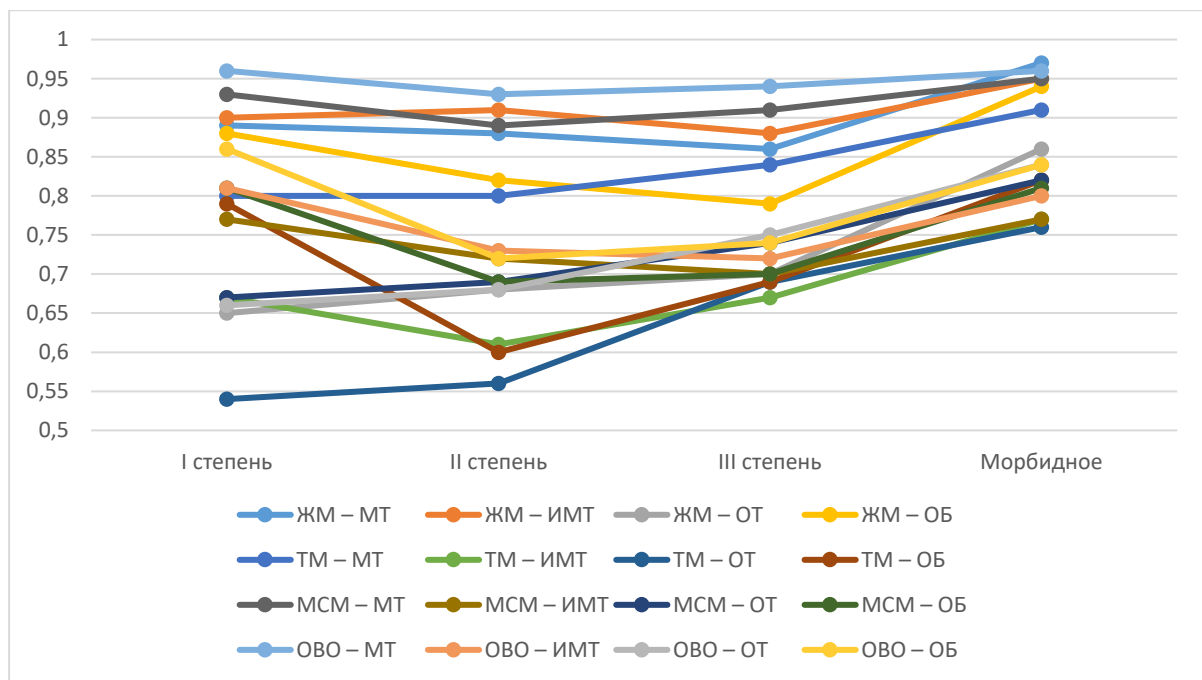


Рисунок 32 - Корреляция (R) показателей состава тела с антропометрическими параметрами у детей с ожирением различной степени

Как показано на рисунке 32, основные показатели состава тела (ЖМ, ТМ, МСМ, ОВО) у детей с ожирением коррелировали с четырьмя антропометрическими показателями: МТ, ИМТ, ОТ и ОБ. Большинство указанных связей достигали максимальной силы в группе детей с морбидным ожирением.

Представляет интерес более высокая степень корреляции с ЖМ для ОБ, по сравнению с ОТ, которая традиционно используется для оценки количества ЖМ.

Корреляция показателей состава тела с уровнем АД увеличивалась по мере возрастания избытка МТ и достигала максимальной силы при морбидном ожирении (корреляция САД с ЖМ, ТМ, МСМ и ОВО –  $R=0,66, 0,62, 0,64$  и  $0,66$  соответственно, ДАД–  $R=0,67, 0,59, 0,65$  и  $0,66$  соответственно). Полученные данные свидетельствуют о том, что стойкая связь ожирения с повышением АД у детей формируется только при морбидной форме заболевания, что сопровождается высокой частотой развития АГ в этой группе пациентов.

Корреляция показателей состава тела с биохимическими параметрами выявлена только у детей с морбидным ожирением: ЖМ, ТМ и МСМ были связаны с МК ( $R=0,53, 0,62$  и  $0,63$  соответственно), ЖМ также коррелировала с ХС ЛПВП ( $R=-0,56$ ). Связь ЖМ со стажем заболевания обнаружена только в группе морбидного ожирения ( $R=0,53$ ).

Выраженная корреляция показателей состава тела с АД и биохимическими параметрами обнаружена только в группе морбидного ожирения.

Корреляционные связи изучаемых показателей состава тела с антропометрическими данными у детей с ожирением разного возраста показаны в таблице 42.

Выявлен однотипный характер корреляции показателей состава тела с антропометрическими параметрами у детей различного возраста. Обращает на себя внимание ослабление корреляции ТМ и ее компонентов с ОБ по мере увеличения возраста пациентов. Связь стажа заболевания с жировым компонентом состава тела определялась только в младшей возрастной группе: ( $R=0,64$  и  $0,69$  с ЖМ и ее процентной долей соответственно,  $p<0,05$ ).

Таблица 42 - Корреляция (R) показателей состава тела с антропометрическими параметрами у детей с ожирением различного возраста ( $p < 0,05$ ).

Показатель	3-6 лет	7-11 лет	12-17 лет
ЖМ – МТ	0,94	0,90	0,86
ЖМ – ИМТ	0,95	0,93	0,92
ЖМ – ОТ	0,86	0,77	0,74
ЖМ – ОБ	0,78	0,87	0,82
ТМ – МТ	0,62	0,77	0,77
ТМ – ИМТ	-	0,57	0,52
ТМ – ОТ	0,60	0,58	0,56
ТМ – ОБ	0,84	0,56	0,60
МСМ – МТ	-	0,81	0,82
МСМ – ИМТ	-	0,60	0,54
МСМ – ОТ	-	0,63	0,63
МСМ – ОБ	-	0,57	0,58
ОВО – МТ	0,84	0,89	0,88
ОВО – ИМТ	0,61	0,65	0,58
ОВО – ОТ	-	0,66	0,65
ОВО – ОБ	0,84	0,67	0,66

Корреляция состава тела с уровнем САД выявлена в двух младших возрастных группах. Так, у детей 3-6 лет с САД коррелировал процент превышения нормы ЖМ ( $R=0,67$ ), а в группе детей 7-11 лет – ЖМ и ОВО ( $R=0,52$  и  $0,51$  соответственно).

Корреляция состава тела с биохимическими показателями выявлена только у детей дошкольного возраста. ЖМ и процентная доля ЖМ коррелировали с инсулином ( $R=0,66$  и  $0,62$  соответственно) и индексом НОМА ( $R=0,70$  и  $0,62$  соответственно). Процент повышения ЖМ и доля ЖМ имели корреляцию с ХС

ЛПВП ( $R=-0,59$  и  $-0,58$  соответственно), также процент превышения ЖМ коррелировал с уровнем МК ( $R=0,69$ ).

Корреляция показателей состава тела с антропометрическими данными у мальчиков и девочек с ожирением представлена в таблице 43.

Таблица 43 - Корреляционные связи ( $R$ ) состава тела у мальчиков/девочек с ожирением ( $p<0,05$ )

Показатель	МТ	ИМТ	ОТ	ОБ
ЖМ	0,92/0,93	0,94/0,94	0,86/0,82	0,90/0,88
ТМ	0,86/0,81	0,69/0,63	0,69/0,61	0,74/0,75
МСМ	0,92/0,88	0,73/0,67	0,75/0,68	0,75/0,79
ОВО	0,95/0,92	0,76/0,71	0,76/0,71	0,81/0,83

У мальчиков и девочек с ожирением выявлена сходная сила корреляции состава тела с МТ, ИМТ, ОТ и ОБ. Вместе с тем, в группе мальчиков, в отличие от девочек, показатели состава тела коррелировали также с гемодинамическими и биохимическими параметрами. Уровень САД имел взаимосвязь с ЖМ, ТМ, МСМ и ОВО ( $R=0,58$ ,  $0,65$ ,  $0,68$  и  $0,69$  соответственно), ДАД – только с МСМ и ОВО ( $R=0,55$  в обоих случаях). Показатели ЖМ, ТМ и МСМ коррелировали с уровнем МК в крови ( $R=0,58$ ,  $0,55$  и  $0,64$  соответственно), уровень ЖМ также имел отрицательную корреляцию с ХС ЛПВП ( $R=-0,46$ ).

Корреляция компонентов состава тела у мальчиков с ожирением с гемодинамическими (САД, ДАД) и биохимическими (МК, ХС ЛПВП) показателями может указывать на сформированные патогенетические механизмы развития метаболических нарушений и коморбидной патологии (АГ, ДЛП, гиперурикемия) в этой группе.

Таким образом, при корреляционном анализе выявлено максимальное количество статистически значимых связей показателей состава тела с антропометрическими данными. Сила данных корреляционных связей достигала

максимума в группе морбидного ожирения. Сила корреляции ТМ и ее компонентов с антропометрическими параметрами в группе МС была ниже, чем при неосложненном ожирении, изолированной НАЖБП и АГ, при этом корреляция ЖМ оставалась высокой. Менее выраженный характер имела корреляция состава тела с уровнем АД, преимущественно систолического. Взаимосвязь состава тела с биохимическими показателями ограничивалась наличием единичных корреляционных связей с МК, ХС ЛПВП, инсулином и индексом НОМА в отдельных группах пациентов. Корреляция количества ЖМ с длительностью ожирения имела место только при морбидном ожирении и в группе детей дошкольного возраста.

## 4.2. Характеристика основного обмена при ожирении у детей

Основной обмен при ожирении у детей к настоящему времени изучен недостаточно. Характер энерготрат покоя при ожирении остается предметом обсуждения, а скорость окисления углеводов и жиров исследована лишь в отдельных работах. Вместе с тем, определение показателей метаболограммы является важным компонентом оценки нутритивного статуса пациента, необходимым для разработки индивидуальной диетотерапии при алиментарно-зависимых заболеваниях.

С целью изучения особенностей основного обмена при ожирении у детей с различной коморбидной патологией, различной степенью ожирения, разного пола и возраста мы проанализированы показатели энерготрат покоя и скорость окисления макронутриентов, полученные методом непрямой респираторной калориметрии.

Проведенный нами анализ показателей основного обмена выявил значительную вариабельность и высокую частоту отклонений от индивидуальных значений нормы, которые определялись с учетом пола, возраста, массы тела и роста пациентов.

У большинства детей с ожирением и ИзбМТ СОЖ или СОУ была значительно снижена с одновременным увеличением скорости окисления конкурирующего энергоемкого нутриента. Такой метаболический профиль характерен для избытка в рационе питания определенного нутриента (жиров или углеводов), который становится преобладающим источником энергии для организма.

Показатели основного обмена в группах детей с ожирением и с избыточной массой тела представлены в таблице 44.

Таблица 44 - Показатели основного обмена у детей с ИзбМТ и ожирением, Ме [Q1; Q3]

Показатель	Ожирение (n=383)	ИзбМТ (n=23)
ЭТП, ккал/сут <sup>1</sup>	1668 [1375; 1975]	1467 [1291; 1673]
- нижняя граница нормы	1551 [1371; 1850]	1374 [1337; 1420]
- верхняя граница нормы	1891 [1675; 2261]	1679 [1634; 1736]
СОЖ, г/сут	103,3 [52,7; 145,0]*	92,8 [50,6; 121,8]
- нижняя граница нормы	46,5 [39,1; 54,9]	40,1 [36,6; 43,9]
- верхняя граница нормы	96,6 [80,6; 111,8]	87,8 [73,2; 96,4]
СОУ, г/сут <sup>1</sup>	130,7 [67,9; 208,7] <sup>#</sup>	66,6 [34,6; 147,6] <sup>#</sup>
- нижняя граница нормы	209,1 [175,2; 246,4]	180,5 [164,8; 197,5]
- верхняя граница нормы	325,2 [271,4; 377,3]	292,4 [247,2; 321,1]
СОБ, г/сут <sup>1</sup>	58,3 [42,3; 72,7]	49,3 [33,1; 58,4]
- нижняя граница нормы	58,1 [51,4; 69,4]	51,5 [50,1; 53,5]
- верхняя граница нормы	80,3 [70,7; 96,1]	71,0 [69,3; 73,6]

Примечание: \* медиана выше нормы,  $p < 0,05$ ; <sup>#</sup> медиана ниже нормы,  $p < 0,05$ , <sup>1</sup> межгрупповые различия статистически значимы,  $p < 0,05$ .

Как следует из таблицы 44, медианы ЭТП и СОБ у детей с ожирением соответствовали норме. Медиана СОУ была статистически значимо ниже нормы, СОЖ – выше. В группе детей с ИзбМТ значимое отклонение от нормы имела только медиана СОУ. Показатели ЭТП, СОУ и СОБ были выше в группе детей с ожирением ( $p < 0,05$ ).

ЭТП соответствовали норме у 244 (63,7%) из 383 пациентов с ожирением. Снижение ЭТП выявлено у 131 (34,2%) детей, на 15 [7; 28]%. Повышение данного параметра, которое ряд исследователей считают характерным для взрослых с ожирением [97, 98], обнаружено лишь у 2,1% обследованных детей, на 8 [4; 12]%. В группе детей с ИзбМТ пониженный уровень ЭТП выявлен у 21 из 70 (30,0%) пациентов, повышенный – у 8,0%, степень отклонения от индивидуальной нормы была сопоставима с группой ожирения.



Анализ СОЖ показал, что для детей с ожирением более характерно повышение данного показателя, чем его снижение, что может быть связано с избыточным потреблением жиров в домашнем рационе в сочетании с нарушенной метаболической гибкостью. Повышение СОЖ на 34 [21,8; 55,3]% выявлено у 204 (53,3%) детей основной группы, снижение ее – у 63 (16,4%) пациентов, на 46 [23; 62,7]%. В группе сравнения СОЖ превышала норму у 57,1% детей, на 45 [27,5; 54]%; не достигала нижней границы нормы – у 21,4%, на 40 [21; 46]%. Межгрупповые различия частоты и степени отклонения от нормы СОЖ не обладают статистической значимостью.

Низкий уровень СОУ обнаружен у большинства детей и подростков с ожирением и ИзбМТ (72,3 и 78,5% соответственно,  $p>0,05$ ), на 52 [32; 76] и 73 [51; 85]% соответственно,  $p=0,03$ . Высокая СОУ у детей с ожирением выявлена в 8,4% случаев, с ИзбМТ – в 8,6%, степень повышения варьировала от 1 до 27% ( $p>0,05$ ).

СОБ у детей зависит от интенсивности роста ТМ и МСМ [249]. В период активного увеличения данных компонентов состава тела СОБ может быть низкой в результате преобладания процессов синтеза белка в организме ребенка или подростка. Среди пациентов с ожирением снижение СОБ наблюдалось в 43,9% случаев, на 30,9 [10; 49]%. В группе сравнения СОБ была снижена у 57,1% детей, на 31 [21,7; 54]%,  $p>0,05$ . В группе пациентов с ожирением СОБ превышала индивидуальную норму у 18 (4,7%) детей, на 19,3 [4; 26]%, в группе сравнения – у 3 детей (4,3%), на 1-5% ( $p>0,05$ ).

Таким образом, показатели основного обмена у детей с ИзбМТ и ожирением характеризуются высокой частотой снижения уровня ЭТП, повышения СОЖ и снижения СОУ и СОБ. Наиболее частое нарушение обмена – снижение СОУ, которое выявлено у 72,3% пациентов с ожирением и 78,5% - с ИзбМТ.

Результаты сравнительного анализа показателей основного обмена у детей с неосложненным ожирением и с коморбидной патологией представлены в таблице 45.

Таблица 45 – Показатели основного обмена у детей с неосложненным ожирением и коморбидной патологией, Ме [Q1; Q3]

Показатель	НО (n=117)	НАЖБП (n=113)	АГ (n=71)	3 группа (n=82)
ЭТП, ккал/сут <sup>1</sup>	1448 [1226; 1642]	1788 [1525; 2006]	1709 [1304; 1968]	1909 [1559; 2350]
- нижняя граница нормы	1391 [1217; 1535]	1574 [1412; 1794]	1596 [1412; 1908]	1710 [1539; 2214]
- верхняя граница нормы	1700 [1488; 1876]	1918 [1721; 2165]	1951 [1795; 2332]	2090 [1881; 2706]
СОЖ, г/сут <sup>2</sup>	78,7 [40,8; 116,8]	117,4 [69,6; 145,0]*	78,2 [37,2; 151,2]	122,6 [81,1; 183,3]*
- нижняя граница нормы	41,5 [34,1; 45,3]	48,4 [42,4; 55,3]	48,3 [40,9; 57,6]	52,6 [46; 65,3]
- верхняя граница нормы	83,8 [68,8; 96,3]	102,9 [87,8; 112,5]	98,4 [82,5; 115,2]	108,1 [94,9; 131,3]
СОУ, г/сут	132,1 [60,8; 197,9]*	125,8 [74,1; 189,5]*	160,8 [99,8; 224,4]*	117,8 [64,6; 175,7]*
- нижняя граница нормы	186,4 [153,5; 203,8]	218 [191; 248,8]	213,6 [181,8; 252,3]	236,1 [207,1; 293,8]
- верхняя граница нормы	282 [232,7; 325,1]	347,4 [296,2; 379,7]	329 [273,6; 386,6]	365 [320,4; 443,2]
СОБ, г/сут <sup>3</sup>	49,8 [40,2; 62,1]	63,0 [45,4; 74,5]	56,4 [39,7; 72,5]	68,1 [49,3; 83,3]
- нижняя граница нормы	52,4 [45,6; 57,8]	59,1 [52,9; 67,2]	59,8 [52,3; 71,3]	64,4 [57,7; 83,0]
- верхняя граница нормы	71,8 [63,1; 80,1]	81,4 [73,1; 93,2]	82,6 [71,2; 98,9]	89,3 [79,9; 115,0]

Примечание: группа 1 –НО, группа 2 – НАЖБП, группа 3 – АГ, группа 4 – МС; \* отличие от нормы статистически значимо; <sup>1</sup> p<sub>1-2</sub><0,001, p<sub>1-3</sub><0,001, p<sub>1-4</sub><0,001, p<sub>2-3</sub><0,001, p<sub>2-4</sub><0,001, p<sub>3-4</sub><0,001; <sup>2</sup> p<sub>1-2</sub><0,001, p<sub>1-4</sub><0,001, p<sub>3-4</sub><0,001; <sup>3</sup> p<sub>1-2</sub><0,001, p<sub>1-4</sub><0,001.

Из таблицы 45 видно, что уровень ЭТП, СОЖ и СОБ у детей с неосложненным ожирением статистически значимо ниже, чем в группах с НАЖБП и МС. В группах детей с НО и АГ эти параметры метаболизма значимо не различались. При этом медианы ЭТП и СОЖ при АГ оказались значимо ниже, чем при МС. Показатель СОУ был сопоставимым во всех четырех группах.

СОЖ значимо превышает норму у детей с НАЖБП и с МС, уровень СОУ ниже нормы во всех группах пациентов Медиана ЭТП и СОБ у обследованных детей значимо не отличается от нормы.

Частота и степень отклонения от нормы показателя ЭТП не имеет статистически значимых межгрупповых различий. Повышение этого показателя выявлено у 9,8%-17,7% детей, на 3-14%. Снижение ЭТП наблюдается у 27,4-35,4% обследованных, на 10-29%.

Высокая СОЖ выявлена у 47% детей с неосложненным ожирением, 60,2% - с изолированной НАЖБП, 42,2% детей с АГ и 63,4% пациентов с МС; процент превышения нормы – 32 [16; 50,6], 35,5 [21,6; 53,4], 40,6 [26; 63] и 33,35 [22,4; 55,3]% в группах НО, НАЖБП, АГ и МС соответственно,  $p>0,05$ . Снижение СОЖ обнаружено у 18,8, 11,5, 28,2 и 9,7% детей с неосложненным ожирением, НАЖБП, АГ и МС, степень снижения составила 44,5 [14; 60], 48,7 [27; 60,4], 33 [23; 53] и 63,45 [41; 68]% соответственно,  $p>0,05$ .

Частота выявления высокой СОУ составляет 12,8, 6,2, 9,8 и 3,6% у пациентов из групп НО, НАЖБП, АГ и МС соответственно. Степень превышения нормы в указанных группах детей составила 18 [7; 28], 14 [6,8; 32], 16 [2; 34] и 18 [6,4; 19]% соответственно,  $p>0,05$ . Снижение показателя СОУ встречалось у большинства обследованных детей, частота его составила в группе неосложненного ожирения 67,5%, в группе детей с НАЖБП - 83,2%, в группе АГ – 56,3% и 79,3% в группе детей с МС ( $p_{1-2}=0,009$ ). Степень снижения СОУ в перечисленных группах пациентов – 51 [29; 73]%, 50 [26; 76]%, 54 [40; 83,2]% и 65 [44; 80]%, соответственно, различия статистически не значимы.

Частота и степень отклонения от нормы СОБ не имела статистически значимых межгрупповых различий. Частота повышения СОБ составила 2,6-6,1%,

степень превышения нормы – 4-30%. Снижение данного показателя выявлено у 37,2-48,8%, на 9,4-49,0%.

Таким образом, анализ основного обмена у детей с различной коморбидной патологией показал, что дети с неосложненным ожирением имели более низкие показатели ЭТП, СОЖ и СОБ по сравнению с детьми с НАЖБП, АГ и МС, что, по всей вероятности, может быть связано с более высокой степенью ожирения у детей с коморбидной патологией.

Частота и степень отклонений от нормы отдельных показателей метабологаммы не имели значимых межгрупповых различий.

Показатели основного обмена у детей с ИзбМТ и ожирением различной степени представлен в таблице 46.

Как видно из таблицы, медиана ЭТП в группе ИзбМТ не имела значимых различий с группами ожирения I и II степени, так же, как ЭТП в группах ожирения I-II степени с группами III и морбидной степени. Остальные межгрупповые различия этого показателя обладали статистической значимостью. СОЖ была значимо ниже при ожирении I и II степени по сравнению с ожирением III степени и морбидным. СОУ не зависела от степени ожирения.

Для СОБ статистически значимые различия были выявлены при сравнении групп ИзбМТ, ожирения I и II степени с ожирением III степени, а также ожирения I степени с морбидным.

Медиана ЭТП была значимо ниже нормы в группах ожирения II и III степени, СОУ – во всех группах. Медиана СОЖ значимо превышала норму у детей с ожирением II степени и морбидным.

Таблица 46 - Показатели основного обмена у детей с ИзбМТ и ожирением различной степени, Ме [Q1; Q3]

Показатель	ИзбМТ (n=23)	Ожирение I степени (n=64)	Ожирение II степени (n=133)	Ожирение III степени (n=126)	Морбидное ожирение (n=60)
ЭТП, ккал/сут <sup>1</sup>	1467 [1291; 1673]	1421 [1229; 1663]	1577 [1318; 1866]*	1803 [1525; 2103]*	1942 [1524; 2374]
- нижняя граница нормы	1374 [1337; 1420]	1408 [1295; 1500]	1493 [1329; 1657]	1652 [1441; 1925]	1862 [1520; 2430]
- верхняя граница нормы	1679 [1634; 1736]	1721 [1582; 1834]	1825 [1625; 2026]	2019 [1761; 2353]	2776 [1849; 2927]
СОЖ, г\сут <sup>2</sup>	92,9 [50,6; 121,8]	73,7 [42,5; 116,8]	85,7 [48,1; 131,5]*	122,8 [64,3; 162,1]	124,4 [69,1; 194,6]*
- нижняя граница нормы	40,1 [36,6; 43,9]	41,6 [34,8; 45,2]	44,1 [37,2; 51,8]	51,6 [42,7; 58,5]	53,9 [42,7; 66,2]
- верхняя граница нормы	87,8 [73,2; 96,4]	84,0 [71,5; 97,9]	93,1 [77,5; 106,4]	103,8 [86,6; 118,4]	108,8 [88,6; 132,5]
СОУ, г/сут	66,6 [34,6; 147,6]*	143,3 [73,5; 199,1]*	137,9 [66,3; 213,5]*	120,3 [62,5; 198,5]*	134,0 [85,4; 208,1]*
- нижняя граница нормы	180,5 [164,8; 197,5]	186,7 [154,9; 202,9]	198,3 [167,2; 231,3]	228,5 [190,6; 262,9]	242,4 [192,2; 298]
- верхняя граница нормы	292,4 [247,2; 321,1]	282,8 [242; 330,5]	313,1 [259,9; 357,5]	350,5 [292,4; 399,5]	367,4 [298,9; 447,1]
СОБ, г/сут <sup>3</sup>	49,3 [33,1; 58,4]	48,6 [40,3; 59,4]	55,9 [42,2; 69,9]	66,1 [47,8; 79,7]	64,3 [40,4; 84,0]
- нижняя граница нормы	51,5 [50,1; 53,5]	53,4 [49,1; 56,7]	56,2 [49,8; 62,3]	61,9 [54,0; 73,5]	69,6 [56,7; 91,1]
- верхняя граница нормы	71,0 [69,3; 73,6]	72,5 [63,6; 77,9]	77,3 [68,8; 86,0]	85,8 [74,8; 101,8]	96,4 [78,1; 126,2]

Примечание: группа 1 – ИзбМТ, группа 2 – ожирение I степени, группа 3 – ожирение II степени, группа 4 – ожирение III степени, группа 5 – морбидное ожирение; \* отличие от нормы статистически значимо; <sup>1</sup> p<sub>1-4</sub><0,005, p<sub>1-5</sub><0,005, p<sub>2-4</sub><0,005, p<sub>2-5</sub><0,005, p<sub>3-4</sub><0,005, p<sub>3-5</sub><0,005; <sup>2</sup> p<sub>2-4</sub><0,005, p<sub>2-5</sub><0,005, p<sub>3-4</sub><0,005, p<sub>3-5</sub><0,005; <sup>3</sup> p<sub>1-4</sub><0,005, p<sub>2-4</sub><0,005, p<sub>2-5</sub><0,005, p<sub>3-4</sub><0,005.

Частота отклонений от нормы показателя ЭТП в зависимости от степени ожирения у детей показана на рисунке 33.

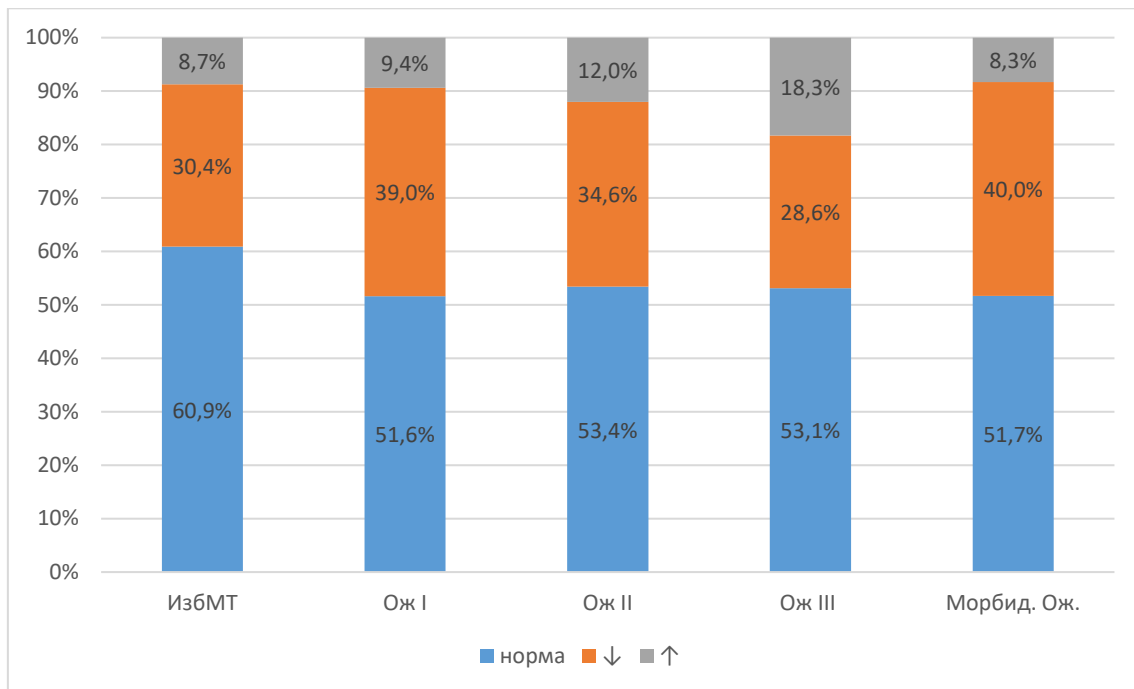


Рисунок 33 - Характеристика ЭТП в зависимости от степени ожирения

Частота повышения ЭТП не зависела от степени ожирения и составила 8,5-18,3% в изучаемых группах. Степень повышения показателя у детей 1 группы – 4,5 [2,0; 6,0]%, 2 группы – 6,9 [1; 9]%, 3 группы – 7,7 [4,5; 15]%, 4 группы – 9 [6,7; 14]%, 5 группы – 5 [4; 9]% ( $p>0,05$ ). Снижение ЭТП выявлялось чаще, чем повышение. Степень их снижения в указанных группах составила 15 [10; 21]%, 16 [7,5; 23]%, 14 [9; 22]%, 12,5 [5,5; 30]% и 24 [7,5; 30]% соответственно ( $p<0,05$ ). Частота снижения ЭТП в группах была сопоставима.

Повышение СОЖ выявлено у 40 (57,1%) детей 1 группы, 30 (46,9%) – 2 группы, 61 (45,9%) – 3 группы, 78 (61,9%) – 4 группы и 35 (58,3%) детей 5 группы. Высокая СОЖ во 2 и 3 группах выявлялась значимо реже, чем в 4 группе. Медиана степени повышения показателя в группах – 31-45%,  $p>0,05$ . Снижение СОЖ в изучаемых группах наблюдалось реже: в 11,7-21,7% случаев ( $p>0,05$ ). Медиана степени снижения СОЖ – 30-48,1%,  $p>0,05$ .

Снижение СОУ являлось наиболее частым нарушением основного обмена у детей с ИзбМТ и ожирением, и наблюдалось в 64,0 – 78,3% в исследованных группах. У детей с небольшим избытком МТ (1 и 2 группы) (64 и 68,4%) данное нарушение обмена наблюдалось значительно реже, чем при ожирении III степени (77,8%,  $p < 0,05$ ). Частота снижения СОУ в группе морбидного ожирения была максимальной (78,3%). В группе ИзбМТ медиана степени снижения (73%) была выше по сравнению с группами ожирения I, II степени и морбидного (50, 51 и 52% соответственно,  $p < 0,05$ ). Частота (5-12,5%) и степень (1-34%) повышения СОУ не зависели от степени ожирения.

Частота и степень отклонений СОБ от индивидуальной нормы была сходной во всех пяти исследуемых группах. Снижение этого показателя обнаружено у 34,9-56,5% детей; в группах ИзбМТ (56,5%) и морбидного ожирения (51,7%) низкая СОБ выявлялась значительно чаще, чем при ожирении III степени (34,9%). Медиана степени дефицита СОБ не зависела от степени избытка МТ и составила 20-30%.

Повышение СОБ встречалось в единичных случаях: у 1 пациента в группе ИзбМТ, 1 – в группе ожирения I степени, 7 – II степени и 10 – III степени. Степень повышения данного показателя варьировала от 1 до 30%,  $p > 0,05$ .

Таким образом, не выявлена зависимость частоты и выраженности отклонений уровня ЭТП и скорости окисления макронутриентов от степени ожирения. Снижение ЭТП, СОУ и повышение СОЖ как наиболее характерный для ожирения вариант обменных процессов с приблизительно равной частотой выявляется при различной степени избытка МТ. Показана зависимость ЭТП, СОЖ и СОБ от антропометрических данных и состава тела.

Показатели основного обмена у детей с ожирением разного возраста представлены в таблице 47.

Таблица 47 - Показатели основного обмена у детей с ожирением различного возраста, Ме [Q1; Q3]

Показатель	3-6 лет (n=16)	7-11 лет (n=121)	12-17 лет (n=245)
ЭТП, ккал/сут <sup>1</sup>	1123 [964; 1288]	1448 [1226; 1684]	1838 [1538; 2126]
- нижняя граница нормы	1137 [940; 1227]	1382 [1222; 1527]	1652 [1491; 1969]
- верхняя граница нормы	1389 [1209; 1500]	1690 [1494; 1866]	2019 [1818; 2407]
СОЖ, г/сут <sup>1</sup>	40,2 [19,8; 60,8]	77,9 [42,7; 117,4]	120,2 [68,6; 157,5]*
- нижняя граница нормы	31,2 [27,5; 34,4]	40,4 [34,3; 46,8]	51,2 [43,3; 59,0]
- верхняя граница нормы	62,3 [55,1; 68,7]	83,5 [69,6; 96,3]	104,9 [89,0; 122,0]
СОУ, г/сут	142,4 [94,9; 187,2]	124,7 [62,0; 198,5] <sup>#</sup>	132,5 [68,9; 211,5] <sup>#</sup>
- нижняя граница нормы	140,3 [123,9; 154,7]	180,8 [153,8; 210,5]	229,1 [195,1; 265,1]
- верхняя граница нормы	200,8 [175,7; 230,4]	282,0 [234,8; 325,0]	352,7 [299,1; 407,6]
СОБ, г/сут <sup>1</sup>	36,7 [26,7; 40,5]	52,0 [42,4; 64,0]	63,7 [45,4; 78,1]
- нижняя граница нормы	42,9 [35,2; 46,0]	51,8 [45,8; 57,2]	62,0 [55,9; 74,3]
- верхняя граница нормы	56,6 [50,5; 63,7]	71,0 [63,5; 78,9]	85,8 [77,1; 102,7]

Примечание: \* медиана выше нормы,  $p < 0,001$ ; <sup>#</sup> медиана ниже нормы,  $p < 0,001$ ; <sup>1</sup> все межгрупповые различия статистически значимы

Данные, приведенные в таблице 47, показывают, что медиана СОЖ превышала норму в группе подростков, медиана СОУ была ниже нормы в двух старших возрастных группах. ЭТП, СОЖ и СОБ статистически значимо увеличивались с возрастом детей. В отличие от них, СОУ была сопоставимой у пациентов различного возраста.

Повышение ЭТП выявлено у 10,7% детей 7-11 лет и 14,7% подростков. Степень превышения индивидуальной нормы в указанных группах варьировала от 5 до 12%,  $p > 0,05$ . Снижение ЭТП выявлено у 6 (37,5%) детей младшей возрастной группы, 47 (38,8%) детей в возрасте 7-11 лет и 78 (31,8%) подростков. Средний уровень снижения ЭТП в этих группах составлял 26 [13; 29], 14 [6,6; 31] и 15 [7,5; 24,5]% соответственно,  $p > 0,05$ .

Частота выявления низкой СОУ и высокой СОЖ у детей с ожирением разного возраста представлена на рисунке 34.



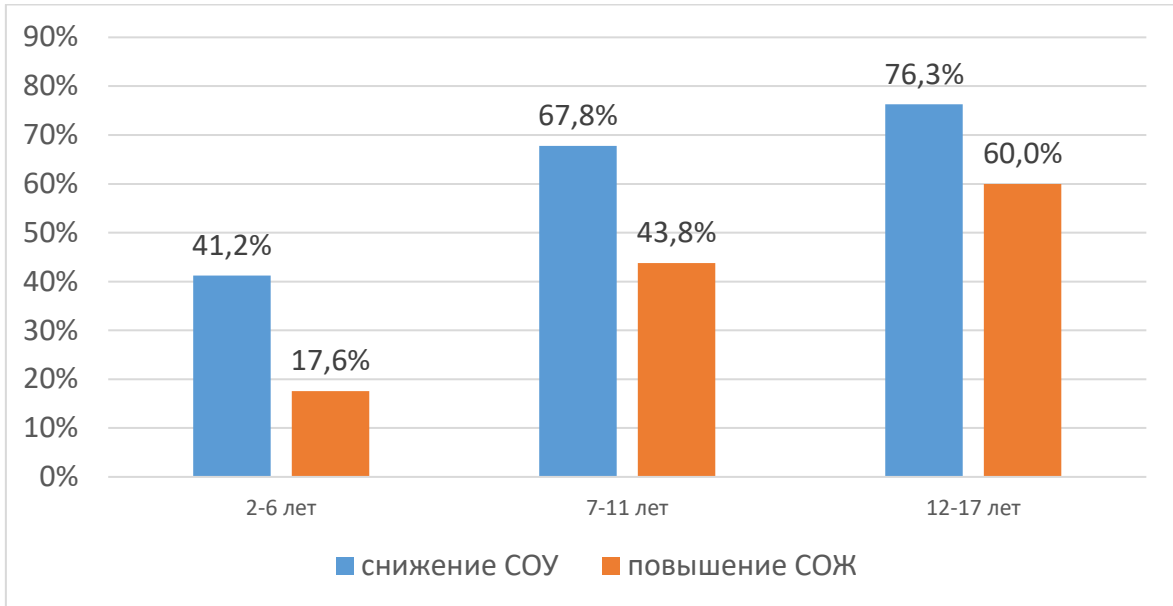


Рисунок 34 - Частота нарушения скорости окисления энергоемких нутриентов у детей с ожирением различного возраста

Как видно из рисунка, частота выявления высокой СОЖ имела тенденцию к увеличению с возрастом детей, прогрессируя от 17,6% в группе дошкольников до 43,8% у младших школьников и 60,0% у подростков; в 3 группе данное нарушение обмена встречалось значительно чаще, чем в 1 и 2 группах.

Степень повышения СОЖ в группе детей младшего возраста составила 26 [23; 41]%, в группе детей 7-11 лет – 33,7 [22,3; 53]%, в группе подростков – 36 [21,5; 56,7]%,  $p > 0,05$ . Снижение СОЖ определялось у 23,5% пациентов 1 группы, 20,7% - 2 группы и 13,9% пациентов 3 группы, на 53,65 [44; 75,65], 44 [28; 54,2] и 43 [21; 65]% соответственно  $p > 0,05$ .

Частота выявления высокой СОУ была максимальной в группе дошкольников, составляя 17,6%; во 2 и 3 группах – 9,9 и 6,9% соответственно,  $p > 0,05$ . Степень увеличения СОУ в 1 группе составила 30 [28; 54]%, во 2 группе – 17 [7,45; 24,7]%, в 3 группе – 13 [6,4; 18,2]%,  $p > 0,05$ . Частота выявления низкой СОУ увеличивалась с возрастом пациентов (рис. 4.2.3.1),  $p_{1-3} = 0,005$ . Степень снижения СОУ не зависела от возраста и составляла у детей

младшего возраста 30 [10; 50]%, у детей в возрасте 7-11 лет – 52,5 [31; 75]% и у подростков – 53 [33; 77]%,  $p > 0,05$ .

Повышение СОБ отмечено у 7 (5,8%) детей 2 группы и 11 (4,5%) – 3 группы. Степень увеличения СОБ составила 29,8 [19,7; 51,4] и 13 [2,8; 20]% соответственно,  $p > 0,05$ . Низкая СОБ, характерная для детей в период роста, обнаружена у 8 (47%) детей младшей возрастной группы, 50 (41,3%) детей 7-11 лет и 110 (44,9%) подростков. Степень снижения СОБ в группах – 39,15 [31,15; 52,7], 26,9 [9,8; 47] и 32 [11; 49]% соответственно.

Таким образом, сравнительный анализ основного обмена у детей различного возраста показал отсутствие влияния возраста пациентов на уровень СОУ. Наиболее частым вариантом нарушения основного обмена является замедление окисления углеводов с одновременным ускорением окисления жиров. Частота данного варианта обмена увеличивается с возрастом детей.

Показатели основного обмена у мальчиков и девочек с ожирением представлены в таблице 48.

Сравнительный анализ метаболограммы у пациентов с ожирением различного пола показал, что медиана СОЖ не имела значимых межгрупповых различий, остальные показатели были выше в группе мальчиков. Медиана СОУ была статистически значимо ниже нормы в обеих группах, медиана СОЖ превышала норму только в группе девочек.

Высокий уровень ЭТП обнаружен у 10 (6,5%) мальчиков и 40 (17,4%) девочек,  $p = 0,002$ . Степень повышения ЭТП составила 7,35 [4; 11] и 8,2 [4,5; 13,5]% соответственно,  $p > 0,05$ . Снижение энерготрат оказалось более характерным для мальчиков (42,5%), чем для девочек (28,7%),  $p = 0,005$ . Степень уменьшения ЭТП у мальчиков также была статистически значимо выше (24,5 [9; 34]% против 12,5 [5; 18]%,  $p = 0,0001$ ).

Таблица 48 – Показатели основного обмена у мальчиков и девочек с ожирением, Me [Q1; Q3]

Показатель	Мальчики (n=153)	Девочки (n=230)
ЭТП, ккал/сут <sup>1</sup>	1828 [1525; 2168]	1562 [1286; 1894]
- нижняя граница нормы	1910,5 [1636; 2259]	1455 [1264; 1579]
- верхняя граница нормы	2335 [1999; 2761]	1772 [1545; 1923]
СОЖ, г/сут	108,22 [55,76; 152,0]	99,2 [50,5; 141,2]*
- нижняя граница нормы	52,1 [43,6; 61,7]	43,5 [36,9; 51,9]
- верхняя граница нормы	105,3 [89,7; 128,3]	90,1 [76,1; 106,0]
СОУ, г/сут <sup>1</sup>	150,06 [88,88; 233,54] <sup>#</sup>	125,66 [61,31; 183,83] <sup>#</sup>
- нижняя граница нормы	234,2 [193,3; 276,3]	195,3 [165,8; 233,7]
- верхняя граница нормы	354,1 [302,2; 431,0]	304,1 [256,4; 357,8]
СОБ, г/сут <sup>1</sup>	62,55 [44,44; 80,57]	55,76 [40,42; 70,1]
- нижняя граница нормы	72,18 [61,39; 84,8]	54,71 [47,41; 59,2]
- верхняя граница нормы	99,98 [85,03; 117,46]	74,86 [64,34; 81,63]

Примечание: \* медиана выше нормы,  $p < 0,01$ ; <sup>#</sup> медиана ниже нормы,  $p < 0,001$ ; <sup>1</sup> межгрупповые различия статистически значимы.

Высокая СОЖ выявлена у 78 (51,0%) мальчиков и 126 (54,8%) девочек с ожирением. У мальчиков данный показатель был увеличен на 33 [20,7; 55,6]%, у девочек – на 35 [22; 55]% ( $p > 0,05$ ). Частота снижения СОЖ составила 17,0 и 16,1% у мальчиков и девочек, на 49 [29; 65]% и 44 [21; 59,7]% соответственно,  $p > 0,05$ . Характер окисления углеводов также значимо не различался у мальчиков и девочек. Частота повышения СОУ – 9,1 и 7,8%, степень – 16 [8,9; 23]% и 15,5 [6,4; 28]% соответственно. Снижение СОУ было выявлено у 72,5% мальчиков и 72,2% девочек, на 51 [34; 73]% и 59,1 [31; 77]% соответственно,  $p > 0,05$ .

Повышение СОБ было выявлено у 4 мальчиков (2,6%) и 14 девочек (6,1%),  $p > 0,05$ . Степень увеличения данного показателя у мальчиков варьировала от 20 до 46%, у девочек – от 1 до 40%,  $p > 0,05$ . Низкая СОБ,

характерная для детей в период роста, чаще выявлялась в группе мальчиков (52,9%) по сравнению с группой девочек (37,8%),  $p=0,004$ . Степень снижения СОБ – 33,3 [11,3; 42,1]% и 27,2 [9,7; 47]% соответственно,  $p>0,05$ .

Таким образом, изучение особенностей основного обмена у мальчиков и девочек с ожирением показало, что средние значения ЭТП, СОУ и СОБ были выше у мальчиков, в то же время показатели СОЖ не имели статистически значимых межгрупповых различий.

Снижение уровня ЭТП чаще встречается в группе мальчиков, степень снижения этого показателя у них статистически значимо выше. Также в группе мальчиков чаще выявляется снижение СОБ.

#### 4.2.1 Корреляционный анализ показателей основного обмена

Проведение корреляционного анализа в основной группе детей выявило связь ЭТП, СОЖ и СОБ с антропометрическими данными и параметрами состава тела (рисунок 35).

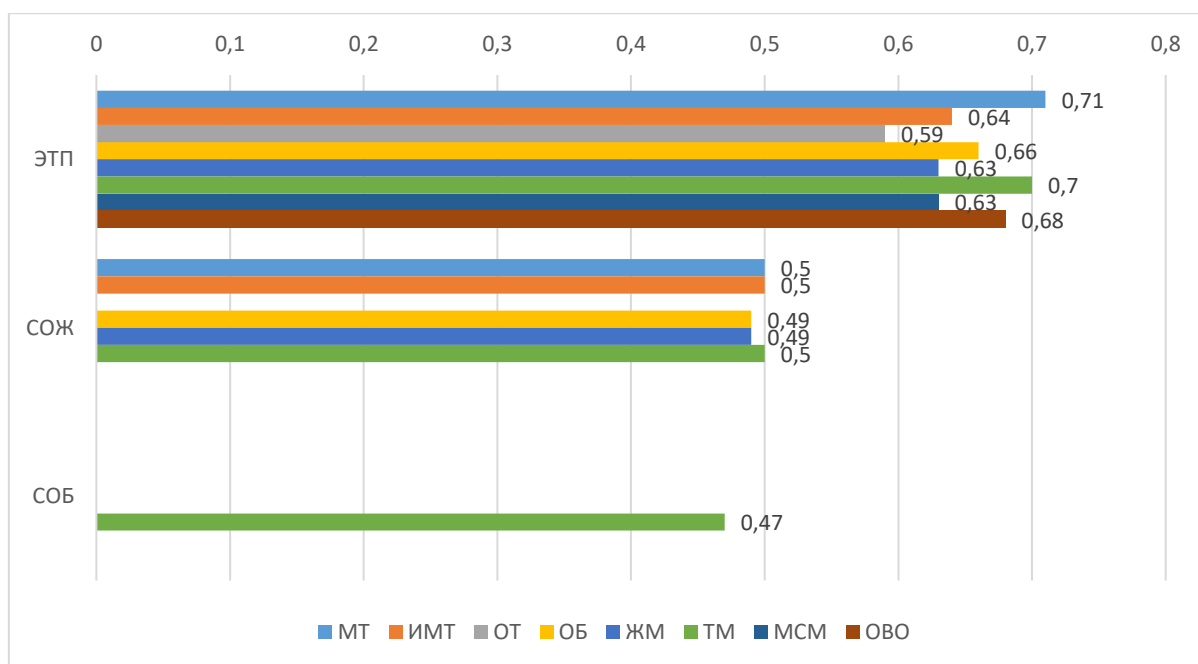


Рисунок 35 - Корреляция (R) показателей основного обмена у детей с ожирением ( $p<0,05$ )

Максимальное количество и силу связей имел показатель ЭТП. Абсолютное значение СОУ не имело статистически значимых корреляционных связей, однако процент превышения нормы по этому показателю отрицательно коррелировал с ОБ и ЖМ ( $R=-0,48$  и  $-0,52$  соответственно).

В группе сравнения уровень ЭТП коррелировал с ТМ и ОВО ( $R=0,46$  в обоих случаях), СОУ – с ИМТ ( $R=0,50$ ), СОБ – с ОТ ( $R=0,62$ ).

Результаты корреляционного анализа ЭТП с антропометрическими показателями и компонентами состава тела представлены на рисунке 36.

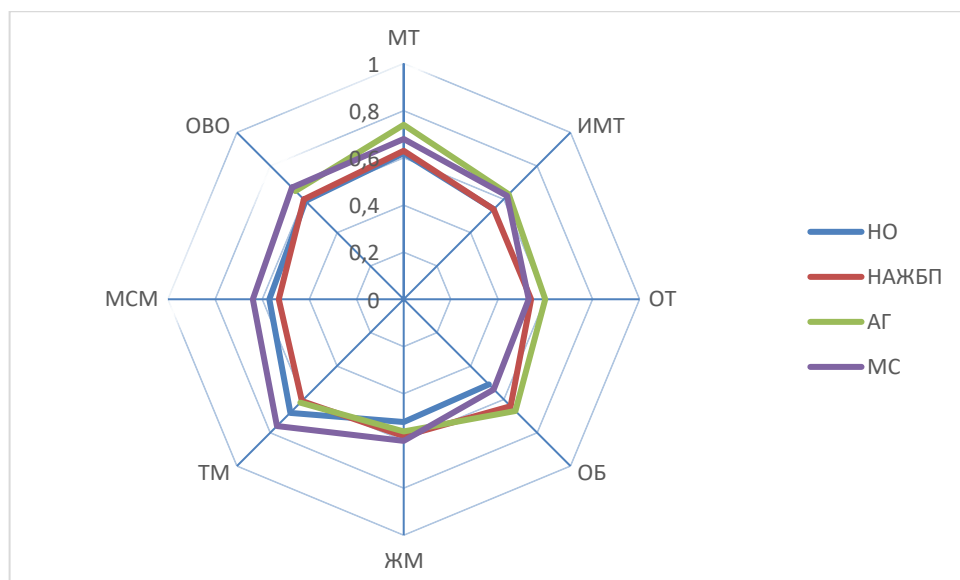


Рисунок 36 - Корреляция ЭТП (R) с показателями нутритивного статуса у детей ожирением и коморбидной патологией,  $p<0,05$

Выявлено наличие однотипных связей ЭТП с антропометрическими данными и параметрами состава тела у детей с различной коморбидной патологией, с тенденцией к усилению большинства данных связей при АГ и МС.

Корреляционные связи прочих параметров метабологаммы суммированы в таблице 49. В группе детей с изолированной НАЖБП статистически значимые корреляционные связи показателей основного обмена выявлены не были.

Таблица 49 - Корреляция (R) показателей основного обмена у детей с неосложненным ожирением и коморбидной патологией,  $p < 0,05$

НО (n=117)	АГ (n=71)	МС (n=82)
СОБ – ТМ 0,50	СОЖ-МТ 0,67 СОЖ-ИМТ 0,59 СОЖ – ОБ 0,68 СОЖ-ЖМ 0,59 СОЖ-ТМ 0,54 СОЖ-ОВО 0,54	СОЖ – ТМ 0,53 СОБ – ТМ 0,54

Корреляционные связи показателей метаболограммы у детей с ожирением различной степени суммированы в таблице 50.

Таблица 50 - Корреляция (R) показателей основного обмена у детей с различной степенью ожирения,  $p < 0,05$

ИзбМТ	Ожирение I степени	Ожирение II степени	Ожирение III степени	Морбидное ожирение
ЭТП - МТ 0,46 СОБ - ОТ 0,62	ЭТП - МТ 0,52 ЭТП - ТМ 0,59 ЭТП - ОВО 0,55	ЭТП - МТ 0,54 ЭТП - ТМ 0,59 ЭТП - ОВО 0,53	ЭТП - МТ 0,70 ЭТП - ИМТ 0,55 ЭТП - ОТ 0,52 ЭТП - ОБ 0,64 ЭТП - ЖМ 0,52 ЭТП - ТМ 0,74 ЭТП - МСМ 0,67 ЭТП - ОВО 0,68 СОЖ - МТ 0,52 СОЖ - ИМТ 0,50 СОЖ - ЖМ 0,48 СОЖ - ТМ 0,55	ЭТП – МТ 0,84 ЭТП – ИМТ 0,78 ЭТП – ОТ 0,74 ЭТП – ОБ – 0,78 ЭТП – ЖМ 0,80 ЭТП – ТМ 0,80 ЭТП – МСМ 0,80 ЭТП – ОВО 0,83 СОЖ – МТ 0,56 СОЖ – ИМТ 0,56 СОЖ – ОБ 0,51 СОЖ – ЖМ 0,52 СОЖ – ТМ 0,53 СОЖ – МСМ 0,49 СОЖ – ОВО 0,54 СОБ – ИМТ 0,52 СОБ – ТМ 0,58

Как видно из таблицы 50, корреляция ЭТП с МТ выявлялась во всех группах и усиливалась по мере нарастания степени ожирения. Связь ЭТП с ТМ отмечалась только при ожирении и усиливалась по мере увеличения его степени. Корреляционные связи ЭТП с антропометрическими данными и компонентами состава тела выявлены только при III и морбидной степенях заболевания. Также, начиная с III степени, эти показатели коррелировали с СОЖ. СОБ была связана с ОТ у детей с ИзбМТ, с ИМТ и ТМ –при морбидном ожирении.

По результатам корреляционного анализа показано, что в различных возрастных группах показатели основного обмена имеют статистически значимую взаимосвязь с изучаемыми показателями (таблица 51).

Корреляция ЭТП с антропометрическими показателями и параметрами состава тела отмечалась в двух старших возрастных группах и несколько усиливалась с возрастом. У детей дошкольного возраста отмечалась взаимосвязь СОУ с антропометрическими, биохимическими и анамнестическими показателями, указывающая на ассоциацию замедления окисления углеводов с более выраженным ожирением, ДЛП и ИР. Обнаруженные корреляционные взаимоотношения подтверждаются наличием нескольких связей той же направленности в группе детей 7-11 лет.

Таблица 51 - Корреляция (R) показателей основного обмена у детей с ожирением различного возраста,  $p < 0,05$

3-6 лет (n=17)	7-11 лет (n=121)	12-17 лет (n=245)
ЭТП – ОТ 0,66	ЭТП – МТ 0,56	ЭТП – МТ 0,65
СОЖ – ОТ 0,57	ЭТП – ТМ 0,55	ЭТП – ИМТ 0,55
СОЖ – САД 0,65	ЭТП – ОВО 0,54	ЭТП – ОБ 0,55
СОУ – дебют ожирения 0,54		ЭТП – ЖМ 0,56
СОУ – SDS ИМТ -0,57		ЭТП – ТМ 0,65
		ЭТП – МСМ 0,54
		ЭТП – ОВО 0,62

Результаты корреляционного анализа показателей метаболограммы у мальчиков и девочек с ожирением представлены на рисунке 37.

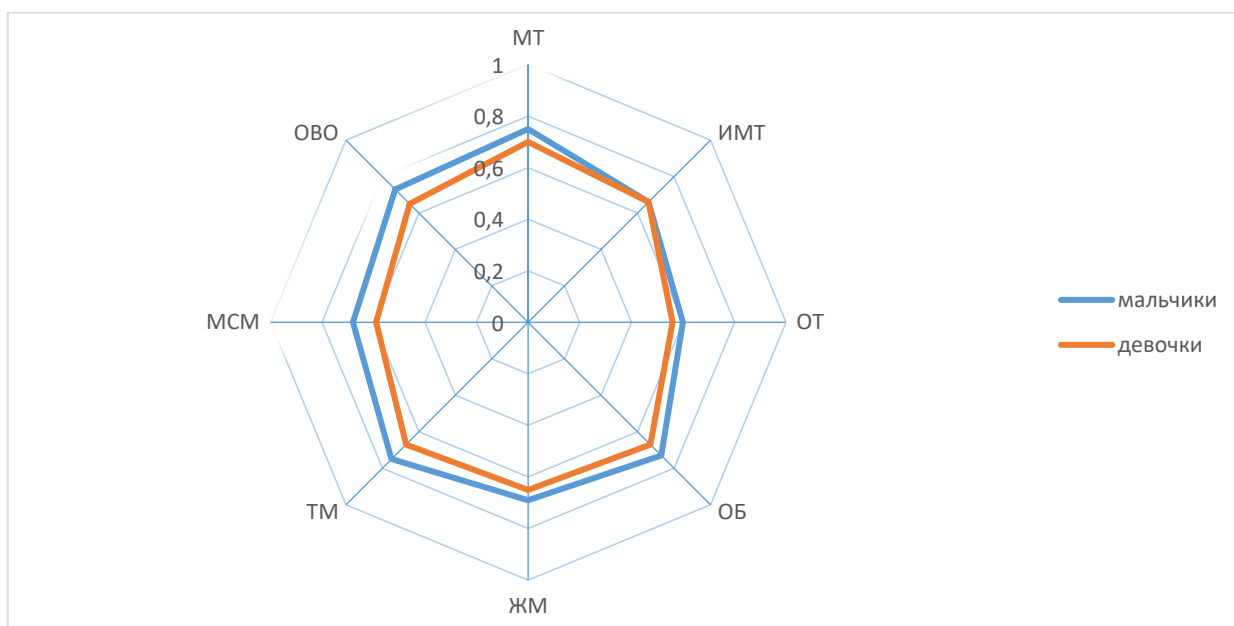


Рисунок 37 - Корреляция (R) ЭТП у мальчиков и девочек с ожирением,  $p < 0,05$

Анализ показал наличие односторонней корреляции ЭТП с антропометрическими показателями и параметрами состава тела у пациентов обоего пола, при этом сила указанных связей у мальчиков была несколько выше.

Корреляция прочих показателей метаболограммы представлена в таблице 52.

Таблица 52 - Корреляция (R) показателей основного обмена у мальчиков и девочек с ожирением,  $p < 0,05$

Мальчики	Девочки
СОЖ – ОБ 0,51	СОЖ – МТ 0,51
СОЖ – ЖМ 0,51	СОЖ – ИМТ 0,51
СОЖ – ТМ 0,53	
СОБ – ТМ 0,50	



В обеих группах выявлена умеренная положительная корреляция СОЖ с результатами антропометрии, у мальчиков также с ЖМ и ТМ.

**Таким образом,** при анализе показателей основного обмена, полученных методом непрямой респираторной калориметрии, нами выявлена высокая частота различных отклонений изучаемых показателей от индивидуальных нормативов.

Наиболее характерным вариантом нарушения обменных показателей является смещение соотношения окисления энергоемких субстратов (жиры и углеводы) в сторону замедления окисления углеводов и компенсаторного повышения СОЖ. В общей выборке пациентов с ожирением снижение СОУ было выявлено у 72,3% пациентов. Этот показатель не имел стойкой зависимости от степени ожирения и возраста пациентов.

У детей с различным коморбидным фоном (неосложненное ожирение, НАЖБП, АГ, МС) частота и степень отклонений от нормы ЭТП и СОБ были сопоставимы. У детей с коморбидной патологией повышение СОЖ и снижение СОУ выявляется несколько чаще. Дети с неосложненным ожирением имели более низкие показатели ЭТП, СОЖ и СОБ по сравнению с детьми с коморбидной патологией, что, по всей вероятности, может быть связано с более высокой степенью ожирения в группах коморбидной патологии. Это подтверждается наличием корреляционных связей перечисленных показателей с антропометрическими параметрами и компонентами состава тела.

Не выявлена стойкая зависимость частоты и выраженности отклонений уровня энерготрат покоя и скорости окисления макронутриентов от степени ожирения.

Максимальная сила корреляции ЭТП, СОЖ и СОБ с антропометрическими показателями и компонентами состава тела у детей младшего школьного возраста с ослаблением данных связей в подростковом возрасте может свидетельствовать о наличии у подростков комплекса

дополнительных факторов, включая особенности пищевого поведения, которые способны модифицировать состояние основного обмена.

Сравнительное изучение особенностей основного обмена у мальчиков и девочек с ожирением показало, что средние значения ЭТП, СОУ и СОБ были выше у пациентов мужского пола. Корреляционные связи ЭТП, СОЖ и СОБ с другими изучаемыми показателями были более сильными и многочисленными среди мальчиков.

Можно предполагать, что выявленные изменения являются основой для возникновения избытка и дальнейшего увеличения МТ при отсутствии адекватной коррекции рациона и образа жизни.

### 4.3. Характеристика фактического питания при ожирении у детей

Изучение фактического питания детей с ожирением в домашних условиях является важным методом оценки нутритивного статуса. Высокая энергетическая плотность пищи, избыточное потребление легкоусвояемых углеводов и насыщенных жиров считаются факторами риска развития хронических неинфекционных заболеваний в общей популяции. Вместе с тем, результаты данного метода обследования зависят от сотрудничества врача и пациента, а также от психологических особенностей детей с ожирением. Используемые в широкой клинической и научной практике методы оценки фактического питания основаны на интервьюировании пациентов с заполнением различных анкет и вопросников. Во многих случаях дети и подростки с ожирением недооценивают количество употребляемого продукта или сознательно искажают информацию, чтобы избежать осуждения родителей и врача. В связи с этим в полученных результатах может регистрироваться низкое потребление сладких продуктов, выпечки и напитков с добавленным сахаром, что отражается в низких показателях потребления углеводов и жиров.

С целью изучения структуры потребления нутриентов при ожирении в детском возрасте нами были проанализированы показатели фактического питания у обследованных детей.

Медианы потребления нутриентов у детей, включенных в наше исследование, представлены в таблице 53.

Таблица 53 - Содержание основных нутриентов в суточном рационе детей с ИзбМТ и ожирением, Ме [Q1; Q3]

Нутриент	Потребление	Нутриент	Потребление
Белок, г	66,6 [48,8; 90,5]	Натрий, г	3,0 [2,2; 4,0]**
Общий жир, г	85,8 [60,8; 119,9]**	Калий, мг	3126 [2443; 4198]
НЖК, г	30,1 [21,8; 42,6]**	Кальций, мг	963 [637; 1244]
ПНЖК, г	17,7 [10,6; 24,9]*	Фосфор, мг	1247 [893; 1659]
ω-6 ПНЖК, г	16,3 [9,4; 22,6]*	Магний, мг	301,3 [216,9; 411,7]*
ω-3 ПНЖК, г	1,84 [1,24; 2,71]*	Железо, мг	15,5 [11,1; 20,6]
Холестерин, мг	245,9 [145,6; 378,0]	Витамин А, мкг	1019 [622; 1439]*
Моно- и дисахара, г	106,0 [80,1; 170,4]	Витамин В <sub>1</sub> , мг	0,83 [0,62; 1,22]*
Добавленный сахар, г	35,3 [17,2; 79,6]*	Витамин В <sub>2</sub> , мг	1,38 [0,95; 1,77]*
Общие углеводы, г	196,6 [152,2; 296,4]*	Ниацин, мг	11,5 [8,2; 16,0]*
Пищевые волокна, г	7,3 [5,1; 11,3]*	Витамин С, мг	150,8 [88,5; 234,8]**

Примечание: \* потребление ниже РНП,  $p < 0,05$ ; \*\* потребление выше РНП,  $p < 0,05$

НЖК – насыщенные жирные кислоты; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

Анализ медианы содержания нутриентов в суточном рационе показал превышение рекомендуемых норм потребления [57] общего жира, НЖК, натрия и витамина С; содержание в рационе ПНЖК (как ω-6, так и ω-3), пищевых волокон, магния, витаминов А, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> и ниацина было ниже возрастной нормы. Снижение показателя потребления общих углеводов и добавленного сахара, по всей вероятности, связано с недооценкой детьми количества в рационе продуктов, богатых данными нутриентами, и, следовательно, с недостоверными данными, полученными при анкетировании детей.

Частота отклонения от нормы потребления исследуемых нутриентов представлена на рисунках 38 и 39.

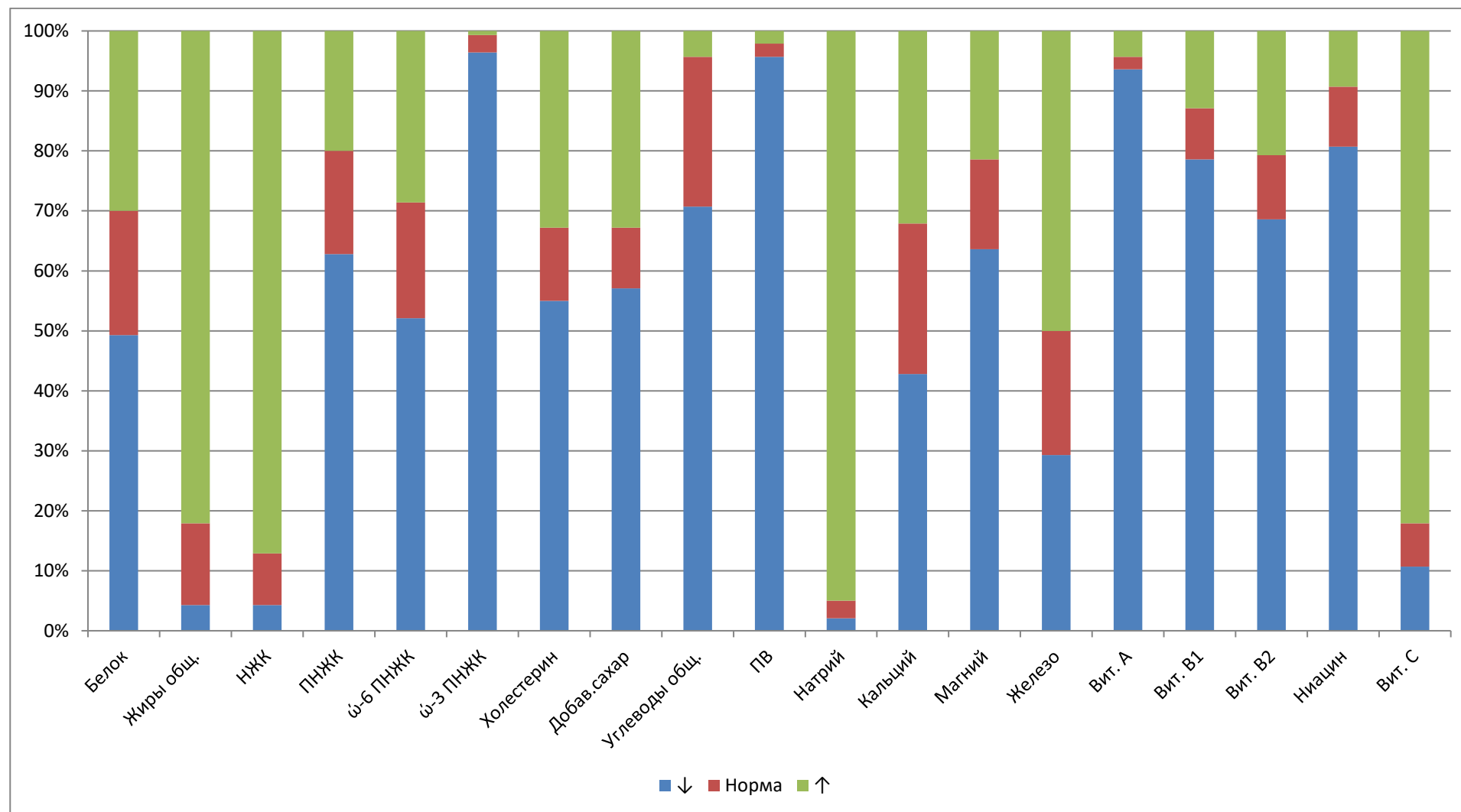


Рисунок 38 - Обеспеченность нутриентами рациона детей с ИзбМТ и ожирением относительно нормы.

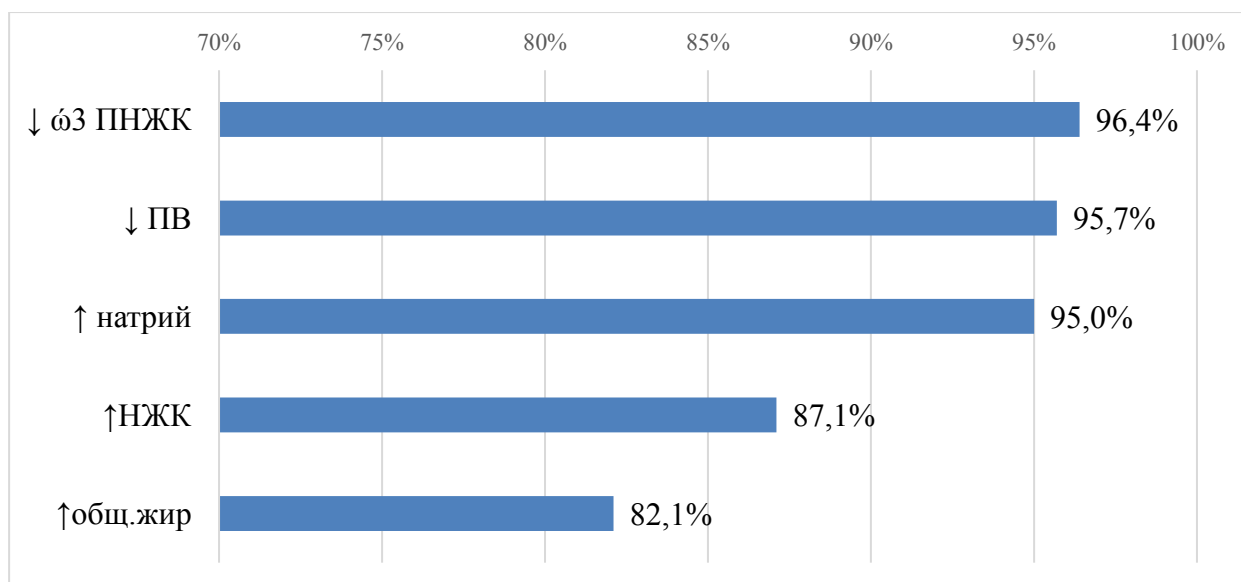


Рисунок 39 - Наиболее частые нарушения структуры рациона у детей с ИзбМТ и ожирением

Как видно из рисунков 38 и 39, наиболее характерным паттерном питания для детей с ИзбМТ и ожирением являлся рацион с избыточным содержанием натрия, общего жира, в том числе НЖК, при одновременном дефиците  $\omega$ -3 ПНЖК и пищевых волокон.

Потребление общего жира превышало норму на 41 [27; 59]%; потребление НЖК – на 50,5 [35; 69]%. Дефицит  $\omega$ -3 ПНЖК обнаружен у подавляющего большинства обследованных, при этом медиана снижения составила 59 [46; 70]%. Недостаточное потребление  $\omega$ -6 ПНЖК встречалось реже (52,1%), степень снижения – 35 [22; 48]%

Потребление пищевых волокон относительно рекомендуемой нормы было снижено на 76 [63; 83]%).

Медиана превышения нормы потребления натрия была наиболее значительной из всех исследованных нутриентов и составила 163 [87; 275]%. Дефицит потребления витамина А имели 93,6% детей (медиана снижения 75 [58; 82]%), витамина В<sub>1</sub> – 78,6% (50,5 [35; 63]%), витамина В<sub>2</sub> – 68,6% (37 [21; 53]%), недостаток в рационе ниацина выявлен у 80,7%, на 48 [34; 62]% ниже возрастной нормы. Уровень витамина С был повышен в 82,1% случаев, на 98 [38; 115]%).

Уровень потребления насыщенных жирных кислот у детей с различной степенью ожирения представлен на рисунке 40.

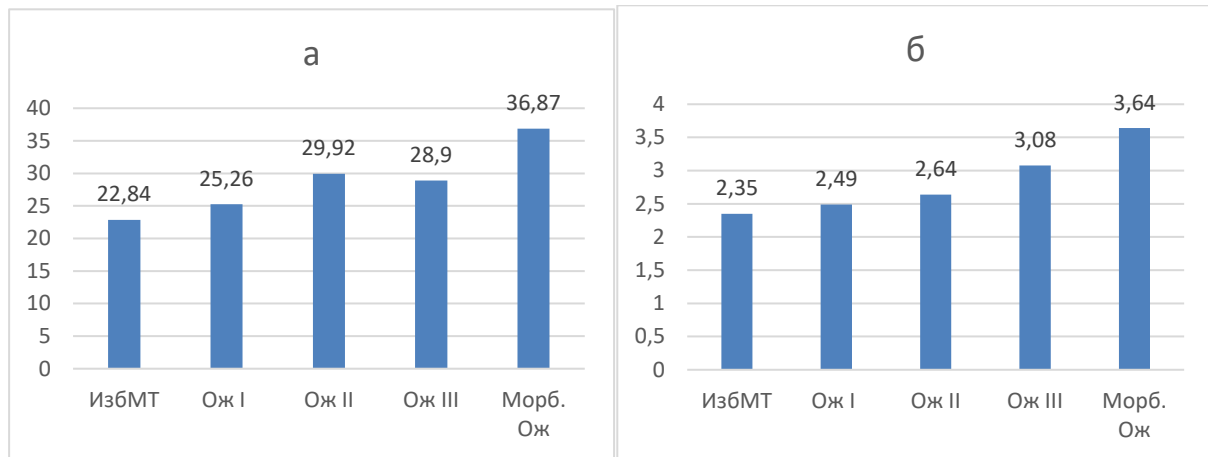


Рисунок 40 - Потребление НЖК (а) и натрия (б) в зависимости от степени ожирения у детей (Me, г/сутки)

При анализе фактического рациона питания в группах детей с ИзбМТ и ожирением различной степени показано, что при нарастании степени избытка МТ статистически значимо увеличивается медиана потребления НЖК и натрия. Содержание остальных исследуемых нутриентов не имело данной закономерности. Также не выявлено зависимости характера фактического питания детей с ожирением от возраста и пола.

Избыток общего жира в рационе значимо чаще отмечался у детей с морбидным ожирением по сравнению с пациентами с ИзбМТ (95% против 57,1%,  $p=0,0002$ ), аналогичная закономерность выявлена для частоты повышенного потребления НЖК (100% против 85,7%,  $p=0,0002$ ). Снижение потребления  $\omega$ -3 чаще определялось у детей с морбидным ожирением (100%) по сравнению с группами ИзбМТ (85,7%,  $p=0,0004$ ) и ожирения I степени (90%,  $p=0,0023$ ). Частота избыточного потребления натрия была выше в группе морбидного ожирения (95%) по сравнению с группой ИзбМТ (85,7%,  $p=0,04$ ).

Анализ фактического питания у детей с различной коморбидной патологией показал, что в группе МС отклонения от нормы потребления нутриентов наиболее

значительны. Снижение потребления  $\omega$ -3 ПНЖК встречается у 100% детей в группах МС и АГ и у 93,4% детей с НАЖБП. Снижение количества пищевых волокон в рационе и избыточное потребление натрия имело такую же закономерность.

Таким образом, наиболее характерными количественными и качественными изменениями структуры фактического питания у детей с ИзбМТ и ожирением является повышение потребления общего жира (в том числе НЖК) и натрия, а также дефицит в рационе  $\omega$ -3 ПНЖК и пищевых волокон. Выраженность данных отклонений от нормы возрастает по мере увеличения степени ожирения, а также в группе детей с МС.



#### 4.4. Обеспеченность витаминами при ожирении у детей

Тесная взаимосвязь ожирения и микронутриентного статуса подтверждена большим количеством исследований, проведенных в последние два десятилетия [66]. В ряде работ выявлена ассоциация избытка ЖМ с недостаточной обеспеченностью витаминами и минералами [20, 160, 181, 182, 297, 316, 326] и показано, что дефицит микронутриентов при ожирении тесно связан с хроническим воспалением и нарушением антиоксидантного статуса [181, 182, 365]. Снижение уровня витаминов и микроэлементов в сыворотке крови лиц с ожирением может быть обусловлено целым комплексом факторов, включающим неправильные пищевые привычки, недостаток физической активности, особенно на открытом воздухе, и различные метаболические нарушения [20, 297].

Наиболее широко обсуждается взаимосвязь ожирения с дефицитом витамина D. Максимально выраженный дефицит витамина D испытывают лица, страдающие морбидным ожирением [20]. В последние десятилетия обнаружена широкая область биологического действия этого витамина, принимающего участие в регуляции иммунной системы, метаболических процессов, жировом обмене. Вместе с тем, на сегодняшний день результаты клинических исследований не позволяют сделать окончательный вывод о роли витамина D в патогенезе ожирения, и весь комплекс метаболических сигнальных путей, связывающих ожирение и обеспеченность витамином D, остается невыясненным [298].

Изучению взаимосвязи ожирения с обеспеченностью другими витаминами, посвящено значительно меньше исследований.

В рамках оценки нутритивного статуса нами изучена обеспеченность витаминами в группе детей с ИзбМТ и ожирением.

Анализ витаминного статуса проведен у 85 детей с ИзбМТ и ожирением в возрасте 13 [11; 15] лет, мальчиков в группе 28 (32,9%), большинство пациентов имели ожирение II (35,3%) и III степени (30,6%).

Показатели обеспеченности витаминами у обследованных детей представлены в таблице 54.

Таблица 54 - Концентрация витаминов в сыворотке крови детей с ИзбМТ и ожирением, Ме [Q1; Q3]

Витамин	Концентрация	Референсные показатели
А, мкг/дл	42,8 [35,2; 52,4]	30-80
β-каротин, мкг/дл	7,6 [4,9; 10,0]	20-40
D (25(OH)D <sub>3</sub> ), нг/мл	22,7 [15,4; 28,0]	≤ 20 – дефицит 21-29 – недостаточность ≥30 – норма ≥150 – токсический уровень
Е, мг/дл	0,8 [0,7; 1,0]	0,8-1,5
С, мг/дл	0,9 [0,6; 1,2]	0,4-1,5
В <sub>2</sub> , нг/мл	6,1 [4,3; 8,0]	5-18

Анализ витаминного статуса у детей с ИзбМТ и ожирением показал, что для данной группы пациентов характерно снижение показателей обеспеченности витамином D и β-каротином. Медиана уровня витаминов А, Е, С и В<sub>2</sub> находилась в пределах нормы.

Частота отклонения от нормы исследуемых показателей витаминного статуса представлена на рисунке 41.

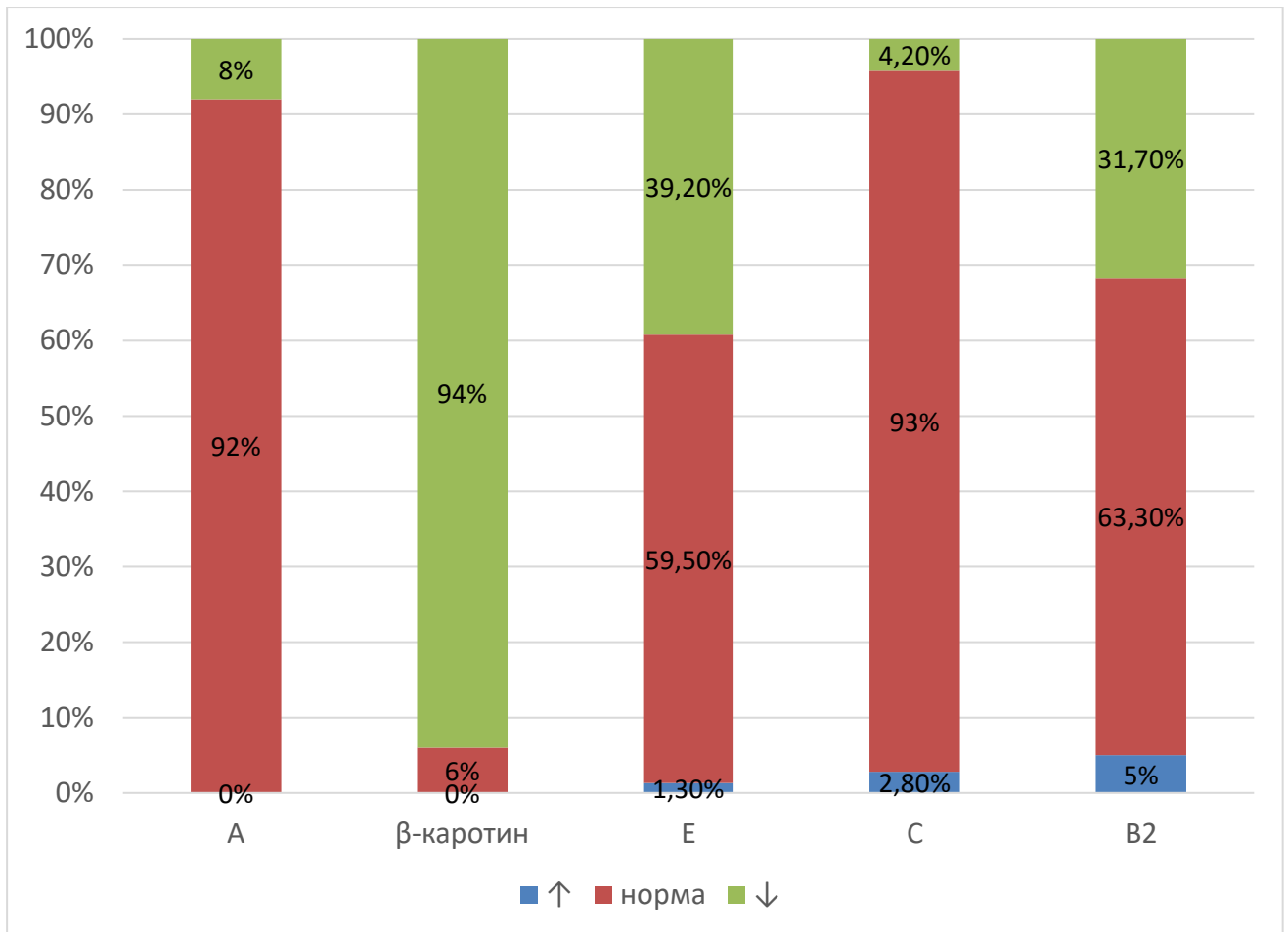


Рисунок 41 - Концентрация витаминов в сыворотке крови у детей с ИзбМТ и ожирением относительно нормы

Наиболее характерным для витаминного статуса у детей с ожирением является снижение уровня β-каротина (94%). Низкая концентрация витамина E в сыворотке обнаружена у 39,2% пациентов, витамина B<sub>2</sub> – у 31,7%.

Частота недостаточности и дефицита витамина D у обследованных детей представлена на рисунке 42.

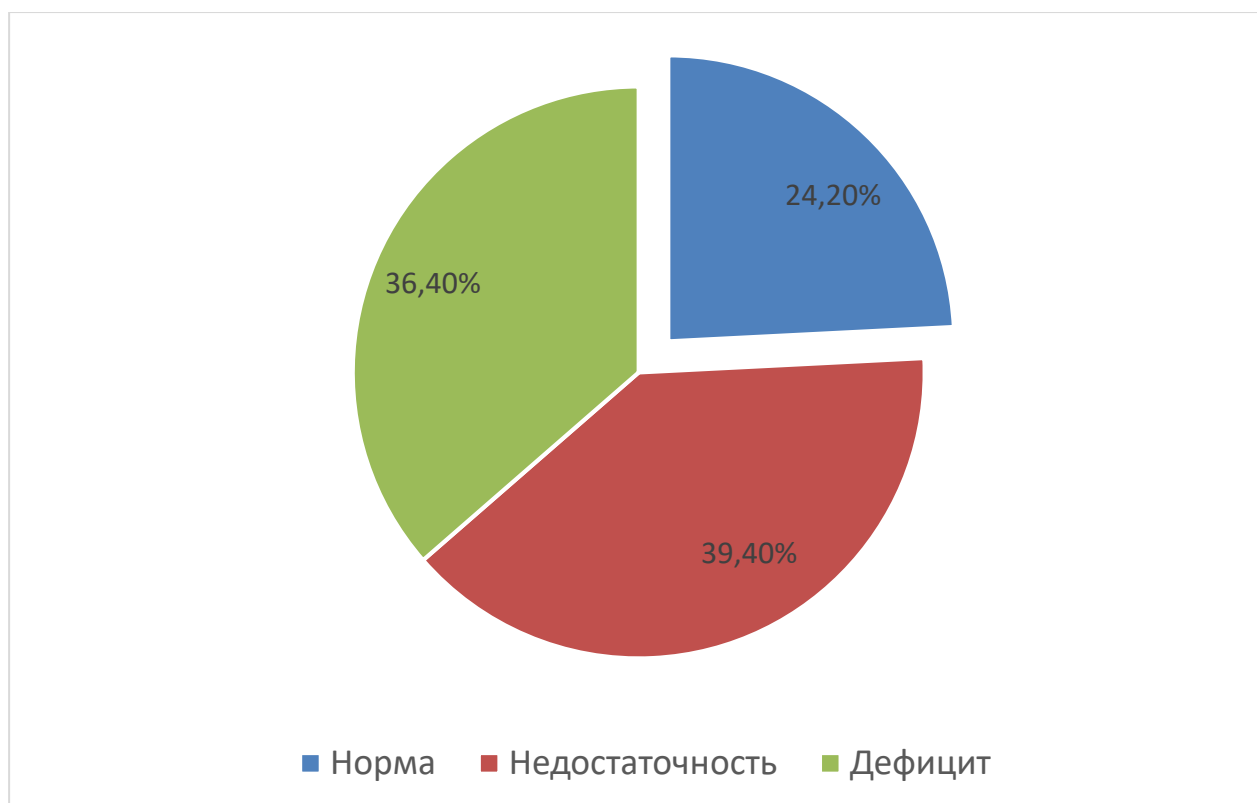


Рисунок 42 - Обеспеченность витамином D у детей с ИзбМТ и ожирением

Нормальный уровень 25(ОН)D<sub>3</sub> как показатель достаточной обеспеченности витамином D выявлен лишь у четверти обследованных детей. Недостаточность данного витамина отмечена у 39,4%, дефицит – у 36,4% пациентов.

Уровень 25(ОН)D<sub>3</sub> у мальчиков с ожирением (15,8 [14,0; 19,2] нг/мл) статистически значимо ниже, чем у девочек (25,3 [20,2; 32,0] нг/мл),  $p=0,012$ . Кроме того, данный показатель статистически значимо ниже в группе подростков в возрасте 12-17 лет по сравнению со школьниками в возрасте 7-11 лет (17,7 [14,0; 23,0] нг/мл против 27,1 [22,7; 32,0] нг/мл,  $p=0,012$ ), а также в группе ожирения III степени по сравнению с группой I степени (19,9 [14,4; 22,4] нг/мл против 38,1 [32,0; 48,5] нг/мл,  $p=0,008$ ). Концентрация 25(ОН)D<sub>3</sub> отрицательно коррелировала с длительностью существования ожирения у обследованных детей ( $R=-0,57$ ). Таким образом, среди изучаемых нами витаминов, обеспеченность витамином D наиболее тесно связана с выраженностью ожирения в детском возрасте.

Частота снижения уровня остальных исследованных витаминов не зависит от степени ожирения, возраста и пола пациентов.

Высокая частота снижения уровня  $\beta$ -каротина и витамина E в сыворотке крови свидетельствует о снижении общей антиоксидантной активности сыворотки, начиная с ранних стадий и невысокой степени ожирения.

**Таким образом,** проведенное нами исследование нутритивного статуса у детей с ожирением позволило выявить ряд важных моментов. Во-первых, состав тела при ожирении у детей характеризуется изменением не только жирового, но и безжирового компонента. По мере увеличения степени ожирения, возраста детей и с присоединением коморбидной патологии возрастает частота повышения массы скелетной мускулатуры и общей воды организма. У небольшого количества детей отмечается снижение мышечной массы, которое может расцениваться как саркопения и требует особой терапевтической тактики. Во-вторых, основной обмен у большинства детей с ожирением характеризуется смещением скорости окисления энергоемких нутриентов в сторону преобладания окисления жиров над окислением углеводов, что требует модификации диетотерапии. В-третьих, при оценке фактического питания детей с ожирением выявлен характерный пищевой паттерн, характеризующийся снижением потребления пищевых волокон и полиненасыщенных жирных кислот с повышением потребления насыщенных жиров и натрия. В-четвертых, показана низкая обеспеченность детей с ожирением витамином D и витаминами, обладающими антиоксидантным действием. Полученные данные позволяют пересмотреть взгляд на нутритивный статус детей с ожирением и провести коррекцию терапии для повышения ее эффективности.

## ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Цель терапии ожирения у детей заключается в редукации МТ за счет жирового компонента, нормализации углеводного и липидного обмена при сохранении обеспеченности пациента необходимым количеством нутриентов для продолжения физиологического роста и развития. Для этих целей применяются различные терапевтические подходы, направленные на создание дефицита энергии. В большинстве исследований, направленных на оценку эффективности лечения ожирения, изучается преимущественно динамика антропометрических показателей, реже – изменения количества жировой массы и биохимические маркеры.

Целью нашего исследования являлась оценка диетотерапии ожирения у детей, проводимая в два этапа. На этапе стационарного лечения оценивалась динамика антропометрических показателей, жировых и безжировых компонентов состава тела, биохимических показателей углеводного и липидного обмена, обмена мочевой кислоты, уровня аминотрансфераз на уровне стандартной низкокалорийной диеты как в общей выборке пациентов, так и в группах с различной длительностью госпитализации и различного возраста детей. На втором (амбулаторном) этапе анализировали эффективность использования индивидуальной нормокалорийной диеты с помощью оценки вышеперечисленных показателей, а также динамики коморбидной патологии и показателей метабологаммы.

### 5.1. Оценка эффективности стационарного лечения ожирения у детей

На стационарном этапе нами использовалась стандартная низкокалорийная диета с редукцией углеводного и жирового компонента и сохранением возрастной квоты белка. Помимо диетотерапии дети посещали занятия лечебной физкультуры и получали терапию сопутствующей патологии по показаниям.

Медиана длительности госпитализации составила 14 [14; 16] койко-дней. Отмечалась хорошая переносимость назначенного рациона, случаев побочных явлений и отказов от лечебного питания не наблюдалось. У большинства детей за период стационарного лечения наблюдались значительные изменения нутритивного статуса, которые выражались, в первую очередь, в снижении МТ. Редукция МТ в основной группе составила от 1,0 до 12,6 кг, медиана 4,7 [3,45; 6,3] кг, в группе сравнения от 1,0 до 7,0 кг, медиана 3,4 [2,5; 5,4] кг,  $p=0,007$ . Это соответствовало снижению веса от исходных показателей на 5,7 [4,5; 6,9]% в основной группе и на 5,3 [3,8; 7,51]% в группе сравнения ( $p>0,05$ ). Динамика антропометрических показателей наблюдаемых детей приведена в таблице 55.

Таблица 55 - Динамика антропометрических показателей в результате стационарного этапа лечения детей с ИзбМТ и ожирением, Me [Q1; Q3]

Показатель	Ожирение (n=537)		ИзбМТ (n=104)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
МТ, кг	84,5 [68,35; 101,85]	79,9 [64,5; 96,0]	70,7 [61,5; 75,6]	66,4 [58,9; 73,1]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,8 [28,5; 35,7]	30,1 [27,0; 33,6]	25,8 [24; 27,4]	24,6 [22,9; 25,7]
SDS ИМТ	2,98 [2,62; 3,62]	2,74 [2,35; 3,28]	1,75 [1,61; 1,88]	1,48 [1,22; 1,64]
ОТ, см	96 [87; 106]	90,2 [83; 100]	81,5 [77,5; 87]	78 [74; 83,8]
ОБ, см	110 [100; 118]	106 [97; 114]	105,5 [95,5; 108,5]	102 [96; 105,5]

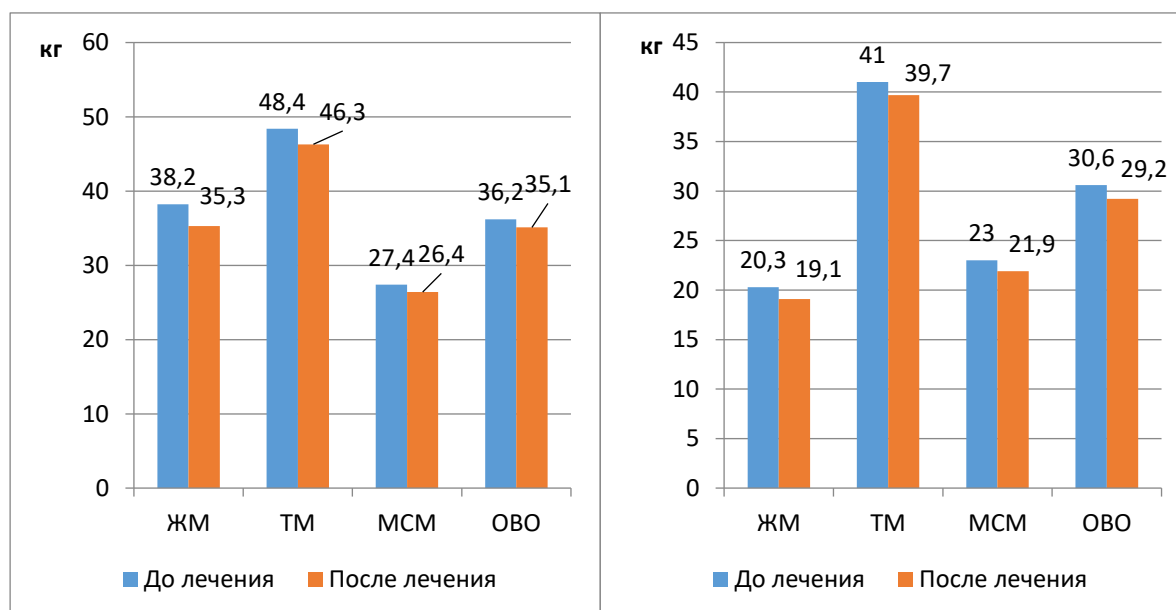
Примечание: в каждой группе различия результатов лечения с исходными показателями статистически значимы ( $p<0,001$ ).

Как видно из таблицы 54, снижение всех изучаемых антропометрических показателей было статистически значимым.

Из 94 пациентов, госпитализированных с ожирением I степени, 40 (42,6%) были выписаны с ИзбМТ. У 6 (5,8%) детей с ИзбМТ в результате лечения произошла нормализация МТ.

Скорость снижения МТ в основной группе пациентов составила 2,25 [1,65; 2,91] кг в неделю, или 2,64 [2,14; 3,21]% от исходной МТ в неделю. В группе сравнения скорость снижения МТ составила 1,63 [1,1; 2,45] кг или 2,58 [1,6; 3,89]% в неделю. Скорость снижения МТ, выраженная в процентах от исходного показателя, была сопоставима у пациентов различного возраста, пола и с различной степенью избытка МТ.

Динамика показателей состава тела на фоне стационарного этапа лечения представлена на рисунке 43.



Примечание: все различия статистически значимы,  $p < 0,001$  (а) и  $p < 0,05$  (б).

Рисунок 43 - Динамика состава тела в результате стационарного этапа лечения детей с ожирением (а) и ИзбМТ (б) (Ме).



Отмечено статистически значимое снижение как ЖМ, так и безжировых компонентов состава тела. Процентное содержание ЖМ в группе детей с ожирением снизилось с 44,4 [39,1; 48,3]% до 43,1 [37,9; 47,7]%,  $p < 0,001$ , в группе детей с ИзбМТ – с 33,8 [31,1; 38,5]% до 32,6 [30,0; 36,7]%,  $p = 0,017$ .

Сравнительная динамика отдельных компонентов состава тела представлена в таблице 56.

Таблица 56 - Динамика показателей состава тела в результате стационарного этапа лечения детей с ИзбМТ и ожирением, Ме [Q1; Q3]

Показатель	Ожирение (n=537)	Избыточная масса тела (n=104)	p
ЖМ, кг	2,5 [1,6; 3,5]	2,0 [1,5; 2,4]	0,15
ТМ, кг	1,2 [0,5; 2,0]	1,0 [0,5; 1,3]	0,47
МСМ, кг	0,7 [0,3; 1,2]	0,7 [0,3; 1,1]	0,74
ОВО, кг	0,9 [0,3; 1,4]	1,0 [0,4; 1,4]	0,86

При сравнении динамики основных компонентов состава тела на фоне интенсивного курса снижения МТ обнаружено, что абсолютные показатели снижения как жировой, так и безжировой массы в группах детей с ожирением и с ИзбМТ были сопоставимыми. Количество ТМ в результате лечения осталось прежним у 72 детей с ожирением (13,4%), снизилось – у 465 (86,6%). В группе ИзбМТ снижение ТМ отмечено у 90 (86,5%) пациентов. МСМ к моменту выписки снизилась у 450 (83,8%) пациентов с ожирением и 92 (88,4%) – с ИзбМТ. Снижение количества ОВО зафиксировано у 458 (85,3%) и 86 (82,7%) детей в указанных группах соответственно,  $p > 0,05$ . При этом у пациентов, имевших снижение МСМ и ОВО при госпитализации, степень снижения этих показателей к моменту выписки увеличилась.

Динамика биохимических показателей на стационарном этапе лечения ожирения у детей приведена в таблице 57.

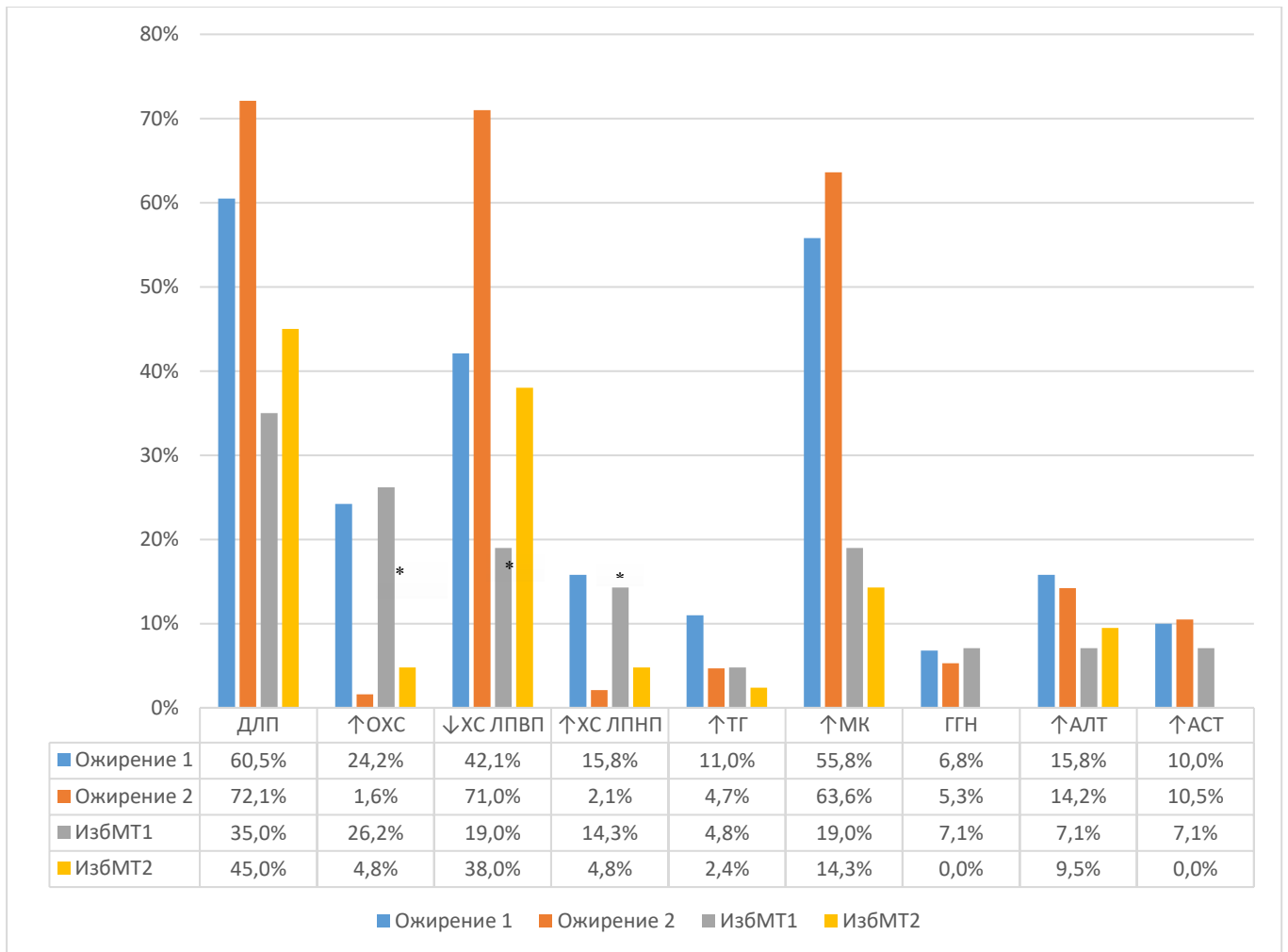
Таблица 57 - Динамика биохимических показателей в результате стационарного этапа лечения детей с ИзбМТ и ожирением, Ме [Q1; Q3]

Показатель	Ожирение, n=190		ИзбМТ, n=42	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОХС, ммоль/л	4,58 [3,98; 5,20]	3,69 [3,20; 4,25]*	4,49 [4,01; 5,34]	3,79 [3,41; 4,18]*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,10 [0,90; 1,30]	0,90 [0,80; 1,10]*	1,20 [1,07; 1,45]	1,06 [0,90; 1,20]*
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,95 [2,38; 3,58]	2,29 [1,90; 2,80]*	2,90 [2,53; 3,25]	2,40 [1,95; 2,83]*
ТГ, ммоль/л	1,05 [0,85; 1,31]	0,91 [0,72; 1,14]*	0,90 [0,68; 1,19]	0,76 [0,64; 0,97]*
АСТ, ЕД/л	24,0 [20,1; 29,1]	23,2 [18,9; 28,1]	23,0 [18,0; 28,0]	23,0 [20,2; 26,0]
АЛТ, ЕД/л	22,0 [15,0; 30,0]	19,0 [13,0; 28,0]	17,0 [12,0; 24,0]	14,0 [12,0; 22,2]
Глюкоза, ммоль/л	4,84 [4,64; 5,15]	4,79 [4,46; 5,09]	4,69 [4,31; 4,95]	4,60 [4,20; 4,70]
МК, мкмоль/л	355 [300; 415]	383 [297; 483]*	286 [252; 360]	314 [264; 392] <sup>#</sup>

Примечание: \* различия с исходными показателями  $p < 0,01$ , #  $p < 0,05$ .

Данные, представленные в таблице, показывают, что в процессе лечения отмечалось статистически значимое снижение медиан ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, и ХС ЛПВП в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем. Уровень МК по результатам стационарного этапа лечения повысился. В группах ожирения и ИзбМТ динамика биохимических показателей имела одинаковую направленность и сходную статистическую значимость.

Изменение частоты выявления отклонений от нормы биохимических показателей суммировано на рисунке 44.



Примечание: \* различия с исходными показателями статистически значимы,  $p < 0,01$ ; Ожирение1 – группа ожирения до лечения; Ожирение2 – группа ожирения после лечения; ИзбМТ1 – группа ИзбМТ до лечения; ИзбМТ2 – группа ИзбМТ после лечения.

Рисунок 44 - Динамика частоты выявления биохимических отклонений на фоне стационарного этапа лечения у детей с ИзбМТ и ожирением

Из рисунка 44 видно, что в результате стационарного этапа лечения у детей обеих групп статистически значимо снизилась частота гиперхолестеринемии. В группе ожирения также значимо уменьшилась частота повышения ХС ЛПНП. У всех детей, имевших исходное снижение уровня ХС ЛПВП низкий уровень этого показателя сохранился к моменту выписки. Помимо этого, у 114 пациентов с ожирением и 21 с ИзбМТ с исходно нормальным значением ХС ЛПВП к окончанию курса стационарного лечения его уровень снизился.

При анализе динамики урикемии выявлено, что в группе ожирения из 232 пациентов, имевших исходную гиперурикемию, нормализация концентрации МК произошла лишь у 35 детей, а у 69 пациентов с исходно нормальным уровнем МК он повысился по окончании стационарного этапа лечения. В группе ИзбМТ уровень МК был более низким, при этом нормализация данного показателя произошла только у 5 пациентов из 21 с исходной гиперурикемией. Несмотря на увеличение медианы МК в процессе лечения в обеих группах, динамика частоты гиперурикемии не была значимой. Уровень МК по окончании стационарного этапа лечения обладал умеренной, но статистически значимой корреляцией с абсолютным показателем динамики ЖМ ( $R=0,33$ ).

Таким образом, на стационарном этапе лечения наблюдалась положительная динамика антропометрических и биохимических показателей нутритивного статуса, значительное снижение ЖМ. К неблагоприятным изменениям можно отнести снижение уровня ХС ЛПВП и обусловленную этим тенденцию к росту частоты ДЛП. Повышение содержания МК в сыворотке крови ассоциируется со снижением количества жировой массы тела.

## **5.2. Сравнение эффективности стационарного лечения детей с ожирением в зависимости от длительности госпитализации**

К настоящему времени отсутствует консенсус относительно рекомендуемых сроков стационарного лечения ожирения у детей. Это связано с тем, что лишь небольшую часть детей с ожирением направляют на стационарное лечение – обычно это дети с выраженной коморбидной патологией, нуждающиеся в углубленном обследовании для назначения медикаментозной терапии и диетотерапии. Вместе с тем, программа обязательного медицинского страхования в РФ позволяет госпитализировать детей с диагнозом «ожирение» для лечения. По мнению ряда специалистов, целесообразность начала лечения ожирения в условиях стационара связана с необходимостью медицинского наблюдения на старте ограничительной диеты, формированием новых привычек в питании и благоприятным влиянием временного разобщения с семейными пищевыми стереотипами, которые способствовали избыточному увеличению МТ [86].

С целью определения оптимальной длительности госпитализации при ожирении у детей нами проанализирована сравнительная динамика антропометрических, биохимических показателей и состава тела в результате стационарного лечения различной длительности.

Для сравнения эффективности курсов диетотерапии ожирения различной продолжительности было выделено 3 группы детей, получавших лечение в течение 5-10 койко-дней (n=46), 11-15 койко-дней (n=368) и 16-32 койко-дней (n=137), сопоставимые по полу и возрасту. У детей 1 группы по сравнению со 2 и 3 группами реже выявлялся МС (8,6% против 26,7 и 29,8%), в 3 группе по сравнению с 1 и 2 группой чаще диагностировалась АГ (44,5% против 28,3 и 31,5%), однако эти различия не обладали статистической значимостью.

Динамика антропометрических показателей на фоне стационарных курсов лечения различной длительности представлена в таблице 58.

Таблица 58 - Динамика антропометрических показателей у детей с ожирением в зависимости от длительности госпитализации, Me [Q1; Q3]

Показатель	5-10 к/д (n=46)		11-15 к/д (n=368)		16-32 к/д (n=137)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
МТ, кг	77,5 [54,7; 98,4]	74,1 [53,3; 94,6]	84,0 [68,4; 102,4]	79,2 [65,1; 96,4]	86,3 [71,9; 100,2]	80,0 [67,5; 93,6]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,1 [25,6; 33,1]	28,4 [24,4; 32,0]	31,6 [28,4; 35,6]	29,9 [26,7; 33,4]	31,3 [28,3; 35,7]	29,7 [26,6; 33,7]
SDS ИМТ	2,64 [2,3; 3,54]	2,52 [2,12; 3,28]	2,96 [2,58; 3,58]	2,73 [2,31; 3,28]	2,98 [2,6; 3,55]	2,71 [2,26; 3,15]
ОТ, см	92 [84,5; 106,7]	88 [81; 96]	95 [86; 105]	90 [82; 100]	97 [89; 106]	90 [83; 99]
ОБ, см	108,5 [100; 115,5]	102 [98,5; 114]	109 [99; 119]	106 [97; 114]	109 [100; 117]	105 [97; 111]

Примечание: все межгрупповые различия между начальными и конечными показателями статистически значимы,  $p < 0,01$ .

Из таблицы видно, что во всех группах произошло статистически значимое снижение антропометрических показателей. Средняя редукция МТ в 1, 2 и 3 группах составила 3,5 [1,9; 4,7], 4,6 [3,3; 5,9] и 5,9 [4,5; 7,7] кг, что соответствовало 4,2 [2,9; 5,3], 5,5 [4,5; 6,5] и 7,1 [5,5; 8,2]% соответственно,  $p < 0,01$ . Скорость снижения МТ составляла 2,89 [1,87; 3,96]% в неделю в 1 группе пациентов, 2,77 [2,25; 3,3] – во 2 группе и 2,37 [1,9; 2,77] – в 3 группе,  $p_{1-2} < 0,01$ ,  $p_{2-3} < 0,01$ .

Динамика показателей состава тела у детей с ожирением на фоне стационарного лечения различной длительности представлена в таблице 59.

Таблица 59 - Динамика показателей состава тела у детей с различной длительностью госпитализации, Me [Q1; Q3]

Показатель	5-10 к/д (n=46)	11-15 к/д (n=368)	16-32 к/д (n=137)
ЖМ, кг*	1,55 [0,6; 2,7]	2,2 [1,6; 3,0]	3,7 [2,2; 4,6]
Тощая масса, кг	1,85 [1,2; 2,7]	1,1 [0,1; 1,9]	1,4 [0,8; 2,75]
МСМ, кг**	1,3 [0,7; 2,7]	0,7 [0,3; 1,0]	0,9 [0,6; 1,8]
ОВО, кг	1,35 [0,8; 2,0]	0,8 [0,2; 1,35]	1,0 [0,6; 2,4]

Примечание: 1 – группа 5-10 к/д, 2- группа 11-15 к/д, 3 – группа 16-32 к/д; \* $p_{1-3} < 0,01$ ,  $p_{2-3} < 0,001$ ; \*\* $p_{2-3} < 0,05$ .

Изучение сравнительной динамики состава тела показало, что от длительности госпитализации зависит только динамика ЖМ и МСМ. У детей с максимальной длительностью стационарного лечения ЖМ снизилась более существенно, чем в двух других группах; наиболее значительное снижение МСМ отмечено при короткой госпитализации. В 1 группе пациентов показатель динамики ЖМ коррелировал с длительностью госпитализации ( $R=0,82$ ). Уменьшение тощей массы тела и ОВО было сопоставимым при различной длительности стационарного этапа лечения.

Динамика биохимических показателей у детей в результате курсов стационарного лечения различной длительности представлена в таблице 60.

Динамика всех показателей липидного обмена (снижение ОХС, ХС ЛПНП и ТГ; повышение ХС ЛПВП) была статистически значимой во всех группах. Медианы гликемии, уровня АСТ и АЛТ значимо снижались только в группе детей, получавших лечение в течение 11-15 дней, уровень МК значимо повышался в 1 и 2 группах.

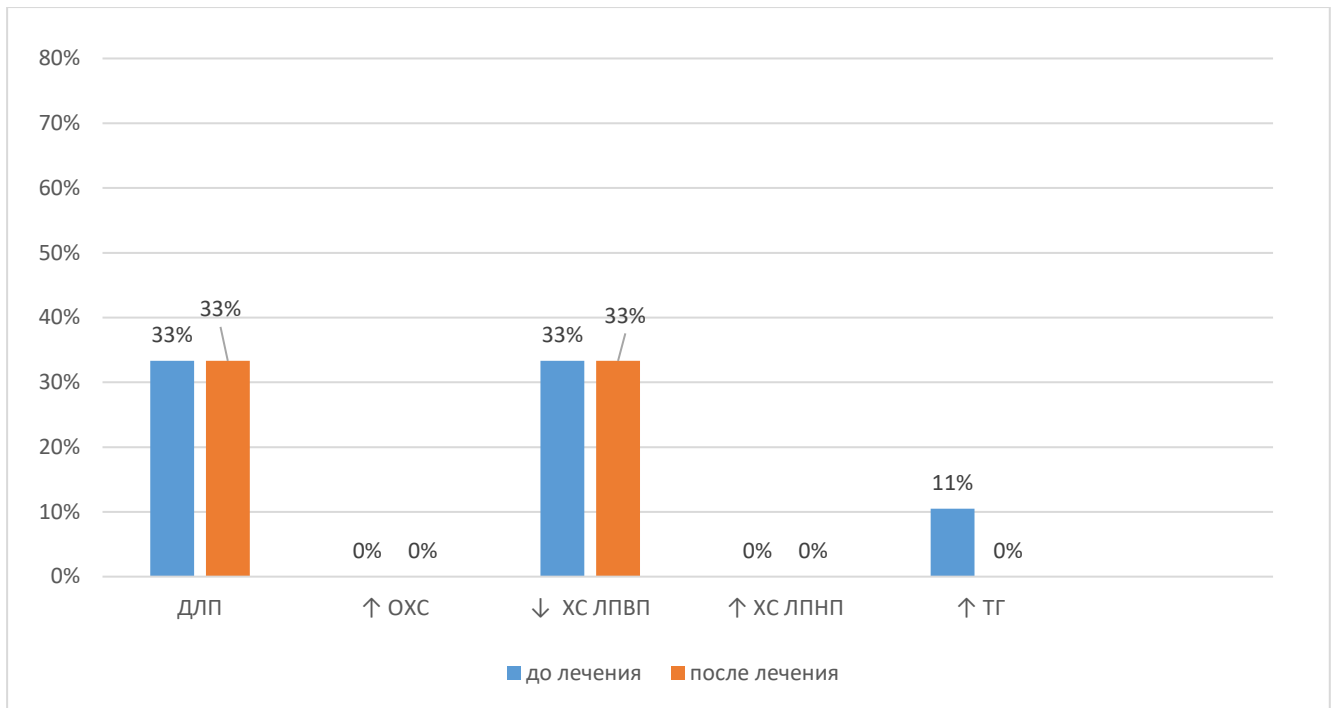
Таблица 60 - Динамика биохимических показателей у детей с ИзбМТ и ожирением в зависимости от длительности госпитализации, Ме [Q1; Q3]

Показатель	5-10 к/д (n=46)		11-15 к/д (n=368)		16-32 к/д (n=137)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОХС, ммоль/л	4,52 [4,24; 4,72]	3,65 [3,16; 3,86]*	4,56 [3,97; 5,2]	3,67 [3,25; 4,25]*	4,76 [4,26; 5,54]	3,96 [3,24; 4,5]*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,0; 1,4]	1,1 [0,8; 1,1]*	1,1 [0,9; 1,3]	0,9 [0,8; 1,1]*	1,1 [0,9; 1,3]	0,9 [0,8; 1,1]*
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,83 [2,59; 3,03]	2,23 [1,89; 2,63]*	2,92 [2,37; 3,58]	2,26 [1,91; 2,81]*	3,14 [2,81; 3,82]	2,52 [2,01; 2,82]*
ТГ, ммоль/л	0,88 [0,77; 1,17]	0,73 [0,6; 0,92]*	1,0 [0,82; 1,3]	0,9 [0,72; 1,12]*	1,12 [0,94; 1,34]	0,95 [0,76; 1,3]*
МК, ммоль/л	321 [260; 397]	356 [337; 427]*	352 [296; 415]	386 [300; 482]*	356,5 [285; 411]	347,5 [250; 478]
АЛТ, ЕД/л	20 [12; 22]	15 [11; 17]	20,7 [15; 29]	19 [13; 26]*	23 [15; 41]	22,5 [14; 47]
АСТ, ЕД/л	27,8 [21,2; 28,4]	26,4 [20,4; 29,8]	23,3 [19,6; 28,5]	22,65 [18,9; 26,6]*	24,65 [22; 32,9]	23,9 [18,4; 33]
Глюкоза, ммоль/л	4,73 [4,5; 4,76]	4,48 [4,2; 4,7]	4,85 [4,65; 5,12]	4,76 [4,42; 5,01]*	4,87 [4,5; 5,34]	4,98 [4,54; 5,24]

Примечание: \*p<0,05 внутри групп.

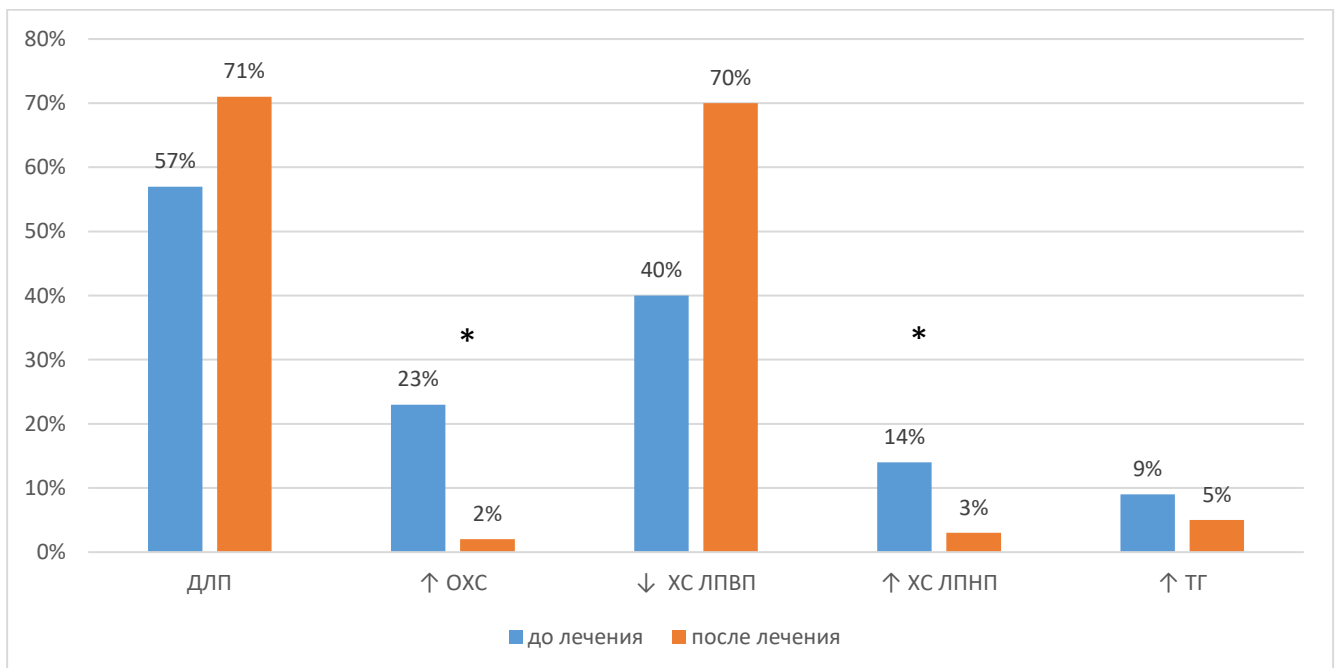
Динамика частоты отклонений от нормы биохимических показателей при различной длительности стационарного лечения представлена на рисунках 45-47.





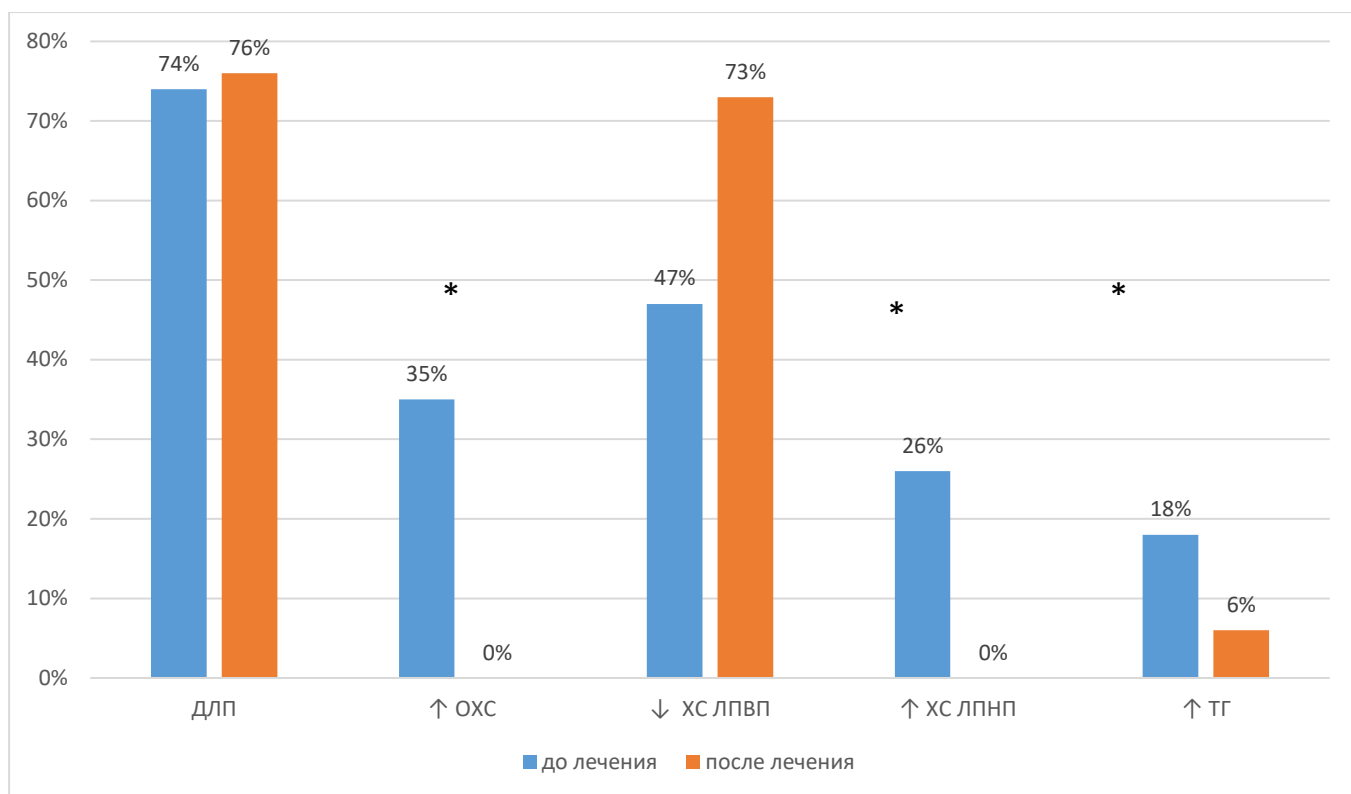
Примечание:  $p > 0,05$

Рисунок 45 - Динамика частоты выявления биохимических отклонений у детей с ожирением при длительности стационарного лечения 5-10 дней



\*  $p < 0,05$

Рисунок 46 - Динамика частоты выявления биохимических отклонений у детей с ожирением при длительности стационарного лечения 11-15 дней



\*  $p < 0,05$

Рисунок 47 - Динамика частоты выявления биохимических отклонений у детей с ожирением при длительности стационарного лечения 16-32 дней

Из рисунка 45 видно, что у детей, получавших лечение в течение 5-10 дней, динамика частоты отклонений биохимических показателей не имела статистической значимости.

Как показано на рисунке 46, стационарное лечение длительностью 11-15 дней приводило к статистически значимому снижению частоты гиперхолестеринемии и повышения ХС ЛПНП.

Из рисунка 47 видно, что в группе с максимальной длительностью стационарного этапа лечения произошло статистически значимое снижение частоты гиперхолестеринемии, повышения ХС ЛПНП и гипертриглицеридемии.

В целом, данные, приведенные на рисунках 45-47, показали, что различная продолжительность госпитализации характеризуется различной динамикой частоты отклонения биохимических показателей от нормы. Статистически

значимые различия частоты выявления биохимических нарушений были обнаружены только со стороны показателей липидного обмена. Частота повышения уровня аминотрансфераз, гиперурикемии и гипергликемии натошак в изучаемых группах значимо не менялась.

Таким образом, сравнительная характеристика эффективности диетотерапии ИзбМТ и ожирения у детей при различной продолжительности стационарного этапа лечения показала, что статистически значимое снижение антропометрических показателей происходило во всех группах. Процент снижения МТ увеличивался по мере увеличения длительности госпитализации. Интересно отметить, что уменьшение ТМ и ОВО было сопоставимым во всех трех группах, в то время как редукция ЖМ увеличивалась параллельно сроку лечения, а редукция МСМ уменьшалась по мере удлинения курса лечения.

Действие стационарного курса лечения на показатели липидного обмена возрастает с увеличением длительности курса. Наиболее благоприятные изменения липидного профиля отмечены у детей, находившихся на лечении более 15 дней.

Полученные данные позволяют рекомендовать детям с ожирением курс стационарного лечения длительностью не менее 16 дней на основании наиболее благоприятной динамики состава тела и биохимических изменений сыворотки крови.

### 5.3. Сравнение эффективности стационарного лечения детей с ожирением в зависимости от их возраста

В доступной научной литературе отсутствуют данные о сравнительной эффективности стационарного лечения ожирения у детей разного возраста. Возрастные различия в рекомендациях по терапии ожирения относятся только к скорости снижения МТ на амбулаторном этапе: у детей дошкольного и младшего школьного возраста она не должна превышать 0,5 кг в месяц, а у подростков можно ориентироваться на рекомендации для взрослых, разрешающих снижение МТ на 0,5 кг в неделю [325].

С целью определения эффективности стационарного лечения при ожирении у детей различного возраста нами проанализирована сравнительная динамика антропометрических, биохимических показателей и состава тела у дошкольников, младших школьников и подростков, включенных в исследование.

Для сравнения эффективности диетотерапии ожирения в зависимости от возраста было выделено 3 группы детей: 3-6 лет ( $n=23$ ), 7-11 лет ( $n=164$ ) и 12-17 лет ( $n=350$ ). Длительность лечения была сопоставимой во всех трех группах: 14 [11; 14] койко-дней в 1 группе, 14 [14; 15] – во 2 группе, 14 [14; 16] – в 3 группе. Дети дошкольного возраста имели более высокое значение SDS ИМТ по сравнению с пациентами 7-11 лет ( $p=0,008$ ) и 12-17 лет ( $p=0,001$ ).

Динамика антропометрических показателей в группах детей с ожирением разного возраста представлена в таблице 61.

Как видно из таблицы, во всех возрастных группах произошло статистически значимое снижение антропометрических показателей. Средняя редукция МТ в младшей, средней и старшей группах составила 5,1 [4,0; 6,1], 5,3 [4,1; 6,9] и 5,8 [4,7; 7,0]% от исходных значений соответственно,  $p_{1-3}=0,011$ ,  $p_{2-3}=0,012$ . Скорость снижения МТ у детей исследуемых групп не имела статистически значимых различий и составляла 2,45 [1,73; 3,1]% в неделю в 1 группе, 2,6 [2,0; 3,27]% в неделю во 2 группе и 2,65 [2,18; 3,2]% в неделю в 3 группе.

Таблица 61 - Динамика антропометрических показателей у детей с ИзбМТ и ожирением различного возраста, Ме [Q1; Q3]

Показатель	3-6 лет (n=23)		7-11 лет (n=164)		12-17 лет (n=350)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
МТ, кг	36,6 [32,3; 44,8]	34,8 [30,6; 43]	64 [54,5; 76]	60,1 [51,9; 72,7]	92,8 [81,4; 108]	87,3 [76,5; 101,8]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,4 [20,4; 26,4]	23,7 [21,6; 25,9]	27,9 [25,6; 31,3]	26,7 [24,5; 29,6]	33,1 [30,1; 37,1]	31,2 [28,2; 34,8]
SDS ИМТ	3,82 [2,56; 4,56]	3,47 [2,97; 4,33]	2,99 [2,63; 3,58]	2,79 [2,42; 3,28]	2,93 [2,51; 3,41]	2,66 [2,21; 3,12]
ОТ, см	75,5 [64; 80]	70 [64,5; 75,8]	87 [81; 95]	84 [75; 90]	99 [91; 109]	94 [86; 103]
ОБ, см	81,5 [75,5; 86,5]	78 [73,5; 86]	99 [92; 105]	96 [90; 103]	113,8 [107; 121]	110 [103; 117]

Примечание: все различия внутри групп  $p < 0,05$ .

При оценке состава тела в динамике у детей двух старших возрастных групп показано, что количество ЖМ снизилось на 1,6 [1,15; 2,05] кг и 2,8 [2,1; 3,8] кг в группах детей 7-11 лет и 12-17 лет соответственно. Количество безжировых компонентов состава тела снижалось в меньшей степени: ТМ на 1,1 [0,4; 1,8] кг и 1,4 [0,6; 2,1] кг, МСМ на 0,6 [0,3; 0,9] кг и 0,8 [0,5; 1,4] кг, ОВО – на 0,7 [0,3; 1,2] кг и 1,0 [0,4; 1,6] кг в группах детей 7-11 лет и 12-17 лет соответственно. Все межгрупповые различия динамики показателей состава тела достигли статистической значимости ( $p < 0,0001$ ). У детей младшей возрастной группы оценка состава тела при выписке не проводилась в связи с отказом родителей от повторного обследования.

В целом, абсолютные значения редукции безжировых компонентов состава тела были сопоставимыми у детей средней и старшей возрастных групп, несмотря на исходно более низкую МТ у детей 7-11 лет. Наиболее эффективным можно

считать процесс снижения МТ в группе пациентов подросткового возраста, у которых при умеренном снижении количества ТМ преобладала редукция ЖМ.

Динамика биохимических показателей у детей различного возраста представлена в таблице 62.

Таблица 62 - Динамика биохимических показателей у детей с ИзбМТ и ожирением в зависимости от возраста, Ме [Q1; Q3]

Показатель	3-6 лет (n=23)		7-11 лет (n=164)		12-17 лет (n=350)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОХС, ммоль/л	4,36 [4,03; 5,07]	3,62* [3,01; 3,80]	4,63 [3,98; 5,33]	3,77* [3,41; 4,21]	4,59 [4,0; 5,19]	3,70* [3,16; 4,26]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,1; 1,5]	1,0 [0,8; 1,3]	1,2 [1,1; 1,4]	1,0* [0,89; 1,2]	1,1 [0,9; 1,2]	0,9* [0,7; 1,0]
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,84 [2,31; 3,40]	1,86* [1,43; 2,55]	3,01 [2,35; 3,6]	2,3* [1,95; 2,79]	2,94 [2,39; 3,5]	2,28* [1,89; 2,81]
ТГ, ммоль/л	0,72 [0,62; 1,03]	0,70 [0,45; 1,00]	0,91 [0,78; 1,18]	0,89* [0,7; 1,05]	1,1 [0,89; 1,42]	0,92* [0,73; 1,15]
МК, мкмоль/л	283 [212; 325]	207 [137; 264]	314,5 [264; 363]	311,5 [249; 373]	367 [312; 438]	408* [332; 524]
АЛТ, ЕД/л	22,9 [18,5; 29,4]	18,7 [16,7; 20,0]	20,3 [15; 26]	16* [12; 21]	22 [15; 31]	19 [14; 30]
АСТ, ЕД/л	28,6 [25,2; 34,9]	23,7 [23; 27]	24 [21,7; 29,4]	22,15* [20,2; 26,3]	23,95 [19,1; 28,8]	23,15 [18; 28,2]
Глюкоза, ммоль/л	4,67 [4,40; 4,81]	4,47* [4,21; 4,87]	4,79 [4,6; 5,08]	4,74 [4,5; 5,0]	4,87 [4,65; 2,19]	4,82* [4,39; 5,09]

Примечание: \*различия внутри групп  $p < 0,05$ .

Как видно из таблицы 62, у детей в возрасте 3-6 лет отмечено статистически значимое снижение уровня ОХС и ХС ЛПВП, а также медианы гликемии. Среди пациентов 7-11 лет редукция всех исследуемых компонентов липидного профиля обладала статистической значимостью. Кроме того, в этой группе на фоне

диетотерапии значимо снизилась медиана АЛТ и АСТ. В группе подростков 12-17 лет также отмечено статистически значимое снижение всех показателей липидного обмена, повышение медианы концентрации МК и достоверное уменьшение уровня гликемии.

При анализе частоты выявления отклонений от нормы биохимических показателей в младшей группе детей выявлено полное купирование гиперхолестеринемии, которая исходно наблюдалась у 17% детей. Динамика остальных биохимических нарушений не имела статистической значимости. В результате лечения в группе детей 7-11 лет произошло полное купирование гиперхолестеринемии, которая определялась у 28% пациентов в начале лечения, частота повышения ХС ЛПНП снизилась с 17 до 2% ( $p=0,003$ ), однако при этом увеличилась частота снижения ХС ЛПВП (с 24 до 53%,  $p=0,36$ ). В результате этих изменений общая частота ДЛП осталась стабильной (50% исходно и 54% по окончании лечения).

В группе подростков в результате стационарного лечения произошло статистически значимое изменение частоты выявления ряда компонентов ДЛП. Частота гиперхолестеринемии снизилась с 23 до 3% ( $p=0,0011$ ), повышение ХС ЛПНП наблюдалось у 15% подростков исходно и 3% по окончании терапии ( $p=0,022$ ), гипертриглицеридемия - у 14 и 6% соответственно ( $p=0,16$ ). При этом частота снижения уровня ХС ЛПВП увеличилась с 47 до 76% ( $p=0,36$ ), что сопровождалось ростом общей частоты ДЛП с 64 до 77% ( $p=0,44$ ).

Таким образом, сравнение динамики антропометрических и биохимических показателей, а также состава тела у пациентов с ожирением различного возраста показало, что, несмотря на статистически значимое снижение антропометрических показателей во всех группах, максимальная эффективность снижения МТ отмечалась у пациентов подросткового возраста, у которых при умеренном снижении ТМ преобладала редукция жировой массы. Снижение уровня ХС ЛПВП на фоне быстрой редукции массы тела наблюдалось у детей двух старших возрастных групп.

#### **5.4. Динамика клинико-метаболических показателей и нутритивного статуса у детей с ожирением при наблюдении в катамнезе**

Наряду со снижением МТ, происходящим в ходе начального этапа лечения ожирения, не менее важной терапевтической задачей является сохранение достигнутого результата в отдаленной перспективе. В связи с необходимостью длительного соблюдения рекомендаций по коррекции образа жизни, эффективность терапии ожирения у детей напрямую зависит от стойкости мотивации в семье и приверженности пациентов к лечению. Динамика нутритивного статуса, метаболических показателей и коморбидной патологии при наблюдении детей с ожирением в катамнезе изучена недостаточно.

С целью оценки эффективности амбулаторного этапа лечения ожирения у детей нами изучены динамика антропометрических, биохимических показателей, состава тела и основного обмена, а также динамика коморбидной патологии при катамнестическом наблюдении.

Катамнестическое наблюдение проводилось у 258 пациентов с ИзбМТ и ожирением. Длительность наблюдения после первой госпитализации варьировала от 3 мес. до 8 лет, Ме 12 [6; 24] мес. Возраст детей к моменту начала наблюдения составил 13 [11; 14] лет, доля девочек – 61,3% (159 пациенток). При первичной госпитализации 4 ребенка (1,6%) относились к возрастной группе 3-6 лет, 78 (30,2%) – 7-11 лет, остальные были в возрасте 12-17 лет. В начале наблюдения у 14 детей (5,4%) была ИзбМТ, у 40 (15,5%) – ожирение I степени, у 69 (26,7%) – II степени, у 97 (37,6%) – III степени, у оставшихся 38 детей (14,8%) было морбидное ожирение.

Группа катамнеза включала 5,4% пациентов с ИзбМТ, поэтому сравнение с контрольной группой в данном фрагменте исследования не проводилось.

Динамика антропометрических показателей при наблюдении в катамнезе представлена в таблице 63.



Таблица 63 - Динамика антропометрических показателей у обследованных детей в катамнезе, Me [Q1; Q3])

Показатель	Исходно	В катамнезе
Рост, см*	163 [154; 171]	167 [159; 173]
МТ, кг*	81,4 [66,9; 98,4]	89 [75,1; 104]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> *	29,6 [27; 34]	31,5 [28,0; 36,4]
SDS ИМТ	2,79 [2,29; 3,31]	2,76 [2,21; 3,31]
ОТ, см*	90 [84; 99]	95 [87; 103,1]
ОБ, см*	105,5 [97; 114]	112 [103; 121]

Примечание: \*  $p < 0,05$

При анализе изменений антропометрических показателей в динамике выявлено статистически значимое увеличение абсолютных значений всех исследуемых параметров, в значительной степени связанное с возрастной динамикой физического развития. Вместе с тем, показатель SDS ИМТ, при расчете которого учитывается возраст пациентов, остался без статистически значимых изменений. Это свидетельствует о стабилизации массо-ростовых показателей у детей изучаемой группы.

Динамика биохимических показателей в катамнезе у детей с ожирением приведена в таблице 64.

Как показано в таблице, по окончании катамнестического наблюдения у детей с ожирением выявлен ряд изменений биохимических показателей. Уровень ОХС и ХС ЛПНП статистически значимо снизился, медиана ХС ЛПВП и ТГ осталась без изменений. Кроме того, отмечено небольшое, но статистически значимое снижение медианы гликемии и аминотрансфераз (АЛТ и АСТ).

Таблица 64 - Динамика биохимических показателей у обследованных детей в катамнезе, Ме [Q1; Q3]

Показатель	Исходно	В катамнезе
ОХС, ммоль/л*	4,32 [3,73; 4,84]	4,13 [3,52; 4,70]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 [0,9; 1,3]	1,1 [0,9; 1,3]
ХС ЛПНП, ммоль/л*	2,76 [2,32; 3,16]	2,64 [2,10; 3,17]
ТГ, ммоль/л	0,97 [0,77; 1,30]	0,90 [0,68; 1,21]
МК, мкмоль/л	365 [297; 422]	343 [292; 420]
Глюкоза, ммоль/л*	4,84 [4,57; 5,12]	4,81 [4,45; 5,08]
АЛТ, ЕД/л*	20 [15; 32]	17 [12; 25]
АСТ, ЕД/л*	23 [19; 29]	19 [15; 24]

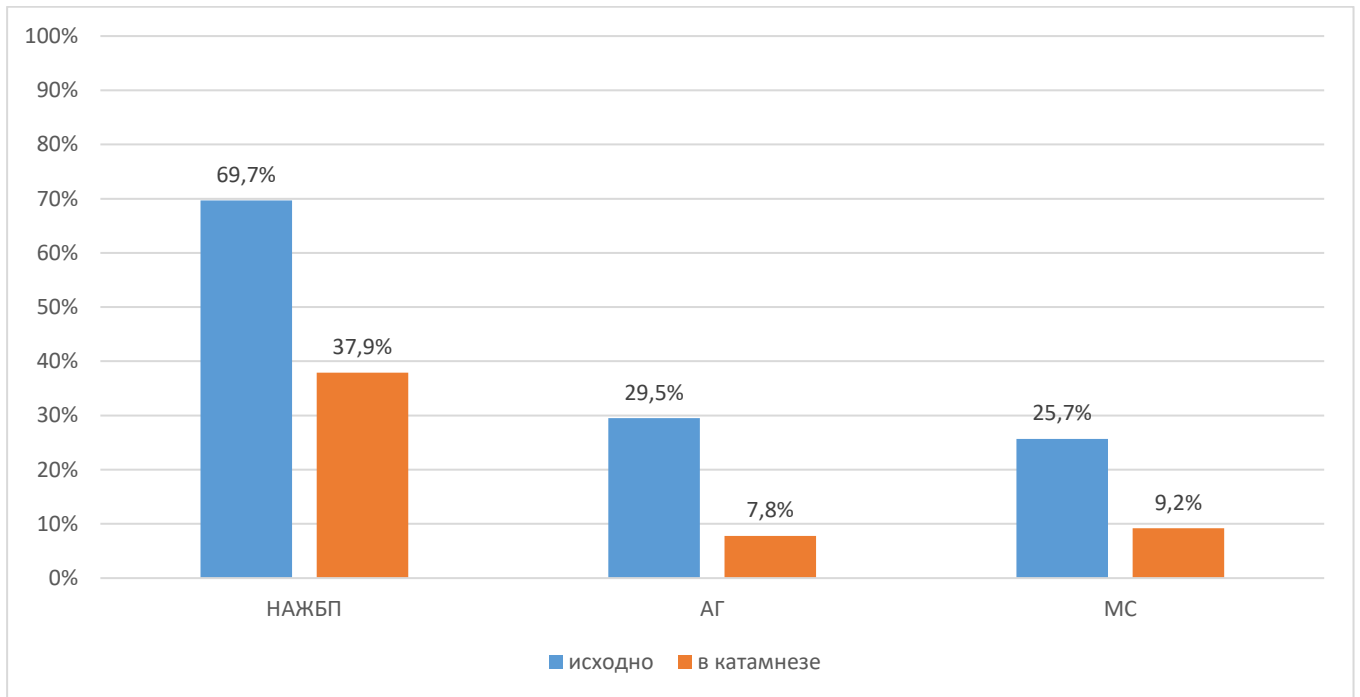
Примечание: \*  $p < 0,05$

В катамнезе у обследованных детей снизилась частота выявления ГИ (с 78,3 до 62%,  $p < 0,01$ ) и ИР (с 71,7 до 55,4%,  $p < 0,01$ ). Уровень инсулина в начале наблюдения составил 21,7 [15,7; 30,5] мкМЕ/мл, по окончании катамнестического наблюдения - 19,6 [13,2; 28,9] мкМЕ/мл ( $p = 0,019$ ); индекс НОМА – 4,88 [3,44; 6,69] и 4,23 [2,80; 6,04] ЕД соответственно ( $p = 0,016$ ). НТГ в начале наблюдения выявлялась у 17% детей, в катамнезе – у 11,6%,  $p > 0,05$ . При этом медиана постнагрузочной гликемии в общей группе пациентов статистически значимо снизилась: 6,7 [5,8; 7,5] ммоль/л исходно и 6,6 [5,6; 7,2] ммоль/л в динамике,  $p = 0,015$ .

Частота выявления ДЛП и отклонений от нормы отдельных показателей липидного обмена в процессе катамнестического наблюдения статистически значимо не менялась.

На амбулаторном этапе наблюдения у детей с ожирением статистически значимо снизилась частота выявления коморбидной патологии. Одно и более из трех коморбидных ожирению заболеваний (НАЖБП, АГ, МС) в начале периода наблюдения в группе катамнеза диагностировано у 196 детей (75,9%), в конце

периода наблюдения – у 110 детей (42,6%),  $p < 0,001$ . Динамика структуры коморбидной патологии у наблюдаемых детей в катамнезе представлена на рисунке 48.



Примечание:  $p < 0,001$

Рисунок 48 - Динамика частоты коморбидной патологии при ожирении у детей в катамнезе

Частота основной коморбидной патологии на фоне диетотерапии в амбулаторных условиях достоверно снизилась. Среди детей с НАЖБП у 39 пациентов (21,6%) в начале наблюдения диагностирован НАСГ, в катамнезе он выявлен у 14 детей (4,3%),  $p = 0,001$ . Частота выявления АГ 2 степени в общей структуре АГ статистически значимо не изменилась: в начале наблюдения она выявлена у 14 (18,4%) детей, в катамнезе – у 5 (25%),  $p = 0,48$ .

Динамика показателей состава тела в катамнезе представлена в таблице 65. Исследуемые параметры, полученные при катамнестическом наблюдении, сравнивались с исходными значениями, полученными при первичном обследовании детей (в начале стационарного этапа лечения).

Таблица 65 - Динамика показателей состава тела в катамнезе у детей с ИзбМТ и ожирением, Me [Q1; Q3]

Показатель	Исходно	В катамнезе
ЖМ, кг	36,8 [28,5; 48,0]	35,2 [27,0; 46,4]
- нижняя граница нормы	8,6 [6,5; 10,6]	9,6 [7,7; 10,9]
- верхняя граница нормы	17,2 [13,2; 21,1]	19,1 [15,6; 21,8]
Доля ЖМ, %*	43,6 [39,3; 48,3]	40,9 [35,9; 46,9]
ЖМ, % превышения нормы*	121 [78,5; 182]	91 [48; 151]
Тощая масса, кг*	47,9 [40,3; 55,4]	50,3 [44; 57]
- нижняя граница нормы	40,0 [34,9; 45,1]	43,0 [37,5; 48,0]
- верхняя граница нормы	49,0 [43,0; 55,8]	52,0 [46,0; 58,1]
МСМ, кг*	27,5 [22,9; 32,2]	28,8 [25,0; 33,3]
- нижняя граница нормы	21,9 [18,9; 25,4]	23,4 [20,6; 26,5]
- верхняя граница нормы	27,2 [23,3; 31,0]	28,8 [25,2; 32,3]
ОВО, кг*	35,8 [30,0; 41,3]	37,3 [33,1; 42,4]
- нижняя граница нормы	29,2 [25,5; 33,2]	31,2 [27,7; 35,0]
- верхняя граница нормы	36,4 [31,4; 41,0]	38,4 [33,9; 42,8]

Примечание: \* различия статистически значимы,  $p < 0,001$ .

Как видно из таблицы, абсолютное количество ЖМ в начале и в конце периода наблюдения не имело статистически значимых различий. При этом процентная доля ЖМ в составе тела и процент превышения индивидуальной нормы ЖМ в катамнезе значимо снижались. Значения ТМ, МСМ и ОВО в катамнезе увеличивались параллельно увеличению индивидуальных норм с возрастом пациентов.

Динамика ЖМ за период катамнестического наблюдения составила -0,7 [-5,8; +4,1] кг, ТМ +2,2 [0; +7,0] кг. МСМ повысилась на 1,3 [0; 3,8] кг, ОВО – на 1,5 [0; 4,5] кг. Показатель динамики ЖМ в катамнезе был сопоставимым у мальчиков и девочек с ожирением; тощая масса тела и ее компоненты у мальчиков повышались

в большей степени, чем у девочек ( $p=0,006$  для тощей массы тела,  $p=0,04$  для МСМ,  $p=0,0002$  для ОВО). Динамика ЖМ и ТМ умеренно, но статистически значимо коррелировала с длительностью наблюдения ( $R=0,41$  в обоих случаях).

У 4 пациентов в изучаемой группе показатель ЖМ в катамнезе снизился до возрастной нормы. Частота и степень повышения и снижения МСМ и ОВО относительно индивидуальных норм в катамнезе не изменялись по сравнению с исходными значениями.

Исход заболевания у детей в процессе катамнестического наблюдения оценивался по динамике SDS ИМТ, при расчете которого учитывают возраст и пол пациентов. Изменение данного показателя в пределах  $\pm 0,1$  от достигнутого после стационарного этапа лечения расценивалось как стабилизация МТ, дальнейшее снижение более чем на  $0,1$  – как снижение МТ, повышение более чем на  $0,1$  – как прогрессирование ожирения. В зависимости от исхода среди наблюдаемых пациентов выделено три группы: 1 группа ( $n=94$ ) – со снижением SDS ИМТ, 2 группа ( $n=57$ ) – со стабилизацией SDS ИМТ, 3 группа ( $n=107$ ) – с повышением SDS ИМТ в катамнезе. Таким образом, благоприятный исход заболевания в виде снижения или стабилизации SDS ИМТ достигнут у 151 (58,5%) детей с ИзбМТ и ожирением. Необходимо отметить, что длительность катамнестического наблюдения и исходное значение SDS ИМТ в данных группах пациентов не различались. Частота выявления различных исходов заболевания также не зависела от возраста и пола детей, степени ожирения, длительности первичной госпитализации и количества курсов повторного стационарного лечения в процессе динамического наблюдения.

Динамика антропометрических показателей у детей с ИзбМТ и ожирением в зависимости от исхода заболевания суммирована в таблице 66.

Таблица 66 - Динамика антропометрических показателей у детей с различным исходом заболевания, Me [Q1; Q3]

Показатель	Снижение SDS ИМТ (n=94)		Стабилизация SDS ИМТ (n=57)		Повышение SDS ИМТ (n=107)	
	Исходно	В катамнезе	Исходно	В катамнезе	Исходно	В катамнезе
Рост, см	165 [156; 171]	170 [162; 174]*	165 [154; 172]	167 [158; 174]*	160 [153; 169]	165 [153; 169]*
МТ, кг	85,8 [69,7; 99]	82,7 [74; 98]	81,8 [67; 95,5]	87,9 [72,5; 101,7]*	77,6 [61,5; 98,4]	95 [78,5; 116]*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,4 [27,8; 35,4]	29,4 [27,1; 34,3]*	29,4 [27,5; 33,4]	31,1 [28,1; 34,4]*	29,2 [26,2; 33,9]	34,7 [30,1; 40,2]*
SDS ИМТ	2,88 [2,43; 3,43]	2,35 [1,98; 2,95]*	2,74 [2,27; 3,0]	2,68 [2,3; 3,05]	2,76 [2,16; 3,28]	3,2 [2,62; 3,78]*
ОТ, см	91,5 [86; 100]	90 [85; 97]	91,5 [85; 97]	94 [89; 101]*	89 [82; 97]	99 [90; 108]*
ОБ, см	107 [100; 114]	108,5 [101; 118]	103,5 [96; 111]	109,5 [99,5; 120]*	106 [97; 115]	115 [106; 129]*

Примечание: \* p<0,05 внутри групп.

При оценке динамики антропометрических показателей у детей в указанных группах необходимо принимать во внимание продолжающееся увеличение возрастных норм физического развития пациентов в процессе наблюдения. Так, рост пациентов в динамике значительно увеличился во всех исследуемых группах, МТ и ИМТ увеличились в группах стабилизации и увеличения SDS ИМТ. В группе детей со снижением SDS ИМТ абсолютное значение ИМТ также снизилось. Показатели ОТ и ОБ статистически значительно увеличились на фоне стабилизации и увеличения SDS ИМТ.

Изменение биохимических показателей у обследованных детей в катамнезе в зависимости от исхода заболевания представлено в таблице 67.

Таблица 67 - Динамика биохимических показателей у детей с различным исходом заболевания, Ме [Q1; Q3]

Показатель	Снижение SDS ИМТ (n=94)		Стабилизация SDS ИМТ (n=57)		Повышение SDS ИМТ (n=107)	
	Исходно	В катамнезе	Исходно	В катамнезе	Исходно	В катамнезе
ОХС, ммоль/л	4,18 [3,62; 4,84]	3,98 [3,3; 4,46]*	4,31 [3,69; 5,09]	4,08 [3,42; 4,68]*	4,38 [3,89; 4,79]	4,42 [3,74; 4,83]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 [0,9; 1,3]	1,2 [0,9; 1,3]	1,1 [0,9; 1,2]	1,1 [0,9; 1,3]	1,2 [1,0; 1,3]	1,1 [0,9; 1,3]
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,71 [2,25; 3,13]	2,44 [1,97; 3,0]*	2,55 [2,35; 3,26]	2,64 [2,08; 3,21]	2,83 [2,43; 3,18]	2,80 [2,26; 3,32]
ТГ, ммоль/л	0,91 [0,78; 1,33]	0,84 [0,65; 1,17]*	1,13 [0,75; 1,43]	0,84 [0,61; 1,20]	0,92 [0,75; 1,26]	1,04 [0,75; 1,38]*
МК, ммоль/л	363 [297; 439]	332 [280; 390]	369 [298; 405]	332 [281; 417]	369 [291; 422]	370 [312; 439]*
АЛТ, ЕД/л	19 [15; 31]	16 [11; 22]*	23 [19; 44]	17 [14; 23]*	18 [15; 29]	19 [12; 28]
АСТ, ЕД/л	24 [19; 29]	18 [15; 22]*	24 [20; 32]	19 [17; 24]*	21 [18; 28]	19 [15; 26]*
Глюкоза, ммоль/л	4,8 [4,5; 5,0]	4,6 [4,3; 4,9]*	4,9 [4,6; 5,2]	4,7 [4,5; 5,1]*	4,9 [4,6; 5,2]	4,9 [4,7; 5,2]

Примечание: \*p<0,05 внутри групп

При оценке динамики биохимических показателей показано, что уровень ОХС значимо понизился в группах детей со снижением и стабилизацией SDS ИМТ, при этом концентрация ХС ЛПНП снизилась только в первой группе. Медиана ТГ статистически значимо уменьшилась в группе снижения SDS ИМТ и увеличилась в группе повышения SDS ИМТ. Показатель ХС ЛПВП остался без значимых изменений во всех группах наблюдения. Уровень гликемии снизился на фоне уменьшения и стабилизации SDS ИМТ. В группе детей с прогрессированием ожирения отмечено небольшое, но статистически значимое увеличение медианы МК. Значение АЛТ значимо снижалось на фоне уменьшения или стабилизации SDS ИМТ, а медиана АСТ понижалась во всех группах наблюдения.

Динамика частоты отклонения от нормы биохимических показателей в группах с различным исходом заболевания представлена на рисунках 49-51.

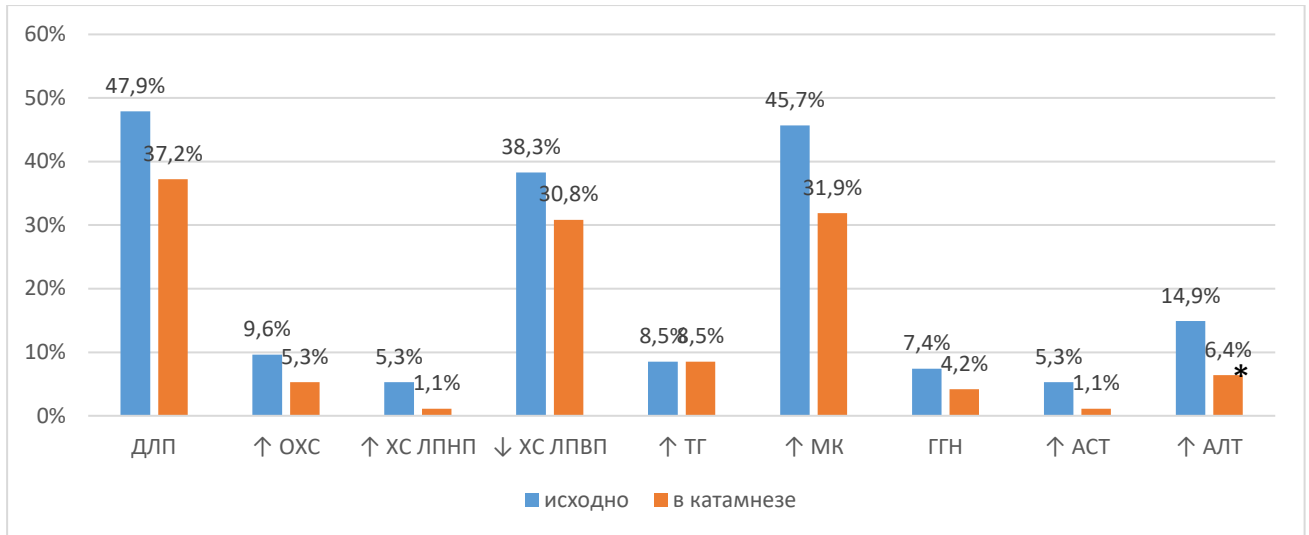


Рисунок 49 – Биохимические изменения при снижении SDS ИМТ (n=94).

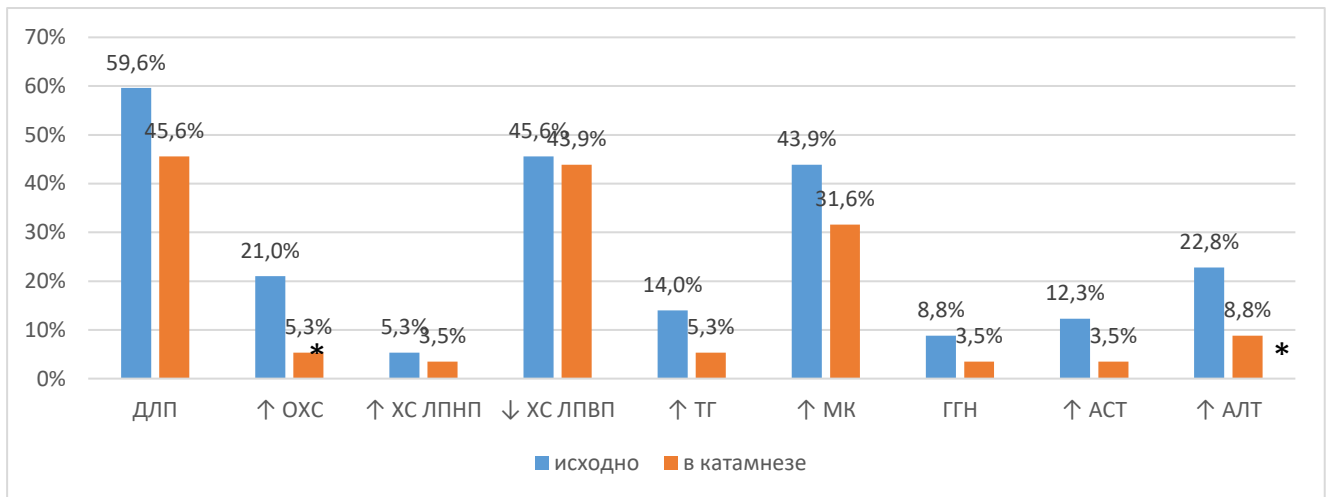
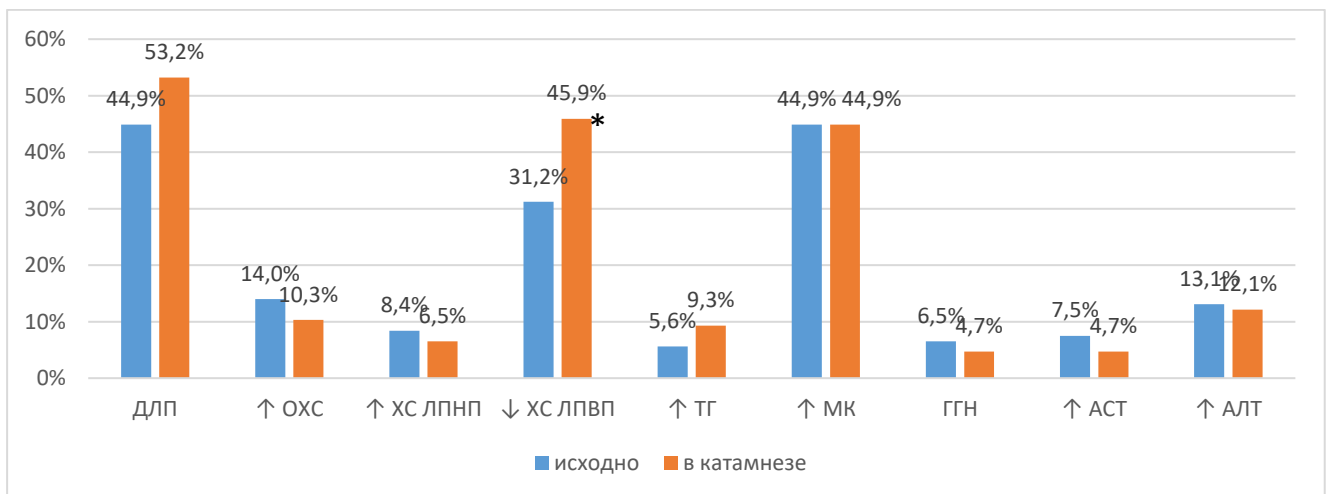


Рисунок 50 – Биохимические изменения при стабилизации SDS ИМТ (n=57)



Примечание к рис. 49-51: \*  $p < 0,05$

Рисунок 51 – Биохимические изменения при повышении SDS ИМТ (n=107).



У детей с ожирением на фоне снижения SDS ИМТ в катамнезе (рисунок 49) статистически значимо снизилась частота выявления повышенного уровня АЛТ ( $p=0,045$ ).

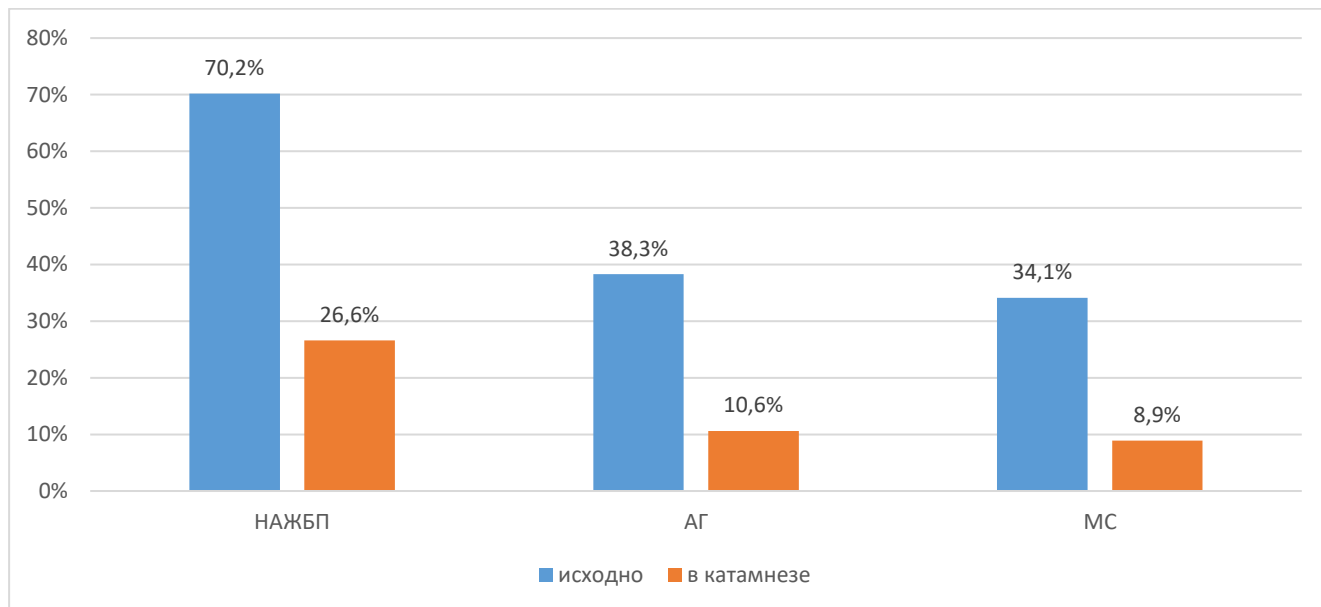
На фоне стабилизации SDS ИМТ в катамнезе (рисунок 50) у наблюдаемых детей статистически значимо снизилась частота гиперхолестеринемии ( $p=0,012$ ) и повышенного уровня АЛТ ( $p=0,044$ ).

В группе детей с повышением SDS ИМТ (рисунок 51) отмечено статистически значимое увеличение частоты выявления низкого уровня ХС ЛПВП ( $p=0,025$ ).

В первой группе детей на фоне снижения SDS ИМТ произошло значимое снижение концентрации инсулина (22,2 [15,6; 31,4] против 16,1 [11,3; 23,4] мкМЕ/мл,  $p=0,0003$ ) и уменьшение индекса HOMA (4,91 [3,44; 6,78] ЕД исходно и 3,46 [2,16; 5,16] ЕД в динамике,  $p=0,0001$ ). В двух других группах уровень инсулина и индекс HOMA в катамнезе не имел значимых изменений. Частота выявления ГИ и ИР статистически значимо понизилась в группе уменьшения SDS ИМТ (с 78,3 до 62% ( $p=0,001$ ) и с 71,7 до 55,4% ( $p=0,004$ ) соответственно) и в группе стабилизации SDS ИМТ (с 86,0 до 59,6% ( $p=0,008$ ) и с 82,4 до 56,1% ( $p=0,003$ ) соответственно). Уровень постнагрузочной гликемии в группе детей со снижением SDS ИМТ снизился (6,9 [6,1; 7,4] против 6,4 [5,6; 7,2] ммоль/л,  $p=0,001$ ), при стабилизации и увеличении SDS ИМТ данный показатель значимо не изменялся. Частота выявления НТГ снизилась у детей со стабилизацией SDS ИМТ с 24,6 до 8,8%,  $p=0,025$ .

Динамика частоты выявления коморбидной патологии зависела от исхода заболевания к моменту окончания периода катамнестического наблюдения. Среди детей со снижением SDS ИМТ одно и более из коморбидных заболеваний исходно диагностировано у 76 (80,8%), в катамнезе – у 29 (30,8%) детей,  $p<0,001$ . В группе стабилизации SDS ИМТ частота НАЖБП/АГ/МС снижалась с 78,9% (45 детей) до 45,6% (26 детей),  $p=0,0004$ . В группе прогрессирующего ожирения коморбидная

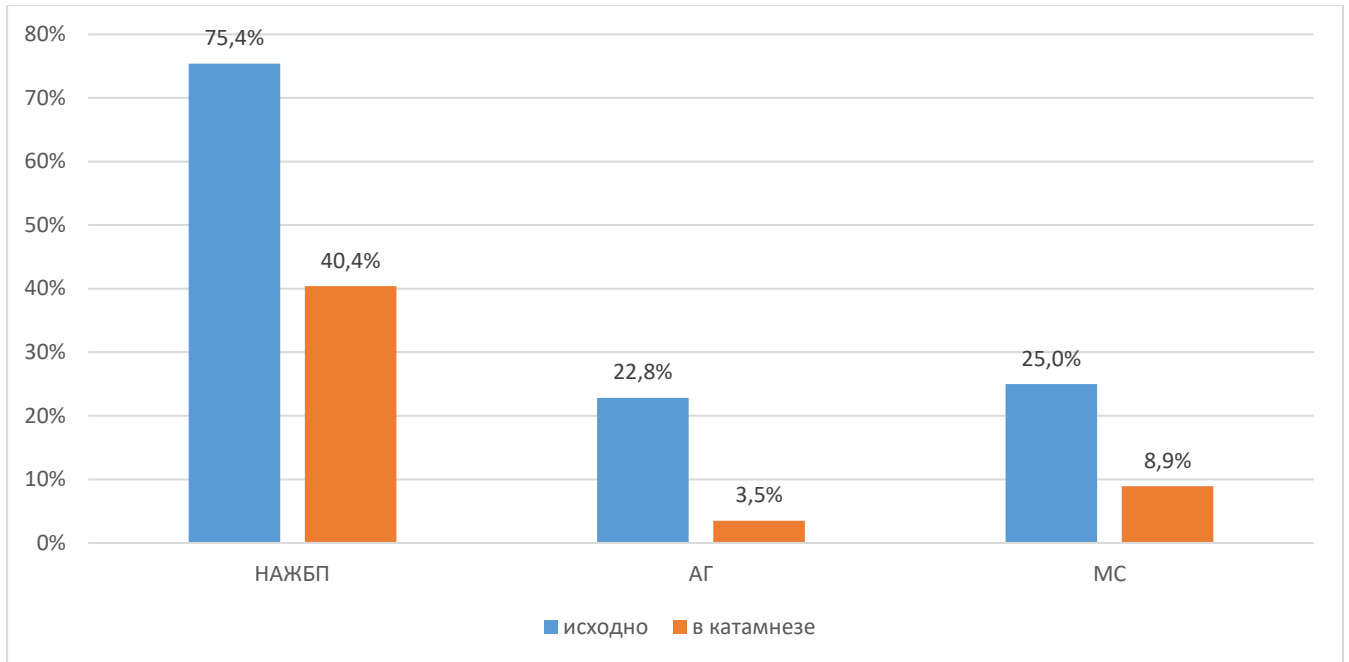
патология исходно выявлена у 75 (70,1%) детей, в катamnезе – у 55 (51,4%),  $p=0,005$ . Структура коморбидной патологии на амбулаторном этапе наблюдения в зависимости от исхода заболевания представлена на рисунках 52-54.



Примечание:  $p<0,05$

Рисунок 52 – Коморбидная патология при снижении SDS ИМТ ( $n=94$ )

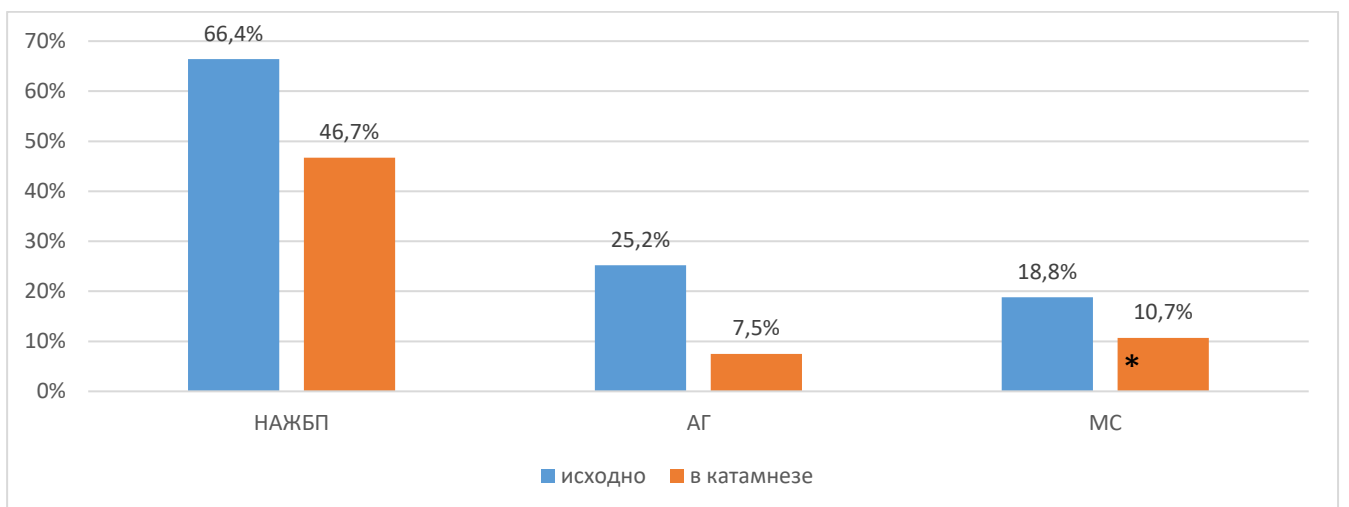
Как видно из рисунка, на фоне снижения SDS ИМТ у детей с ожирением статистически значимо уменьшилась частота выявления НАЖБП, АГ и МС. При этом частота НАСГ в структуре НАЖБП значимо не изменилась и составила 37,9% в начале и 20% - в конце наблюдения ( $p=0,10$ ). Частота АГ 2 степени в структуре АГ осталась стабильной и составила 11,1 и 10,0% в начале и в конце наблюдения соответственно.



Примечание:  $p < 0,05$

Рисунок 53 – Коморбидная патология при стабилизации SDS ИМТ (n=57)

Как показано на рисунке 53, у детей с сохранением стабильных значений SDS ИМТ также отмечено достоверное снижение частоты выявления НАЖБП, АГ и МС. НАСГ в начале наблюдения диагностирован у 13 (30,2%), в конце наблюдения – у 1 ребенка с НАЖБП (4,3%),  $p = 0,016$ . АГ 2 степени в начале и в конце исследования выявлена у 4 детей и 1 ребенка соответственно,  $p > 0,05$ .



Примечание: \*  $p > 0,05$

Рисунок 54 – Коморбидная патология при повышении SDS ИМТ (n=107)

Из рисунка 54 видно, что у детей с увеличением SDS ИМТ в катамнезе, несмотря на прогрессирование ожирения, на фоне диетотерапии статистически значимо снизилась частота выявления НАЖБП и АГ. Снижение частоты МС в этой группе детей не обладало значимостью. НАСГ выявлен у 13 детей с НАЖБП (18,3%) в начале и у 8 (16%) в конце наблюдения,  $p=0,7$ . Частота обнаружения АГ 2 степени среди детей с АГ на фоне прогрессирования ожирения увеличилась с 22,2% до 37,5%, различия частоты недостоверны.

Динамика показателей состава тела у детей в зависимости от исхода заболевания представлена в таблице 68.

Как видно из таблицы, ТМ и ОВО статистически значимо повышались в катамнезе во всех трех группах. Абсолютное количество ЖМ снизилось как на фоне снижения, так и на фоне стабилизации SDS ИМТ; в третьей группе медиана ЖМ в катамнезе выросла. Вместе с тем, процентная доля ЖМ в составе тела и процент превышения ее индивидуальной нормы достоверно снизились в 1 и 2 группах и не изменились в 3 группе. Это свидетельствует о том, что повышение МТ в катамнезе в группе детей с неблагоприятным исходом ожирения произошло преимущественно за счет безжировых компонентов. Увеличение МСМ в катамнезе наблюдалось только в группе детей с прогрессированием ожирения.

Во всех исследуемых группах частота и степень повышения и снижения МСМ и ОВО относительно индивидуальных норм в катамнезе были сопоставимыми с исходными значениями.

Таблица 68 - Динамика показателей состава тела в катамнезе у детей с различным исходом заболевания, Me [Q1; Q3]

Показатель	Снижение SDS ИМТ (n=94)		Стабилизация SDS ИМТ (n=57)		Повышение SDS ИМТ (n=107)	
	Исходно	В катамнезе	Исходно	В катамнезе	Исходно	В катамнезе
ЖМ, кг	39,8 [29,3; 51,1]	31,1 [25,0; 41,9]*	35,8 [30,5; 47,0]	31,6 [26,6; 42,5]*	35,3 [26,8; 45,7]	40,4 [31,7; 53,0]*
-нижняя граница нормы	8,8 [7,0; 10,5]	9,9 [8,0; 11,3]	7,9 [6,8; 10,7]	8,6 [7,1; 10,8]	8,6 [6,3; 10,4]	9,7 [7,9; 10,9]
-верхняя граница нормы	17,5 [13,9; 21,0]	19,7 [15,9; 22,5]	15,8 [13,6; 21,5]	17,2 [14,1; 22,0]	17,2 [12,9; 20,8]	19,3 [15,8; 21,5]
Доля ЖМ, %	44,5 [40,2; 48,8]	38,9 [34,7; 43,5]*	44,1 [36,8; 47,2]	41,1 [35,3; 43,9]*	41,9 [39,1; 47,2]	43,6 [38,6; 49,1]
ЖМ, % превыш. нормы	138 [85; 197]	59 [36; 134]*	118 [90; 153]	87 [57; 123]*	115 [64; 175]	122 [63; 169]
Тощая масса, кг	49,9 [43,0; 56,5]	51,8 [45,0; 58,3]*	49,5 [40,9; 54,3]	49,7 [41,0; 59,9]*	45,5 [38,2; 55,2]	50,8 [45,4; 57,0]*
-нижняя граница нормы	39,0 [35,0; 45,0]	43,0 [39,0; 48,3]	41,7 [36,0; 46,0]	42,5 [37,0; 47,7]	39,0 [34,0; 44,5]	41,4 [37,8; 47,0]
-верхняя граница нормы	48,0 [43,0; 54,0]	52,3 [48,0; 59,0]	51,0 [44,0; 56,5]	53,1 [46,0; 58,0]	47,9 [42,0; 53,5]	51,0 [45,0; 57,0]
МСМ, кг	28,5 [24,2; 33,4]	28,4 [25,0; 34,0]	29,1 [22,4; 31,4]	28,8 [22,4; 33,3]	26,2 [22,0; 32,2]	28,8 [25,6; 33,3]*
-нижняя граница нормы	21,7 [19,0; 25,3]	23,6 [21,1; 26,9]	22,9 [19,7; 25,7]	23,1 [20,4; 26,2]	21,3 [18,5; 24,8]	23,0 [20,3; 26,5]
-верхняя граница нормы	26,6 [23,3; 30,9]	29,2 [25,7; 33,4]	28,0 [24,1; 31,5]	29,0 [25,1; 32,0]	26,6 [22,7; 30,0]	28,2 [24,8; 32,3]
ОВО, кг	36,6 [32,0; 41,3]	37,1 [33,1; 41,5]*	36,9 [30,1; 40,7]	36,8 [30,1; 43,7]	34,0 [29,4; 41,4]	37,4 [33,8; 43,1]*
-нижняя граница нормы	29,0 [25,7; 33,1]	31,6 [28,7; 35,6]	30,5 [26,6; 33,8]	30,9 [27,6; 34,6]	28,7 [25,1; 32,7]	30,5 [27,3; 34,8]
-верхняя граница нормы	35,6 [31,4; 41,0]	38,6 [34,8; 43,5]	37,3 [32,3; 41,6]	39,3 [33,9; 43,9]	36,2 [30,8; 39,4]	37,6 [33,3; 42,5]

Примечание: \*p&lt;0,05 внутри групп

Динамика отдельных компонентов состава тела у детей с различным исходом заболевания представлена в таблице 69.

Таблица 69 - Динамика показателей состава тела в катамнезе у детей с различным исходом заболевания, Me [Q1; Q3]

Динамика показателя	Снижение SDS ИМТ (n=94)	Стабилизация SDS ИМТ (n=57)	Повышение SDS ИМТ (n=107)
Δ ЖМ, кг*	-5,7 [-12,3; -0,3]	-3,1 [-5,7; +0,4]	+3,9 [0; +9,1]
Δ Тощая масса, кг	+1,2 [-1,2; +6,5]	+1,8 [+0,2; +3,8]	+3,2 [+0,4; +8,4]
Δ МСМ, кг**	+0,5 [-1,4; +3,9]	+1,0 [+0,1; +2,3]	+1,8 [+0,3; +4,4]
Δ ОВО, кг **	+0,7 [-1,3; +4,6]	+1,5 [+0,1; +3,0]	+2,3 [+0,4; +5,6]

Примечание: \* $p_{1-3} < 0,017$ ,  $p_{2-3} < 0,017$ ; \*\* $p_{1-3} < 0,017$ .

При изучении динамики отдельных компонентов состава тела в катамнезе у детей в указанных группах выявлены статистически значимые различия изменений количества ЖМ у детей 1 и 2 групп по сравнению с 3 группой, при этом в 1 и 2 группе динамика ЖМ значимо не различалась. Увеличение МСМ было более выраженным в 3 группе детей, динамика тощей массы и ОВО не имела статистически значимых межгрупповых различий.

Таким образом, более чем у половины пациентов отмечен благоприятный исход заболевания в виде снижения или стабилизации показателей ожирения, у остальных ожирение продолжало прогрессировать. Не выявлено зависимости того или иного исхода заболевания от возраста и пола детей, степени ожирения, длительности катамнестического наблюдения.

В динамике у наблюдаемых пациентов отмечена тенденция к нормализации липидного обмена при снижении и стабилизации значения SDS ИМТ. У детей со снижением SDS ИМТ в динамике снизился уровень гликемии, АЛТ и АСТ, инсулина и индекс НОМА, уменьшилась частота ГИ и ИР.

Частота выявления НАЖБП и АГ в катамнезе статистически значимо снизилась во всех группах наблюдения. Частота МС уменьшилась только при

снижении или стабилизации SDS ИМТ. В группе прогрессирования ожирения в катамнезе снизилась частота выявления МС. На фоне стабилизации SDS ИМТ показано снижение частоты НАСГ в структуре НАЖБП.

Изучение показателей состава тела в катамнезе у детей с ИзбМТ и ожирением позволило выявить стабилизацию ЖМ на фоне повышения безжировых компонентов в общей группе пациентов. При сравнительной оценке динамики состава тела у детей с различным исходом заболевания в катамнезе показано, что статистически значимое снижение доли ЖМ и степени ее повышения происходит как на фоне снижения SDS ИМТ, так и на фоне его стабилизации, тогда как повышение SDS ИМТ не сопровождается значимым увеличением ЖМ, а характеризуется повышением тощей массы тела и ее компонентов.

Проведенное нами исследование показало, что оценка течения ожирения по динамике показателя SDS ИМТ является более достоверной, чем использование абсолютных антропометрических показателей МТ и ИМТ.

Динамика основного обмена в катамнезе проанализирована у 100 детей с ИзбМТ и ожирением в возрасте 12 [10; 14] лет, 62% из которых составляли девочки. Снижение SDS ИМТ в динамике имело место у 38 (76%) детей.

Динамика показателей метаболограммы в катамнезе представлена в таблице 70.

Таблица 70 - Динамика показателей основного обмена в катамнезе у детей с ИзбМТ и ожирением, Ме [Q1; Q3]

Показатель	Исходно	В катамнезе
ЭТП, ккал/сут	1527 [1423; 1909]	1649 [1444; 1938]
- нижняя граница нормы	1586 [1402; 1885]	1558 [1358; 1951]
- верхняя граница нормы	1938 [1714; 2330]	1971 [1660; 2385]
СОЖ, г/сут *	69,3 [48,5; 108,2]	112,2 [59,6; 140,7]
- нижняя граница нормы	47,8 [40,2; 56,1]	42,7 [42,5; 56,6]
- верхняя граница нормы	95,9 [82,4; 108,9]	93,6 [84,9; 111,9]
СОУ, г/сут	168,6 [121,2; 215,6]	160,8 [77,9; 214,1]
- нижняя граница нормы	208,3 [175,3; 240,3]	207,5 [191,1; 251,9]
- верхняя граница нормы	321,7 [269,8; 367,6]	320,7 [288,1; 377,8]
СОБ, г/сут *	54,66 [39,8; 72,1]	64,6 [52,9; 77,4]
- нижняя граница нормы	58,9 [52,6; 70,7]	60,5 [51,1; 73,2]
- верхняя граница нормы	78,8 [67,1; 97,9]	83,8 [70,2; 101,4]

Примечание: \* различия статистически значимы,  $p < 0,05$ .

В процессе наблюдения у пациентов исследуемой группы статистически значимо повысилась СОЖ ( $p=0,0027$ ) и СОБ ( $p=0,03$ ). Остальные показатели, а также медиана их индивидуальной нормы, не имели значимых отличий от исходных значений.

Динамика выявления отклонений показателей метаболограммы от нормы в катамнезе суммирована на рисунке 55.



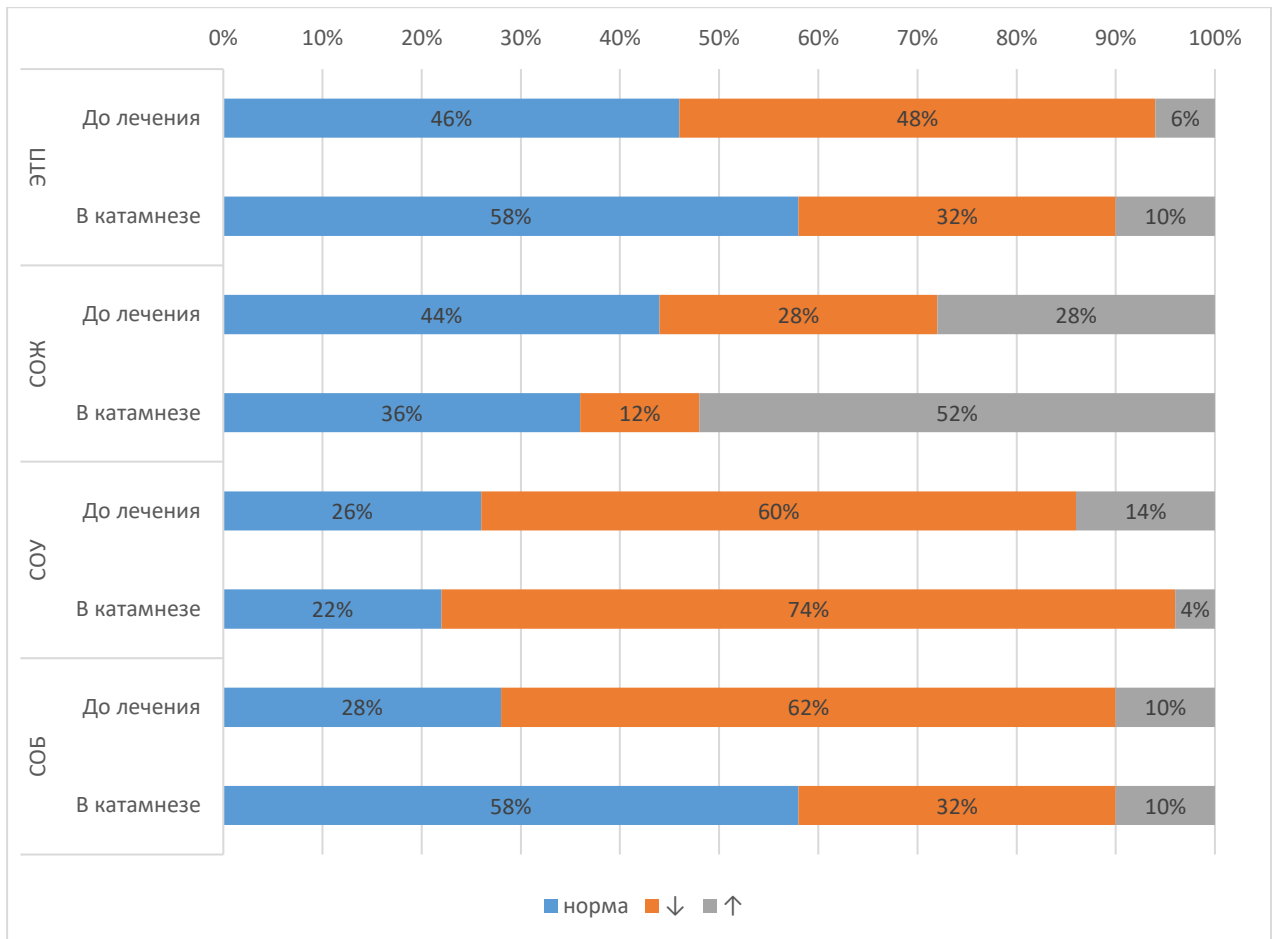


Рисунок 55 - Отклонения от нормы показателей основного обмена у детей с ИзбМТ и ожирением в катамнезе

При сравнении частоты повышения и снижения показателей основного обмена относительно индивидуальной нормы выявлено увеличение частоты выявления высокой СОЖ и уменьшение частоты низкой СОБ в катамнезе. Динамика всех вариантов отклонения от нормы не обладала статистической значимостью. В катамнезе значимо повышалась степень превышения индивидуальной нормы по показателю СОЖ: исходно данный показатель был повышен на 27,4 [18,0; 39,0]%, в катамнезе – на 33,5 [19,0; 53,8]%,  $p=0,028$ .

Проведен анализ динамики отдельных показателей основного обмена в катамнезе у пациентов с различным исходом заболевания.

Из 46 детей, исходно имевших нормальный уровень ЭТП, у 32 пациентов данный показатель остался в пределах нормы на момент обследования в катамнезе; у большинства этих пациентов (20 из 32) отмечалось снижение SDS ИМТ. У 10

детей с исходно нормальными ЭТП и различным исходом ожирения в катамнезе показатель снизился, у 4 – повысился (оба ребенка со снижением SDS ИМТ). Из 48 пациентов с исходно пониженным значением ЭТП снижение сохранилось в катамнезе у 20 детей (в том числе у 4 с повышением SDS ИМТ), показатель пришел в норму у 26 детей (все, за исключением 2, с благоприятным исходом заболевания), снижение ЭТП сменилось повышением у 2 детей со нарастанием МТ в катамнезе. Повышение уровня ЭТП относительно индивидуальной нормы исходно выявлено у 6 пациентов, у 4 из них повышение ЭТП сохранилось, у 2 показатель нормализовался, все 6 детей в катамнезе имели снижение SDS ИМТ.

Из 44 детей, имевших исходно нормальный уровень СОЖ, к окончанию периода наблюдения данный показатель оставался в пределах нормы у 22 пациентов, 6 из которых имели дальнейшее повышение МТ, остальные – снижение или стабилизацию весовых показателей. У 20 пациентов СОЖ в динамике повысилась (у 18 из них на фоне снижения SDS ИМТ), у 2 – снизилась. Из 28 детей с исходно сниженным показателем СОЖ у 10 снижение сохранилось (в том числе у 4 с дальнейшим повышением МТ), у 10 пациентов с благоприятным исходом ожирения показатель пришел в норму, у остальных 8 детей снижение СОЖ сменилось его повышением (все пациенты имели снижение или стабилизацию SDS ИМТ). Из 28 детей с исходно повышенной СОЖ у 24 (16 детей со снижением МТ) повышение сохранилось, у 4 детей со снижением МТ показатель нормализовался. У 20 из 24 детей с сохранением повышенного показателя СОЖ степень его повышения возросла.

Нормальную СОУ в начале наблюдения имели 26 детей; у 6 из них нормальное значение сохранилось, у остальных 20 показатель снизился ниже возрастной нормы (2 из 20 детей с повышением МТ в катамнезе, остальные – с благоприятным исходом болезни). Снижение СОУ исходно выявлялось у 60 пациентов, у 48 из них снижение сохранилось (14 из них имели повышение SDS ИМТ в динамике), у 10 значение СОУ нормализовалось (повышение МТ в катамнезе было у 2 из них), у 2 детей со снижением МТ в катамнезе снижение СОУ

сменилось его повышением. Исходное повышение СОУ отмечалось у 14 детей; у 2 из них (с повышением МТ в анамнезе) повышение сохранилось в динамике, у 6 детей показатель нормализовался, у 6 – повышение сменилось снижением (все 12 пациентов имели благоприятный исход наблюдения).

Нормальное значение СОБ при первичном исследовании основного обмена выявлялось у 28 детей с ожирением; у 18 из них, в том числе у 8 пациентов с дальнейшим прогрессированием заболевания, нормальное значение показателя сохранилось, у 8 детей (все со снижением МТ) значение СОБ снизилось ниже индивидуальной нормы, у 2 детей с благоприятным исходом ожирения – повысилось. Снижение СОБ исходно было выявлено у 62 ребенка; у 24 из них (6 детей с повышением МТ в анамнезе) снижение сохранилось, у 30 (4 ребенка с прогрессированием ожирения) – показатель нормализовался, у 8, в том числе у 2 с неблагоприятным исходом, снижение СОБ сменилось его повышением. У всех 10 детей, имевших исходно повышенное значение СОБ, в анамнезе на фоне снижения МТ показатель пришел в норму.

Таким образом, в анамнезе у наблюдаемых пациентов с ожирением повысилась медиана СОЖ и СОБ, а также обнаружено увеличение частоты повышения СОЖ и уменьшение частоты снижения СОЖ и СОБ; остальные изменения не имели статистической значимости. Кроме того, достоверно повышалась степень превышения индивидуальной нормы по показателю СОЖ. У большинства детей при исследовании основного обмена в динамике сохранялась исходная направленность окисления энергоемких нутриентов с наиболее частым выявлением низкой СОУ и высокой СОЖ. Изменение вектора окисления энергоемких нутриентов в сторону повышения СОЖ и понижения СОУ выявлено лишь у 8 (8%) пациентов в исследуемой выборке. Не обнаружено зависимости динамики показателей основного обмена от динамики SDS ИМТ у наблюдаемых детей.

## ГЛАВА 6. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ОЖИРЕНИИ У ДЕТЕЙ

На основании результатов проведенного исследования нами разработан алгоритм диагностики и лечения ИзбМТ и ожирения у детей (рисунок 56).

Клиническое обследование пациента с ИзбМТ и ожирением или ребенка из группы риска по развитию ожирения должно начинаться с антропометрического исследования. К базовым антропометрическим параметрам относят рост (в см), массу тела (в кг) и окружность талии (в см). Каждому пациенту необходимо рассчитывать ИМТ и оценивать его соответствие референсным значениям с помощью определения SDS ИМТ. Наиболее удобно рассчитывать ИМТ и SDS ИМТ при помощи программы для персональных компьютеров AnthroPlus, (<http://www.who.int/growthref/tools/en/>), разработанной специалистами ВОЗ.

Согласно алгоритму, на основании значения SDS ИМТ выделяют три группы пациентов:

- SDS ИМТ = 1,00-1,99 – ИзбМТ;
- SDS ИМТ = 2,00-3,99 – ожирение I-III степени;
- SDS ИМТ  $\geq$  4,00 – морбидное ожирение.

Далее всем пациентам проводится стандартное физикальное обследование, трехкратное офисное измерение АД, определение отдельных показателей сыворотки крови (ХС ЛПВП, ТГ, глюкоза), оценка состава тела с определением жировых и безжировых компонентов и ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Если показатели АД, биохимического анализа крови и УЗИ органов брюшной полости не имеют отклонений от нормы, тактика врача зависит от значения SDS ИМТ. При ИзбМТ пациенту показано снижение МТ в амбулаторных условиях с минимальным объемом вмешательства.



Примечание: ИМТ – индекс массы тела, АД – артериальное давление, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, УЗИ ОБП – ультразвуковое исследование органов брюшной полости, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, МК – мочевая кислота, СГТТ – стандартный глюкозотолерантный тест, КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, АГ – артериальная гипертензия, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспарагинаминотрансфераза, НАСГ – неалкогольный стеатогепатит.

Рисунок 56 - Алгоритм диагностики и лечения коморбидной патологии при ожирении у детей

## ***План наблюдения детей с избыточной массой тела без коморбидной патологии в амбулаторных условиях***

1. Нормокалорийная диета
2. Физическая активность умеренной и высокой интенсивности не менее 1 часа в сутки (рекомендации ВОЗ для здоровых детей [436]).
3. Ограничение просмотра телевизора, занятий за компьютером и использования гаджетов до 2 часов в сутки.
4. Исключение сладких напитков и фастфуда
5. Наблюдение психолога и/или психотерапевта для профилактики и раннего выявления расстройств пищевого поведения.
6. Контрольное обследование педиатром 1 раз в 6 месяцев для определения динамики антропометрических показателей и назначения дополнительного обследования по показаниям.

Цель терапии у детей с ИзбМТ при отсутствии коморбидной патологии – достижение нормальных значений SDS ИМТ (<1,00).

При выявлении АГ пациентам рекомендуется проведение суточного мониторирования АД. При выявлении ультразвуковых признаков НАЖБП необходимо определение уровня АЛТ и АСТ для исключения НАСГ.

Если у ребенка с ИзбМТ выявлена АГ или НАЖБП, требуется более активное ведение такого пациента, соответствующее терапевтической тактике для ожирения I-III степени. В редких случаях выявления МС или НАСГ у детей с ИзбМТ показана максимально активная терапевтическая тактика, разработанная для детей с морбидным ожирением.

Значение SDS ИМТ от 2 до 3,99 у детей и подростков соответствует ожирению I степени (от 2,00 до 2,5), II степени (от 2,5 до 2,99) и III степени (от 3,0 до 3,99). При наличии ожирения I-III степени в дополнение к приведенной выше минимальной программе обследования необходимо определение дополнительного объема биохимических показателей, включая ОХС, ХС ЛПНП и МК, а при наличии ультразвуковых признаков стеатоза печени – АЛТ и АСТ. Также показано проведение стандартного глюкозотолерантного теста. При

наличии диагностических возможностей рекомендовано проведение непрямой респираторной калориметрии с целью изучения основного обмена. Результаты данного исследования позволяют разработать индивидуальный рацион питания на основе индивидуального уровня энерготрат покоя и скорости окисления макронутриентов (белков, жиров, углеводов). При отсутствии НАСГ и МС у детей с ожирением I-III степени рекомендуется двухэтапное лечение с началом терапии в условиях стационара.

***План наблюдения детей с ожирением I-III степени/АГ/НАЖБП***

**I. Начальный курс стационарного лечения:**

1. Низкокалорийная диета с ограничением углеводов, обогащенная пищевыми волокнами
2. Лечебная физкультура с учетом толерантности к физической нагрузке.
3. Медикаментозная коррекция осложнений по показаниям
4. Консультация специалистов по показаниям (гастроэнтеролог, кардиолог, эндокринолог и др.)

**II. Лечение в амбулаторных условиях:**

1. Нормокалорийная индивидуальная диета
2. Дозированная физическая активность с учетом толерантности
3. Наблюдение психолога и/или психотерапевта для ранней диагностики и лечения расстройств пищевого поведения.
4. Школа для пациентов с ожирением
5. Контрольное обследование педиатром 1 раз в 3 месяца для оценки динамики антропометрических показателей, дополнительного обследования по показаниям.

Цель терапии ожирения I-III степени в долгосрочной перспективе заключается в снижении или стабилизации SDS ИМТ. Отсутствие дальнейшего повышения SDS ИМТ сопровождается благоприятными изменениями состава тела, показателей липидного и углеводного обмена, тенденцией к купированию коморбидной патологии.

Дети и подростки с морбидным ожирением (SDS ИМТ  $\geq 4,00$ ) требуют максимального объема обследования для выявления коморбидной и сопутствующей патологии и активной терапевтической тактики с использованием всех доступных методов лечения. Помимо приведенной выше программы обследования, детям с морбидным ожирением показано определение уровня гормонов щитовидной железы для оценки тиреоидного статуса и половых гормонов для раннего выявления возможных нарушений репродуктивной системы. Для более детальной визуализации органов брюшной полости, оценки степени стеатоза печени и поджелудочной железы рекомендуется проведение КТ или МРТ органов брюшной полости.

Программа лечения предусматривает чередование курсов стационарного и амбулаторного лечения.

### ***План наблюдения детей с морбидным ожирением/НАСГ/МС***

- I. Повторные курсы стационарного лечения:
  1. Низкокалорийная диета с ограничением углеводов и жиров, обогащенная пищевыми волокнами и витамином D
  2. Лечебная физкультура в индивидуальном режиме с учетом толерантности, под наблюдением врача
  3. Медикаментозная терапия осложнений по показаниям
  4. Консультация специалистов по показаниям (гастроэнтеролог, кардиолог, эндокринолог, невролог, офтальмолог, ортопед, гинеколог/андролог и др.)
- II. Лечение в амбулаторных условиях:
  1. Нормокалорийная индивидуальная диета
  2. Дозированная физическая активность с учетом толерантности
  3. Наблюдение психолога и/или психотерапевта для диагностики и лечения расстройств пищевого поведения
  4. Школа для пациентов с ожирением



5. Ежемесячный контроль педиатра для оценки динамики антропометрических показателей, углеводного и липидного обмена, коморбидного фона, коррекции рациона и медикаментозной терапии.

Цель терапии у детей и подростков с морбидным ожирением – достижение показателя SDS ИМТ  $<4,00$ . При длительной неэффективности проводимых лечебных мероприятий у подростков 16-17 лет с морбидным ожирением и прогрессированием коморбидной патологии может быть целесообразным рассмотрение вопроса о возможности хирургического лечения ожирения.

Длительное лечение ожирения у детей является затруднительным в связи со снижением мотивации у пациентов на фоне постоянных пищевых ограничений. Использование данного алгоритма позволит оптимизировать диагностику и лечение ИзбМТ и ожирения, обеспечить своевременную диагностику коморбидной патологии и избежать избыточного обследования и чрезмерно длительных рестриктивных диет. Чередование стационарного и амбулаторного этапов лечения с кратковременным использованием рестриктивных рационов питания способствует повышению приверженности пациентов к лечению и, следовательно, повышает эффективность терапии ожирения.

## ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время высокая частота ИзбМТ и ожирения у детей и подростков оказывает значительное негативное влияние на состояние здоровья населения в целом. Это связано с феноменом трекинга детского ожирения, который заключается в сохранении избытка ЖМ по мере увеличения возраста [208]. Ожирение служит метаболическим фундаментом большинства хронических неинфекционных заболеваний в трудоспособном возрасте, включая СД 2 типа, ССЗ и некоторые виды злокачественных новообразований, что повышает частоту преждевременной смертности. Около 50% подростков с ожирением имеют по меньшей мере один, и 10% - три и более факторов риска ССЗ, включая ДЛП, АГ и ИР [173]. Стартовым моментом развития хронических неинфекционных заболеваний может считаться формирование коморбидной патологии при ожирении у детей. НАЖБП, АГ и МС у детей и подростков с ожирением в дальнейшем реализуются в виде хронической патологии взрослых.

Методы лечения ожирения у пациентов, не достигших 18-летнего возраста, недостаточно эффективны и их выбор весьма ограничен. Профилактика детского ожирения, своевременная его диагностика и коррекция метаболических нарушений на ранних стадиях являются неотложными мерами по сохранению здоровья детей.

НАЖБП оказывает выраженное негативное влияние на состояние здоровья детей и подростков, и ее распространенность увеличивается в последние десятилетия. Это происходит параллельно росту распространенности ожирения и МС в этой возрастной группе, при непосредственном влиянии «нездорового» образа жизни. НАЖБП и НАСГ в популяции детей и подростков часто остаются недиагностированными и при отсутствии лечения могут прогрессировать с развитием цирроза печени, приводя к необходимости трансплантации в возрасте до 40 лет. В настоящее время ряд авторов рассматривают НАСГ как предиктор трансплантации печени в этой возрастной группе [155].

Проведенное нами исследование коморбидной патологии при ожирении у детей показало, что НАЖБП диагностируется у 58,1% детей с ожирением, из них НАСГ – у 24,7%. Частота выявления НАЖБП возрастает от 5,8% при ИзбМТ до 80,0% при морбидном ожирении. Доля НАСГ в структуре НАЖБП увеличивается, начиная со II степени ожирения. У детей с сочетанием НАЖБП и МС показана максимальная частота развития НАСГ (34,0%).

Развитие НАЖБП тесно связано с наличием ожирения: ее частота у подростков с ожирением составляет как минимум 38% по данным аутопсии и до 80% по данным эпидемиологических исследований [116, 254]. Наиболее частые клинические симптомы у этой группы детей – гепатомегалия и небольшое повышение уровня АЛТ в сыворотке крови [176]. Накопление жира в печени является отражением не столько общего ожирения, сколько увеличения количества висцерального жира. У детей и подростков с ожирением увеличение ОТ как маркера висцерального ожирения тесно ассоциировано с выявлением стеатоза печени по данным УЗИ [264], что согласуется с нашими результатами. Наличие НАЖБП коррелирует с ИР и всеми компонентами МС [272]. В исследовании подростков с гистологически подтвержденной НАЖБП 80% из них соответствовали критериям ИР [100].

Более чем у половины подростков с НАЖБП выявляется атерогенный паттерн комбинированной ДЛП [272]. НАЖБП у пациентов в возрасте до 18 лет ассоциирована с наличием атеросклероза по данным аутопсий и выявлению соответствующих ультразвуковых сосудистых маркеров [337].

В исследовании А.А. Гусевой (2015) показано, что у детей по мере возрастания МТ увеличивается удельный вес НАЖБП, что подтверждено нашими данными. Выраженность признаков НАЖБП находится в прямой корреляционной зависимости от ИМТ, ОТ, ИР (индекс НОМА), уровня ТГ, и в обратной зависимости от уровня ХС ЛПВП [19].

Средний возраст детей на момент установления диагноза НАЖБП составляет 11-13 лет [116]. В большинстве случаев НАЖБП остается нераспознанной вплоть

до развития выраженного поражения печени в комплексе с коморбидной патологией (ИР, СД 2 типа и др.). У взрослых простой стеатоз печени имеет достаточно благоприятное течение с минимальным риском цирроза и печеночной недостаточности, тогда как у детей наблюдается более агрессивное течение НАЖБП с более высокой частотой развития НАСГ и фиброза печени уже у подростков и молодых взрослых [222, 292].

Дети и подростки с НАСГ нуждаются в особенно тщательном мониторинге функции печени, этой группе детей показано проведение биопсии печени и активные терапевтические вмешательства, направленные на редукцию МТ.

У взрослых распространенность НАЖБП, в 2 раза выше среди мужчин. Причины этих различий не до конца изучены и могут быть связаны с различиями в распределении ЖМ, липидном профиле, с протективным действием эстрогенов и другими гормональными аспектами [336]. При этом риск прогрессирования НАЖБП до стадии НАСГ одинаков у пациентов обоего пола, хотя в отдельных исследованиях показана большая вероятность развития перипортального фиброза у мужчин по сравнению с женщинами [329]. Частота развития НАЖБП у мальчиков с ожирением выше, чем у девочек, как и во взрослой популяции, и это различие увеличивается с возрастом [336].

В систематических обзорах и мета-анализах выявлена ассоциация между НАЖБП и риском возникновения кардиоваскулярных событий (инфаркт миокарда, стенокардия, ишемические атаки), цереброваскулярных изменений (геморрагические инсульты) и заболеваний периферических сосудов [243]. Также обнаружена связь субклинических структурно-функциональных изменений ССС с НАЖБП у взрослых и детей [120], которые более выражены при НАСГ по сравнению с простым стеатозом печени [273].

Известна связь НАЖБП у детей с различными компонентами МС: абдоминальным ожирением, ДЛП, ИР. НАЖБП можно рассматривать как печеночную манифестацию МС, хотя этот вопрос продолжает обсуждаться [103, 134]. Считается, что НАЖБП и МС имеют общие патогенетические механизмы,

связанные с метаболическими изменениями, которые происходят в результате накопления избыточного количества висцеральной ЖМ, высокая функциональная активность которой приводит к нарушению эндокринной регуляции, процессов контроля потребления пищи, развитию инсулинорезистентности и хронического воспалительного процесса [4, 6, 9, 76, 141]. У взрослых НАЖБП является сильным независимым предиктором ССЗ, рассматривается возможность включения ее в перечень критериев МС [115, 283]. В связи с доказанной тесной взаимосвязью НАЖБП с комплексом факторов кардиоваскулярного риска в детском и подростковом возрасте [236, 336] целесообразно рассматривать ее как компонент МС в данной возрастной группе.

Повышение АД является частым поводом обращения к врачу детей и подростков с ожирением. Артериальная гипертензия – один из наиболее распространенных компонентов МС, особенно в подростковом возрасте. Ее патогенез также связан с ИР и нарушением обмена углеводов и жиров. При гипергликемии в эндотелии сосудов активируется фермент протеинкиназа-С, увеличивающий проницаемость сосудов и процессы перекисного окисления липидов, угнетается синтез эндотелием оксида азота, обладающего антиагрегантным и сосудорасширяющим действием, что приводит в конечном итоге к развитию АГ [12].

В результате увеличения поглощения глюкозы в инсулин-чувствительных клетках вентромедиальных ядер гипоталамуса повышается центральная активность симпатического отдела вегетативной нервной системы. Это способствует поддержанию как вазоконстрикции, так и гипергликемии за счет снижения капиллярной сети и количества медленно-сокращающихся волокон в скелетной мускулатуре, которая является основным потребителем глюкозы. Кроме того, гиперсимпатикотония стимулирует процессы липолиза в жировой ткани, тем самым способствуя прогрессированию ИР [48].

Патогенез АГ у подростков с ожирением не изучен в достаточной степени, продолжают выявляться новые генетические и эпигенетические факторы ее формирования [34, 221].

Артериальная гипертензия в нашем исследовании выявлена у 36,1% детей с ожирением, и частота ее диагностики возрастала от 2,9% в группе ИзбМТ до 58,8% в группе морбидного ожирения. Частота АГ 2 степени увеличивалась, начиная с III степени ожирения, достигая 23,4% при морбидном ожирении. У мальчиков и в подростковом возрасте данная патология встречалась чаще.

В исследовании Wojcik M. (2015) показано, что у подростков с морбидным ожирением частота выявления АГ на основании офисного измерения АД составляет 36,2%, на основании суточного мониторинга АД – 33,8%; эти значения сопоставимы с данными, полученными в нашем исследовании. Выявлена корреляция АД с уровнем инсулина, как базальным, так и после нагрузки глюкозой, индексом НОМА и уровнем МК [360].

По данным Н.Н. Миняйловой (2012), обследовавшей 3538 школьников г. Кемерово, повышение САД >95 перцентиля регистрировалось у 34,1% детей с ИзбМТ и ожирением, причем у мальчиков в 3 раза чаще. АГ ассоциировалась с висцеральной локализацией жира, при наличии которой степень АГ не зависела от тяжести ожирения. При висцеральном ожирении, в отличие от ожирения с равномерным распределением ЖМ, выявлены более высокие показатели САД, ДАД, уровня пульсового давления, более высокая частота нарушений суточного ритма и повышенной вариабельности АД, что относится к предикторам ранних сердечно-сосудистых осложнений [49]. В исследовании Н.Б. Матюшевой (2016) АГ выявлена у 29% подростков с ожирением [47].

В работе Куличенко М.П. (2015) показано, что подростки со стабильной АГ, в отличие от детей с нормальным АД и с лабильной АГ, имели более низкие показатели антиатерогенного ХС ЛПВП и более высокие уровни проатерогенных ТГ и ХС ЛПОНП. Уровень инсулина и индекс НОМА достоверно не зависели от

наличия лабильной или стабильной АГ. Уровень МК у детей с ожирением нарастал параллельно прогрессированию АГ [37].

Формирование МС при ожирении связано с множеством факторов, включая образ жизни, перинатальное программирование, генетические и эпигенетические механизмы, однако взаимное влияние данных факторов и условия их реализации продолжают изучаться. Полный МС в соответствии с критериями IDF (2007), по нашим данным, диагностирован у 124 детей с ожирением (27,3% из группы пациентов в возрасте  $\geq 10$  лет) и у 3 детей с ИзбМТ (2,9%). Частота МС у детей с ожирением прогрессивно возрастает от 11,9% при I степени до 48,2% при морбидном ожирении.

Анализ ряда кросс-секционных исследований, выполненных в рамках исследования NHANES (1988-1994) показал, что МС встречается у 28,7% подростков с ожирением по сравнению с 0,1% у подростков с ИМТ <85 перцентиля, что согласуется с результатами нашего исследования. По мере увеличения возраста и степени ожирения частота МС увеличивалась, составляя 38,7% при умеренном ожирении (средний ИМТ 33,4 кг/м<sup>2</sup>) и 49,7% при тяжелом ожирении у подростков (средний ИМТ 40,6 кг/м<sup>2</sup>) [144, 256]. Наличие МС в возрасте 12 лет оказалось независимым предиктором наличия сердечно-сосудистого заболевания у взрослого 25 лет спустя. По данным других исследований, максимальная частота МС при морбидном ожирении у подростков может превышать 60% [187]. Высокая вариабельность частоты МС по данным различных исследований связана с отсутствием единого определения и критериев диагностики данного состояния в мировой клинической практике.

Несмотря на то, что в настоящее время для диагностики МС используются критерии IDF, включающие абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемию, снижение ХС ЛПВП, ГГН и АГ, перечень предлагаемых дополнительных компонентов МС продолжает расширяться. к ним относятся НАЖБП, стеатоз поджелудочной железы, гиперурикемия, повышение ХС ЛПНП и ХС не-ЛПВП, гиперхолестеринемия и др. [103, 134]. Гиперинсулинемия и ИР, которые также

рассматриваются рядом авторов как критерии МС, на наш взгляд, не могут быть использованы для диагностики данного симптомокомплекса в связи с наличием физиологической ИР у подростков [366].

Физиологические процессы, происходящие в пубертатном периоде (увеличение МТ, повышение секреции гонадотропных и соматотропного гормонов, инсулиноподобных факторов роста, андрогенов и кортизола) вызывают появление ИР. ГИ является обязательной для любого периода интенсивного роста, т.к. в пубертате инсулин служит основным анаболическим гормоном и необходим для обеспечения ростовых процессов. Динамика секреции инсулина и чувствительность тканей к нему на протяжении пубертатного периода происходит несинхронно: секреция инсулина возрастает на ранних сроках пубертата, а чувствительность к инсулину основных инсулинзависимых тканей – на более поздних [26].

Взаимосвязь утвержденных и предлагаемых критериев МС у детей показана в исследовании Ortega-Cortes R.и соавт. (2016). Величина индекса НОМА повышается на 2,4 единицы при наличии стеатоза печени, на 0,6 при увеличении концентрации МК на 1 мг/дл и на 0,009 при повышении уровня ТГ на 1 мг/дл. У подростков каждый дополнительный сантиметр ОТ сопровождается повышением САД на 0,6 мм рт.ст., увеличение концентрации МК на 1 мг/дл сопровождается повышением САД на 2,9 мм рт.ст. [270].

Нами показано, что наиболее часто (68,7%) у детей с ожирением выявляется комплекс из трех основных коморбидных заболеваний, диагностируемый как одновременно (чаще при морбидном ожирении), так и в различных сочетаниях или изолированно. Данный коморбидный комплекс включает в себя МС, диагностированный согласно критериям IDF, АГ и НАЖБП. Единый патогенетический механизм развития этих осложнений, связанный с накоплением висцеральной жировой ткани и развитием ИР, позволяет считать их единым метаболическим нарушением. В связи с этим мы считаем целесообразным включение НАЖБП в понятие МС. В отличие от других заболеваний,



сопутствующих ожирению, частота МС/АГ/НАЖБП достоверно растет по мере увеличения степени ожирения и возраста пациентов. Данные осложнения чаще встречаются у мальчиков-подростков, что соответствует имеющимся литературным данным.

Информирование врачей о необходимости диагностики МС у детей с ожирением и более активных лечебных мероприятий в данной группе детей позволит снизить риск прогрессирования метаболических нарушений у подростков и, таким образом, будет способствовать улучшению показателей здоровья взрослых.

Необходимо подчеркнуть, что, по нашим данным, среди детей с ИзбМТ 11,8% детей имеют одно из трех основных коморбидных ожирению заболеваний, что указывает на необходимость мониторинга кардиометаболических показателей в данной группе детей и не позволяет считать их здоровыми.

Особого внимания требуют также дети дошкольного возраста с ожирением. Несмотря на небольшую длительность заболевания, каждый третий дошкольник с ожирением имеет какую-либо коморбидную патологию из вышеперечисленных.

Один из подходов к решению проблемы ожирения у детей – выявление факторов риска избыточного увеличения МТ, устранение которых позволило бы снизить частоту заболевания и отдалить появление обменных нарушений. В последнее десятилетие изучается влияние грудного вскармливания на динамику массо-ростовых показателей у детей и подростков в различных популяциях. В нашей работе доказана ассоциация увеличения продолжительности грудного вскармливания с более низкими значениями SDS ИМТ у детей с ожирением. В группе пациентов, получавших материнское молоко менее 3 месяцев, SDS ИМТ оказался достоверно выше, чем у детей, находившихся на грудном вскармливании в течение 7-12 мес. Также длительное грудное вскармливание ассоциировано с нормальной толерантностью к глюкозе, что может быть свидетельством протективного влияния материнского молока на углеводный обмен. Примечательно, что пролонгирование грудного вскармливания на срок более 18

мес., по нашим данным, не сопровождается благоприятным действием на показатели нутритивного статуса в дальнейшем.

Отрицательная корреляционная связь постнагрузочной гликемии с длительностью грудного вскармливания в анамнезе, выявленная нами у детей младшей возрастной группы, может служить подтверждением протективной роли грудного вскармливания в отношении ожирения и сопутствующих ему нарушений углеводного обмена.

Несмотря на то, что ряд исследований не подтверждает превентивной роли грудного вскармливания в отношении ожирения, большинство современных работ показывают, что кормление молоком матери до 6-месячного возраста необходимо рекомендовать, в том числе, с целью профилактики избыточной массы тела у детей, подростков и молодых взрослых [267]. ИзбМТ и ожирение являются неблагоприятными отдаленными результатами высокой скорости роста в первые месяцы жизни. Искусственное вскармливание сопровождается быстрыми темпами увеличения антропометрических показателей на первом году жизни, тогда как умеренный темп роста большинства детей на грудном вскармливании снижает вероятность развития ожирения в дальнейшем [18]. Биологические механизмы протективного эффекта материнского молока связаны с его уникальным составом, метаболическими и физиологическими свойствами. Чрезмерное потребление белка детьми на искусственном вскармливании обуславливает ускорение роста и менее благоприятный метаболический фон в будущем [280].

Результаты систематического обзора и мета-анализа показали, что риск развития ИзбМТ или ожирения в возрасте от 2 до 14 лет у детей, получавших грудное молоко на первом году жизни, на 15% ниже по сравнению с детьми, с рождения находившимися на искусственном вскармливании [357]. Исключительно грудное вскармливание на протяжении первых 6 мес. жизни ассоциировано со снижением риска ожирения в дальнейшем на 30-50% (сила рекомендаций В) [188].

Отсутствие взаимосвязи наследственной отягощенности со степенью ожирения, показанное в нашем исследовании, подтверждает теорию о

преобладающей роли средовых факторов, в первую очередь, стереотипов поведения в семье, на формирование ожирения у детей [74].

Этиология ожирения у детей и подростков частично объясняется наличием множества известных и неизвестных генетических вариантов предрасположенности к избыточному увеличению веса, реализующихся в условиях «обезогенного», т.е. способствующего развитию ожирения образа жизни современных детей, включающего гиподинамию и избыточное потребление пищи высокой энергетической плотности. Развитие ожирения происходит в результате сложного и не до конца изученного взаимодействия генетических и средовых факторов. Феномен семейной предрасположенности к ожирению включает как генетическую характеристику ребенка и его близких родственников, так и стереотипы пищевого поведения и особенности семейного окружения [262].

Исследования показали высокую вариабельность восприимчивости к развитию ожирения в популяции [164]. При оценке вероятности наследования ожирения определена доля фенотипов ожирения, связанных с генетическими факторами. К настоящему времени известно 97 генетических локусов, ассоциированных с ИМТ, которые имеют относительное влияние на формирование ожирения, и 188 локусов, ассоциированных с фенотипами, включающими ожирение [303]. Однако роль отдельных локусов достаточно мала и не может объяснять распространенность ожирения или его степень.

Полученные нами данные подтверждают роль абдоминального ожирения в формировании комплекса кардиометаболических нарушений. Абдоминальное ожирение у обследованных нами пациентов ассоциируется с нарушением обмена липидов, углеводов, пуринов, НАЖБП и АГ – то есть с компонентами МС, как утвержденными официально, так и находящимися в стадии обсуждения. Частота выявления абдоминального ожирения возрастает по мере увеличения степени заболевания, достоверно выше у подростков (92,6%), по сравнению с детьми младших возрастных групп. Максимальное количество корреляционных связей для показателя ОТ выявлено в группе морбидного ожирения: данный параметр

положительно коррелировал с САД и ДАД ( $R=0,66$  и  $0,64$  соответственно), уровнем ТГ и МК в сыворотке ( $R=0,53$  в обоих случаях), инсулина ( $R=0,58$ ), отрицательно – с уровнем ХС ЛПВП ( $R=-0,57$ ).

Избыточное увеличение МТ при наличии предрасполагающих факторов происходит диспропорционально, с увеличением количества висцерального жира. Считается, что этот процесс отражает неспособность достаточного увеличения размера жирового депо в подкожной жировой клетчатке, что приводит к эктопическому отложению жира, в первую очередь интраабдоминально (в сальнике, брыжейке и ретроперитонеальной области), а также в печени, сердце и скелетной мускулатуре [146]. Показатель ОТ тесно коррелирует с результатами двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, что позволяет считать его эффективным критерием диагностики абдоминального ожирения у подростков и молодых взрослых. Показатель ОТ, превышающий 90-й перцентиль по полу и возрасту, тесно связан с АГ, гипертриглицеридемией, снижением ХС ЛПВП и гиперинсулинемией [112, 218], как подтверждено результатами нашего исследования.

Метаболические процессы в висцеральной и в подкожной жировой ткани отличаются друг от друга. На поверхности мембраны висцеральных адипоцитов преобладают  $\beta$ -адренорецепторы, кортикостероидные и андрогенные рецепторы, а плотность рецепторов к инсулину и  $\beta_2$ -адренорецепторов существенно ниже, чем на адипоцитах подкожной жировой ткани. В результате этих особенностей у висцеральных адипоцитов снижена чувствительность к антилиполитическому действию инсулина и повышена – к липолитическому действию адренергических стимулов [301]. Это способствует избыточному распаду ТГ с образованием свободных жирных кислот, которые служат важными патогенетическими факторами в развитии НАЖБП и ССЗ.

При наличии абдоминального (висцерального) типа распределения жировой ткани наблюдается более выраженное повышение активности симпато-

адреналовой системы, приводящее к повышению АД у юношей с ожирением, манифестировавшим в пубертатный период [22].

Нарушения липидного обмена у детей с ожирением служат важным маркером прогрессирования заболевания, однако в практическом здравоохранении рутинное определение липидограммы в педиатрической практике не является общепринятым.

Частота выявления ДЛП у пациентов с ожирением, включенных в наше исследование, выше, чем у детей с ИзбМТ (55,1% против 38,4%,  $p=0,05$ ). Чаще всего встречалось изолированное снижение ХС ЛПВП (27,0%), сочетание его с гипертриглицеридемией, характерное для МС, выявлено лишь у 41 ребенка с ожирением (5,4%). Частота ДЛП увеличивается параллельно нарастанию избытка ЖМ, составляя 43,6% при ожирении I степени и 60,0% при морбидном ожирении, что согласуется с имеющимися литературными данными. При этом по мере увеличения степени ожирения значимо увеличивается только частота снижения ХС ЛПВП, в то время как частота отклонения от нормы остальных показателей липидного обмена не зависела от степени ожирения. Медиана ОХС и ХС ЛПНП была сопоставимой у детей с ИзбМТ и ожирением различной степени.

Подобные результаты обнаружены при оценке зависимости показателей липидного обмена от возраста детей с ожирением: с возрастом увеличивается частота отклонений от нормы уровня ХС ЛПВП и ТГ, в отличие от ОХС и ХС ЛПНП. При увеличении отягощенности коморбидного фона (присоединение НАЖБП, МС) также достоверно изменялись только показатели ХС ЛПВП и ТГ. Кроме того, уровни ТГ и ХС ЛПВП имели прямую корреляцию с МТ, ОТ, концентрацией инсулина.

Таким образом, нами показано, что ХС ЛПВП и ТГ имеют наиболее тесную связь с клинико-антропометрическими и биохимическими показателями у обследованных детей, что связано с их ключевой ролью в развитии кардиометаболических нарушений у детей и подростков с ожирением.

Эпидемия детского ожирения привела к появлению большого числа детей и подростков с вторичной комбинированной ДЛП. В настоящее время это наиболее распространенный паттерн гиперлипидемии в детском возрасте, который характеризуется умеренным или выраженным повышением уровня ТГ и холестерина не-ЛПВП со снижением уровня ХС ЛПВП [162]. Результаты магнитно-резонансной спектроскопии показали, что паттерн комбинированной ДЛП на уровне субпопуляции липидов представлен увеличением количества частиц ЛПНП с одновременным снижением количества частиц ЛПВП [231]. Такой тип ДЛП является предиктором клинической манифестации ССЗ [216]. Атерогенность данного паттерна субпопуляций липидов связана с комплексом факторов, включающем высокую концентрацию циркулирующих частиц ЛПНП, снижение связывания их специфическими рецепторами, увеличение времени нахождения ЛПНП в плазме и связанное с этим пролонгирование их воздействия на стенку артерий, увеличение связывания частиц ЛПНП протеогликанами артериальной стенки и повышение восприимчивости к окислению [216].

По данным литературы для описания комбинированной ДЛП также используются термины «смешанная ДЛП» и «атерогенная ДЛП» [363]. В международной педиатрической практике чаще применяется термин «комбинированная ДЛП» [215].

Результаты исследования NHANES показали, что комбинированная ДЛП часто встречается у детей и подростков с ожирением и выявляется более чем у 40% подростков с ИМТ > 95 перцентиля [129]. По данным многочисленных кросс-секционных исследований на различных популяциях, от 30 до 60% детей и подростков с ожирением имеют повышенный уровень ТГ, обычно ассоциирующийся со снижением ХС ЛПВП [114, 154, 229]. Частота выявления комбинированной ДЛП увеличивается параллельно возрастанию тяжести ожирения [174, 302], что подтверждено нашими данными. По данным исследования NHANES, средние показатели и медиана уровня ОХС, ХС ЛПНП и глюкозы в большой когорте детей США с ожирением оставались в пределах нормы,

в то время как средний уровень и медиана ТГ были значительно повышены, а ХС ЛПВП – значительно снижены [170]. У пациентов, включенных в наше исследование, выявлена аналогичная характеристика биохимического профиля.

Одним из важнейших начальных этапов атеросклероза является субэндотелиальная ретенция ЛПНП-содержащих липопротеинов [330]. Высокая атерогенность комбинированной ДЛП связана с преобладанием субпопуляций ЛПНП в структуре липидного компонента плазмы. В детском возрасте атерогенность комбинированной ДЛП подтверждается анатомическими и гистологическими данными при аутопсии, а также структурными и функциональными изменениями сосудов *in vivo*. Комбинированная ДЛП у детей служит предиктором быстрого развития атеросклероза и сердечно-сосудистых событий в молодом возрасте. В двух крупных проспективных исследованиях - Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study и Bogalusa Heart Study, высокий уровень ХС не-ЛПВП и низкий уровень ХС ЛПВП имели тесную ассоциацию с выявлением признаков раннего атеросклероза на аутопсии [117, 250, 261]. Дети и подростки с повышением ТГ и снижением ХС ЛПВП имеют бóльшую толщину комплекса *intima media* сонной артерии, более высокую скорость пульсовой волны и плотность стенки сонной артерии [163]. В исследовании Princeton Follow-up Study выявление повышения ТГ и соотношения ТГ/ХС ЛПВП в 12-летнем возрасте служило предиктором клинических сердечно-сосудистых событий в третьем-четвертом десятилетии жизни [256]. Это первые параметры липидного обмена у детей, для которых установлена ассоциация с развитием клинической манифестации сердечно-сосудистых заболеваний в трудоспособном возрасте.

По данным Порядиной Г.И. (2012), ДЛП выявляется у 84,5% детей с ИзбМТ и ожирением, наиболее часто встречалось снижение ХС ЛПВП (77,1%). Более чем у половины детей (53,3%) регистрировалось повышение уровня ОХС и ХС ЛПНП, каждый четвертый ребенок имел гипертриглицеридемию. Отмечена тенденция к нарастанию ДЛП по мере увеличения тяжести ожирения [72]. В исследовании

Масковой Г.С. и соавт. (2014) показано, что тяжесть клинико-функциональных нарушений у детей с ожирением возрастает по мере взросления ребенка – чаще регистрируются ДЛП, гиперхолестеринемия и ИР [46]. Существует тесная взаимосвязь между комбинированной ДЛП и ожирением, абдоминальным ожирением, ИР, НАЖБП и МС [215].

Таким образом, паттерн комбинированной ДЛП, выявляемый у детей и подростков с ожирением, помогает идентифицировать наличие атеросклероза и васкулярной дисфункции у подростков и молодых взрослых, а также является предиктором сердечно-сосудистых событий у взрослых. Комбинированная ДЛП ассоциирована с целым комплексом сопутствующих кардиометаболических факторов. Висцеральное ожирение, которое развивается у детей на фоне предрасполагающих этнических, семейных и генетических особенностей в процессе увеличения массы тела, запускает каскад патофизиологических реакций, которые приводят к развитию комбинированной ДЛП, ИР/СД 2 типа, НАЖБП, объединяемых в рамках МС. Такое сочетание факторов является наиболее значимым предиктором кардиометаболического риска [253].

Частота выявления ИР у детей с ожирением в нашем исследовании составила 76,2%, с ИзбМТ – 44,2%. Одно из нарушений углеводного обмена (НТГ, ГГН, ГИ, ИР) выявлено у 83,4 и 55,8% детей с ожирением и ИзбМТ соответственно. Частота нарушений обмена углеводов возрастает при увеличении степени ожирения. С возрастом детей увеличивается частота ИР и ГИ, в то время как НТГ и ГГН выявляются одинаково часто во всех возрастных группах. Эти данные указывают на необходимость мониторинга уровня гликемии у детей дошкольного возраста с ожирением. Отклонения от нормы показателей углеводного обмена нарастают по мере присоединения осложнений, достигая максимальной выраженности при МС, что связано с ведущей ролью МС в развитии кардиометаболической патологии.

Инсулинорезистентность считается первичным фактором в развитии комбинированной ДЛП и ассоциированных с ней ССЗ. Определяющим фактором для развития ИР у детей и подростков является избыточное накопление



висцеральной ЖМ [26]. Ожирение коррелирует с ГИ у пациентов всех возрастных групп [296], что подтверждается результатами нашего исследования. В серии кросс-секционных исследований в рамках Bogalusa Heart Study было показано, что высокий ИМТ ассоциирован с более высоким уровнем базального инсулина у детей и подростков и повышенным уровнем гликемии натощак у молодых взрослых [322]. ИР тесно коррелирует с абдоминальным ожирением, повышением ТГ и снижением ХС ЛПВП у детей, подростков и взрослых. В пубертатном периоде ИР является физиологической и возникает в результате снижения чувствительности к инсулину в среднем на 50% и компенсаторного удвоения секреции инсулина для сохранения гомеостаза глюкозы [222]. Физиологическая ИР у подростков с ожирением более выражена и сохраняется по окончании пубертатного периода [366].

Прогрессирование ИР с развитием нарушения толерантности к глюкозе и СД 2 типа в основном наблюдается у молодых взрослых, особенно с семейным анамнезом диабета [322]. В настоящее время отмечается рост распространенности СД 2 типа у детей и подростков [39].

В работе Ю.А. Долгих (2013) показано, что при ожирении, манифестировавшем в пубертатный период, гиперлептинемия, ГИ, ИР, ДЛП и АГ оказывают сочетанное влияние на ремоделирование миокарда левого желудочка. Автор показал повышение уровня инсулина по мере увеличения степени ожирения, при этом максимальные показатели уровня инсулина ( $26,77 \pm 3,10$  мкЕд/мл) и индекса НОМА-IR ( $5,08 \pm 0,51$ ) выявлены у юношей с абдоминальным ожирением (ОТ > 94 см) [22].

По данным Н.Б. Матюшевой (2016), клиническими и биохимическими предикторами ранних нарушений углеводного обмена по данным внутривенного глюкозотолерантного теста у подростков с экзогенно-конституциональным ожирением являются: отягощенность семейного анамнеза по ожирению и/или СД 2 типа, продолжительность грудного вскармливания менее 3 месяцев, уровень

гликемии натощак  $\geq 5,5$  ммоль/л, гиперурикемия  $\geq 0,345$  ммоль/л, липоматоз поджелудочной железы по данным ультразвукового исследования [47].

Повышение концентрации МК в сыворотке крови, по нашим данным, обнаружено у 43,2% детей с ожирением и частота его возрастает с 27,7% при I степени до 49,7% при морбидном ожирении. Нами показано, что частота гиперурикемии увеличивается с возрастом детей. Концентрация МК в сыворотке у обследованных нами детей коррелирует с МТ, ОТ, уровнем САД и ДАД, а также с комплексом биохимических показателей (инсулин, ТГ, ХС ЛПВП), что подтверждает ее роль в патогенезе кардиометаболических нарушений.

Роль гиперурикемии в метаболическом статусе детей и подростков с ожирением и возможность ее включения в число критериев МС продолжает обсуждаться. Мочевая кислота – это конечный продукт метаболизма пищевых и эндогенных пуринов. Гиперурикемия является независимым фактором риска атеросклероза и ССЗ у взрослых, который ассоциируется с риском развития МС, СД 2 типа и внезапных кардиоваскулярных событий [213, 227]. У детей и подростков уровень МК в сыворотке повышается с возрастом и достигает плато к 15-17 годам [193]. Концентрация МК у детей с ИзбМТ и ожирением выше, чем у их сверстников с нормальной массой тела [333] и ассоциируется с ИР [345], кардиометаболическими нарушениями в рамках МС [147], увеличением ОТ [169], развитием АГ [47, 242], повышением толщины intima media общей сонной артерии [271].

У девочек-подростков уровень МК ниже, чем у мальчиков, вероятно, за счет урикозурического действия эстрогенов на канальцевую реабсорбцию МК [323], и выше у мальчиков в связи с действием андрогенов [152].

В исследовании Bassols J. и соавт (2016) впервые была показана связь уровня МК в сыворотке с толщиной комплекса intima media общей сонной артерии у здоровых детей препубертатного возраста [113].

По данным Н.Н. Миняйловой (2012), гиперурикемия диагностируется у 47% детей с неосложненным ожирением и у 91% - с ожирением, осложненным МС, что

более чем в 5 раз превышало средние показатели по детской популяции в регионе. Уровень МК коррелировал со степенью ожирения, наличием АГ, висцеральной локализацией жира, нарушениями липидного и углеводного обмена. Автор предполагает, что степень напряжения пуринового обмена (нарастающий уровень гиперурикемии) у детей с висцеральным ожирением отражает процесс прогрессирования и тяжесть ИР [49].

В исследовании R. Luciano (2017) изучалась ассоциация уровня МК в сыворотке крови с кардиометаболическими нарушениями у 1364 детей и подростков с ИзбМТ и ожирением в зависимости от возраста. Уровень МК у детей в возрасте младше 10 лет был значительно ниже, чем у подростков. Данный показатель достигал пиковых значений у мальчиков 12-14 лет и девочек 10-12 лет. верхний квартиль уровня МК у детей до 10 лет ассоциировался с гипертриглицеридемией, а у подростков, помимо этого, с маркерами нарушения углеводного обмена: ИР, ГГН и НТГ. Показано, что наиболее точным предиктором гиперурикемии у детей и подростков является абдоминальное ожирение [245].

В работе Г.И. Порядиной (2012) показано, что гиперурикемия достоверно чаще встречается у детей старшего возраста с большей длительностью ожирения. Доказана взаимосвязь нарушений пуринового обмена с липидными нарушениями, нарушениями углеводного обмена, а также с развитием АГ [72].

Для адекватной оценки пищевого статуса, необходимой как для диагностики ожирения у детей, так и для назначения индивидуальной программы лечения, требуется исследование компонентного состава тела. В большинстве доступных работ оценивается только количество жировой массы тела, при этом безжировой компонент, включая массу скелетной мускулатуры и количество общей воды организма, изучается крайне редко.

В нашем исследовании выявлены многочисленные корреляционные связи количества ЖМ с антропометрическими и биохимическими показателями. Представляет интерес отсутствие в нашем исследовании статистически значимых различий абсолютного количества ЖМ у детей с ИзбМТ и ожирением I степени, у

мальчиков и девочек с ожирением, в группах детей с изолированной НАЖБП и МС, а также одинаковый процент превышения нормы ЖМ у детей разного возраста.

Сопоставимое количество ЖМ у детей и ИзбМТ и ожирением I степени указывает на более развитую ТМ у детей с ожирением, которая объясняет различия общей МТ между этими группами. Следовательно, высокое содержание ЖМ у детей с ИзбМТ может объяснять достаточно высокую частоту нарушений углеводного и липидного обмена и возможность развития заболеваний, коморбидных ожирению, при его отсутствии согласно принятым диагностическим критериям. Полученные нами данные, подтвержденные единичными исследованиями других авторов, позволяют рекомендовать более широкое использование оценки состава тела в клинической практике с акцентом не только на определение ЖМ, но и на мониторинг количества ТМ.

Отсутствие достоверных различий процентной доли ЖМ у мальчиков и девочек подтверждает выявленные особенности ожирения у пациентов мужского пола, проявляющиеся более высокой частотой нарушений углеводного и липидного обмена, а также наиболее характерной коморбидной патологии. Отсутствие физиологического полового диморфизма состава тела, помимо высокого кардиометаболического риска у мальчиков, может указывать на наличие дисбаланса половых гормонов и патологическое течение пубертата, что требует внимания педиатров и эндокринологов.

Одинаковый процент превышения ЖМ, выявленный нами у детей разных возрастных групп, показывает, что у дошкольников скорость развития ожирения наиболее высока. Сочетание раннего дебюта ожирения, высокой скорости увеличения массы тела, относительно высокой частоты нарушений углеводного и липидного обмена, а также развития коморбидной патологии при традиционном отсутствии настороженности родителей в отношении избытка веса у детей дошкольного возраста делает эту возрастную группу наиболее уязвимой в плане дальнейшего прогрессирования болезни с развитием морбидной ее степени.

Физиологические изменения состава тела в пубертатном периоде обладают выраженными половыми различиями [125]. У детей с нормальной МТ абсолютное количество ЖМ увеличивается и у девочек, и у мальчиков, при этом процентное содержание ЖМ в подростковом возрасте у девочек увеличивается, а у мальчиков снижается в связи с активным увеличением безжировой МТ. Половой диморфизм изменений состава тела начинается уже в препубертатном периоде и достигает максимума в старшем подростковом возрасте [133].

По данным многочисленных исследований, процент ЖМ считается независимым предиктором МС у подростков [226, 232, 234, 268]. Правильное распределение компонентов состава тела в течение пубертатного периода является необходимым условием для предупреждения ожирения и снижения риска коморбидной патологии. Выраженное снижение количества ТМ, по мнению некоторых авторов, отражает наличие метаболической патологии, умеренное снижение ТМ в сочетании с повышением ЖМ может наблюдаться при недостаточной секреции инсулина на фоне СД [255, 277]. Предполагают, что сочетание снижения ТМ и повышения ЖМ при ожирении может свидетельствовать о метаболической дисрегуляции, особенно в подростковом возрасте [277, 278].

В исследовании П.Л. Огорокова (2016) изучалась ассоциация саркопенических индексов (относительное содержание МСМ в общей массе тела и соотношение МСМ к ЖМ) с метаболическими нарушениями у детей с ожирением. Снижение количества мышечной массы, диагностированное при проведении биоимпедансометрии, ассоциировано с наличием инсулинорезистентности у мальчиков [60].

В недавних исследованиях показано, что у мальчиков преобладает висцеральное отложение ЖМ, а у девочек – подкожное. При проведении МРТ выявлены разнонаправленные изменения висцерального и подкожного жировых депо у подростков с ожирением. У мальчиков средняя площадь висцеральной жировой ткани составила 88 [53-119] см<sup>2</sup>, что значительно превышало данный показатель у девочек (62 [43-77] см<sup>2</sup>;  $p=0,03$ ), несмотря на то, что исследуемые

группы были сопоставимы по SDS ИМТ и возрасту. Подкожная жировая ткань преобладала у девочек по сравнению с мальчиками (352 [287-410] см<sup>2</sup> vs 285 [213-344] см<sup>2</sup>;  $p=0,04$ ). Увеличение SDS ИМТ у мальчиков сопровождается статистически значимо большим увеличением площади висцеральной жировой ткани, чем у девочек. У девочек при повышении SDS ИМТ отмечается преимущественное увеличение подкожного жирового депо. Выявлена четкая взаимосвязь висцерального ожирения с различными метаболическими нарушениями, вместе с тем, в отличие от полученных нами данных, авторами показано, что степень ожирения не отражает наличия коморбидной патологии у подростков. Кроме того, отмечено, что показатель ОТ у детей с ожирением в большей степени отражает динамику изменений подкожной, но не висцеральной жировой ткани, что снижает его ценность в качестве маркера висцерального ожирения [59].

В исследовании Р.М. Ахмедовой (2015) показана умеренная и высокая корреляция между ИМТ и ЖМ у девочек с ожирением всех возрастных групп, что позволило автору считать этот показатель высокоинформативным методом диагностики ожирения и избыточной массы у девочек и девушек. У мальчиков пубертатного возраста показатель ИМТ оказался недостаточно информативным для диагностики ожирения, так как не отражал соотношения жировой и костно-мышечной массы [5].

Наиболее характерным вариантом нарушения основного обмена у обследованных нами пациентов является смещение соотношения окисления энергоемких субстратов (жиры и углеводы) в сторону замедления окисления углеводов и компенсаторного повышения СОЖ. Это, с одной стороны, может быть отражением высокого потребления жиров с пищей, а с другой стороны, может отражать нарушение метаболизма углеводов. Частота данного варианта обмена увеличивается с возрастом детей. Низкая частота нарушения окисления энергоемких нутриентов у дошкольников с ожирением может отчасти объясняться протективным действием грудного вскармливания.

Уровень энерготрат покоя соответствовал норме у 63,7% пациентов с ожирением. Снижение ЭТП выявлено у 34,2% детей, на 15 [7; 28]%. Повышение данного параметра, которое ряд исследователей считают характерным для взрослых с ожирением [97, 98], обнаружено лишь у 2,1% обследованных детей, на 8 [4; 12] %. Снижение ЭТП может служить одним из патогенетических механизмов возникновения и прогрессирования ожирения, чаще встречается в группе мальчиков, степень снижения этого показателя у них статистически значимо выше. Снижение СОБ, напротив, является благоприятным прогностическим признаком, поскольку характерно для активного увеличения ТМ и МСМ, которые, при надлежащей физической нагрузке, способствуют повышению расхода энергии. Снижение СОБ чаще встречается у мальчиков с ожирением. Увеличение СОБ у детей с ожирением может свидетельствовать о риске потери ТМ и требует специальной диетологической коррекции.

Максимальная степень корреляции уровня ЭТП, СОЖ и СОУ с антропометрическими показателями и компонентами состава тела у детей младшего школьного возраста с ослаблением данных связей в подростковом возрасте может свидетельствовать о наличии у подростков комплекса дополнительных факторов, включая особенности пищевого поведения, которые способны модифицировать состояние основного обмена.

Представления о роли уровня ЭТП в развитии детского ожирения противоречивы, а исследования, посвященные данной проблеме, немногочисленны [61, 64]. В проспективном исследовании EarlyBird, выполненном Hosking J. и соавт. с целью проверки гипотезы о значимом влиянии ЭТП на изменения массы или состава тела у здоровых детей, у 236 детей (131 мальчик) ЭТП определяли методом непрямой калориметрии и состав тела – методом рентгеновской абсорбциометрии ежегодно, на протяжении 7 лет (в возрасте от 7 до 13 лет). Ни у мальчиков, ни у девочек не выявлено взаимосвязи между ЭТП и изменениями МТ на протяжении всего периода наблюдения. Слабая ассоциация ЭТП с изменениями состава тела обнаружена только у мальчиков: при снижении ЭТП на 100 ккал в возрасте 7 лет

скорость увеличения ЖМ повышалась на 0,1 кг в год, или на 0,2% ЖМ в год, что сопровождалось снижением ТМ на 0,1 кг в год. Изменения уровня ЭТП в период наблюдения не имели значительной ассоциации с изменениями состава тела у детей обоего пола. Авторы данного исследования полагают, что уровень ЭТП не может объяснять развитие детского ожирения [207]. Уровень ЭТП зависит от многих факторов, в том числе действующих в перинатальном периоде. Известно, что лица, родившиеся преждевременно с экстремально низкой МТ (менее 1500 г), во взрослом возрасте имеют более высокий уровень кардиоваскулярного и метаболического риска, чем их сверстники, родившиеся в срок, одним из факторов которого является низкий уровень ЭТП. В исследовании Sipola-Leppänen М. и соавт. было показано, что по сравнению с контрольной группой, ЭТП у лиц, родившихся с экстремально низкой МТ, были на 6,3% ниже, с поправкой на возраст и пол [319].

Низкая скорость энерготрат может быть врожденной. Проведено исследование влияния наследственных и средовых факторов на уровень ЭТП у 149 семей в двух или трех поколениях, включая хотя бы одного члена семьи с ожирением или избыточной МТ. Наследуемость уровня ЭТП, скорректированного по составу тела, полу и возрасту, составила  $0,30 \pm 0,07$  и  $0,29 \pm 0,08$  после дополнительной коррекции по уровню гормонов щитовидной железы и факторам метаболического риска. Таким образом, уровень энерготрат обладает умеренным уровнем наследуемости, независимо от состава тела, пола, возраста, функции ЩЖ и факторов кардиометаболического риска [121].

Снижение уровня ЭТП (ккал/кг ТМ) выявлено у подростков по сравнению с детьми в препубертатном периоде. Кроме того, ЭТП у детей и подростков негроидной расы достоверно более низкие, чем у лиц европеоидной расы того же возраста и пола. Этим можно объяснить факт более широкой распространенности ожирения среди девочек-подростков негроидной расы [237].

В исследовании Nitze В. и соавт. изучалось влияние продолжительности сна на показатели пищевого статуса, в том числе уровень ЭТП, у детей и подростков.



После корректировки показателей по возрасту была выявлена достоверная положительная корреляция ЭТП в расчете на ТМ с длительностью сна у мальчиков, независимо от наличия у них избыточной МТ [200].

В нашем исследовании нормальная обеспеченность витамином D выявлена лишь у четверти обследованных детей, недостаточность данного витамина отмечена у 39,4%, дефицит – у 36,4% пациентов. Недостаточную обеспеченность витамином D детей с ожирением, показанную в нашем исследовании и соответствующую результатам имеющихся литературных данных, необходимо учитывать при разработке программ лечебного питания для этой категории детей.

Было показано, что более 50% норвежских детей и подростков с избытком МТ имеют низкий уровень сывороточного 25(ОН)D, а у 19% отмечается дефицит витамина D [233]. По данным Национального исследования питания и здоровья в США (2003-2006 гг.), распространенность дефицита витамина D, определявшегося как уровень 25(ОН)D <20 нг/мл, среди детей с нормальной МТ, избыточной МТ, ожирением и тяжелым ожирением составляет 21, 29, 34 и 49% соответственно [346]. В ряде исследований было продемонстрировано снижение содержания в рационе кальция и витамина D у детей и подростков с ожирением по сравнению с лицами того же возраста, имевшими нормальную МТ [127, 364].

Несмотря на множество работ, посвященных проблеме дефицита витамина D при ожирении, патогенетические механизмы их взаимного влияния остаются недостаточно изученными. На основании имеющихся научных данных обсуждаются различные механизмы этого влияния [106, 362]. Во-первых, на адипоцитах находится много рецепторов к витамину D, которые реагируют на активацию 1,25-(ОН)<sub>2</sub>D [148, 150, 205]. Во-вторых, жирорастворимый витамин D может депонироваться в жировой ткани, хотя возможность его дальнейшего высвобождения и функционирования остается неясной [101, 362]. В-третьих, в больших когортных исследованиях было показано, что высокие значения ИМТ и повышение доли ЖМ в составе тела имеют высокую отрицательную корреляцию с уровнем 25(ОН)D в сыворотке, особенно у лиц европеоидной расы [153, 265]. В-

четвертых, в экспериментальных исследованиях на животных было показано, что витамин D способен модулировать синтез и секрецию инсулина [217, 284].

Анализ результатов кросс-секционных, наблюдательных и ретроспективных исследований показал, что недостаточность/дефицит витамина D оказывает непосредственное влияние на развитие МС или отдельных его компонентов. Многочисленные наблюдательные исследования демонстрируют стойкую ассоциацию низкого содержания 25(OH)D в сыворотке с сахарным диабетом 2 типа, МС, ожирением и количеством ЖМ [53, 143, 156, 315]. В большинстве исследований обнаружена взаимосвязь недостаточной обеспеченности витамином D с АГ и ИР, в том числе независимо от наличия абдоминального ожирения. Это указывает на повышенный риск развития ССЗ и СД 2 типа в дальнейшей жизни [130].

Garanty-Vogaska В. и соавт. [179] показали, что недостаточность витамина D является независимым фактором риска ИР. У афроамериканских подростков с ожирением низкий уровень 25(OH)D коррелировал с низким уровнем адипонектина, ожирением и ИР [266]. Взаимосвязь с повышением ЖМ показана и в другом исследовании, включавшем подростков негроидной и европеоидной рас [288]. Аналогичные результаты (ассоциация низкого уровня витамина D с повышением ИМТ и ЖМ) продемонстрированы в ряде других исследований с участием детей и взрослых [156, 189, 220, 224]. Подтверждена ассоциация низкого уровня витамина D с факторами кардиоваскулярного риска – ДЛП, гипергликемией, абдоминальным ожирением, отмечено увеличение частоты дефицита витамина D в зависимости от возраста (чаще у подростков), пола (больше у девочек), этнической группы (выше у темнокожих детей) [194]. Представлены наблюдения об ассоциации дефицита витамина D с нарастанием жира подкожной локализации у афроамериканцев и висцеральной локализации у белых американских детей [288]. В исследовании Тодиевой А.М. и соавт. (2011) установлено значимое увеличение случаев ИР при дефиците витамина D у детей с ожирением, а нарушения углеводного и липидного обмена, не имея статистических

различий в группах с недостаточностью и дефицитом витамина D, полностью отсутствовали у детей с нормальным его содержанием. У детей с ожирением были выявлены отрицательные корреляции 25(OH)D с ИМТ и ЖМ, а также нарастание отрицательной связи 25(OH)D и ЖМ в подгруппе морбидного ожирения [88]. Низкий уровень витамина D у детей с ожирением ассоциирован с повышенными значениями АД, особенно в ночное время [111].

Недавнее эпидемиологическое исследование, проведенное в популяции франко-канадских детей и подростков, обнаружило положительную корреляцию между уровнем 25(OH)D и уровнями ОХС, аполипопротеина А1, аполипопротеина В и ТГ [151]. Также показано, что уровень 25(OH)D в сыворотке имеет обратную ассоциацию с индексом НОМА, уровнем ТГ и ХС ЛПНП у корейских подростков в возрасте 12-13 лет [317]. В исследовании Ashraf A.P. и соавт. (2011) показано, что у девочек-подростков с ожирением уровень 25(OH)D имеет обратную ассоциацию с уровнем глюкозы натощак, и прямую ассоциацию с ХС ЛПНП, независимо от этнического происхождения и ИМТ [107].

В проспективном исследовании, проведенном в Колумбии, изучалось влияние уровня витамина D на динамику антропометрических показателей у детей. Дети с дефицитом витамина D имели на  $0,1 \text{ кг/м}^2$  больший ежегодный прирост ИМТ, чем дети с нормальным уровнем витамина. Также при дефиците витамина D отмечено на  $0,03$  большее ежегодное изменение коэффициента толщины кожных складок и на  $0,8 \text{ см}$  больше прирост ОТ. Дефицит витамина D был связан с замедлением линейного роста у девочек ( $-0,6 \text{ см}$  в год) в отличие от мальчиков [184].

Дефицит витамина D оказывает значимое влияние на формирование коморбидной патологии при ожирении. Концентрация витамина D имеет обратную ассоциацию с наличием НАСГ и фиброза печени при НАЖБП у детей. Уровень витамина D в среднем на  $9 \text{ нг/мл}$  ниже у детей с НАСГ, чем у детей с НАЖБП в стадии жирового гепатоза, и на  $9 \text{ нг/мл}$  ниже у детей со второй степенью фиброза по сравнению с нулевой степенью [263].

Лечение ожирения у детей представляет сложную задачу для специалистов, поскольку является не ограниченным по времени терапевтическим вмешательством, а длительным процессом, направленным на формирование новых стереотипов образа жизни, включая изменение пищевых привычек, уровня физической активности и коррекцию психологического статуса пациента и его семьи. Необходимость редукции МТ и нормализации метаболических показателей на начальном этапе лечения обуславливает использование низкокалорийной диеты, однако для длительного использования в амбулаторных условиях более целесообразно назначение нормокалорийного рациона.

Высокая скорость снижения МТ на стационарном этапе при использовании низкокалорийной диеты у детей, включенных в наше исследование, обусловлена как редукцией ЖМ, так и уменьшением количества ТМ. Такая скорость снижения МТ допустима в начале курса лечения, в условиях постоянного медицинского контроля. В амбулаторных условиях снижение МТ должно быть постепенным, не более 1 кг в неделю у подростков 12 лет и старше и не более 0,5 кг в месяц у детей 7-11 лет [166]. У дошкольников и младших школьников с ожирением I-II степени без наличия коморбидной патологии целью терапии является стабилизация МТ, а не ее снижение.

Уменьшение ОТ, динамика которой оказалась наиболее существенной у обследованных пациентов, свидетельствует о благоприятном исходе стационарного этапа терапии.

Снижение МСМ можно рассматривать как неблагоприятное последствие быстрой редукции МТ на первом этапе терапии ожирения, приводящее к уменьшению уровня ЭТП, что может вызвать повторное увеличение МТ при возвращении к прежнему рациону питания [198]. Известно, что наиболее активная редукция ЖМ у пациентов с ожирением происходит на фоне рациона с низким содержанием углеводов [186]. Вместе с тем, питание обследованных пациентов характеризовалось пониженным содержанием жиров и исключением простых углеводов. Целесообразность снижения квоты углеводов в рационе детей с

ожирением подтверждается результатами наших исследований, в которых у детей с ожирением часто выявлялась низкая СОУ и повышенная СОЖ [67].

Скорость снижения МТ при минимальной длительности госпитализации составила 2,89 [1,87; 3,96]% в неделю, 2,77 [2,25; 3,3] – при средней длительности и 2,37 [1,9; 2,77] – у детей, получавших лечение в стационаре около 3 недель ( $p_{1-2} < 0,01$ ,  $p_{2-3} < 0,01$ ). Полученное различие может быть связано с высокой скоростью снижения МТ в первые дни госпитализации за счет уменьшения количества ОВО на диете с физиологическим содержанием хлорида натрия. Интересно отметить, что уменьшение ТМ и ОВО было сопоставимым во всех трех группах, в то время как редукция ЖМ увеличивалась параллельно сроку лечения.

Сопоставимая динамика показателей состава тела в группах ожирения и ИзбМТ, в том числе значительное снижение ТМ, может свидетельствовать о нерациональности использования стандартного диетологического подхода для пациентов с различной степенью избытка МТ. Дети с ИзбМТ могут нуждаться в постепенном снижении ЖМ на фоне нормокалорийного рациона и достаточной физической активности. Таким образом, лечение ожирения у детей и подростков требует индивидуального подхода с регулярным определением состава тела в динамике и, при необходимости, соответствующей коррекции рациона питания.

Анализ имеющихся исследований, посвященных оценке эффективности лечения детей с ожирением, представляет определенные трудности в связи с различными видами вмешательства (коррекция рациона, различные режимы физической активности, рекомендации по изменению стиля жизни, поведенческая терапия), различными конечными точками исследования (динамика различных антропометрических показателей, компонентов состава тела, лабораторных показателей), а также в связи с различной длительностью исследования. Данные об эффективности кратковременных программ лечения ожирения в условиях стационара в настоящее время единичны, в связи с тем, что в большинстве стран дети с ожирением традиционно лечатся амбулаторно.

В рандомизированном контролируемом исследовании Н. Truby и соавт. (2016) исследовалась сравнительная эффективность у детей с ожирением двух диетических режимов: низкоуглеводного (35% углеводов, 30% белка, 35% жиров) и низкожирового (55% углеводов, 20% белка, 25% жиров). Снижение SDS ИМТ в группах детей через 12 недель соблюдения рекомендаций по питанию было статистически значимым, но не имело межгрупповых различий. Авторы указывают на возможность использования низкожировой диеты у детей и подростков с ожирением [342].

В недавнем исследовании Alberga AS и соавт. (2017) показано, что сочетание физической нагрузки в различных режимах (аэробный, силовой, комбинированный) с умеренно рестриктивной диетой (дефицит энергии 250 ккал/сутки) приводит к достоверному увеличению количества ТМ, что, однако, не сопровождается увеличением ЭТП по данным непрямой калориметрии [99].

Сравнение динамики антропометрических и биохимических показателей, а также состава тела у наблюдаемых нами пациентов с ИзбМТ и ожирением различного возраста показало, что, несмотря на статистически значимое снижение антропометрических показателей во всех группах, максимальная эффективность снижения МТ отмечалась у пациентов подросткового возраста, у которых при умеренном снижении ТМ преобладала редукция жировой массы. Снижение уровня ХС ЛПВП на фоне быстрой редукции массы тела наблюдалось у детей двух старших возрастных групп.

Снижение уровня ХС ЛПВП оказалось неблагоприятным последствием интенсивного курса снижения МТ, за счет которого произошло увеличение частоты ДЛП по окончании стационарного этапа лечения. Повышение уровня ХС ЛПВП представляет определенные трудности, в ряде крупных исследований у взрослых было показано, что повышение физической активности, а также назначение фибратов и препаратов никотиновой кислоты может сопровождаться увеличением содержания ХС ЛПВП [162]. В исследовании М. Ruth и соавт. показано, что применение рациона с высоким содержанием жиров и снижением

доли углеводов при ожирении у взрослых сопровождается более выраженным повышением концентрации ХС ЛПВП, по сравнению с диетой, редуцированной по жирам и богатой углеводами [299]. В ряде РКИ вмешательство в виде аэробной физической нагрузки ассоциировалось со значительным снижением уровня ТГ и повышение уровня ХС ЛПВП пропорционально интенсивности тренировок [161]. По данным J.M. Saavedra и соавт., у детей с ожирением удалось достичь повышения уровня ХС ЛПВП в результате 6-месячной терапевтической программы, включавшей диетотерапию и интенсивную физическую активность, при этом диетотерапия и физические тренировки в отдельности не показали такого результата [300].

Наиболее благоприятная динамика состава тела и биохимических показателей сыворотки крови отмечена у детей, находившихся на лечении более 15 дней. Полученные нами данные позволяют рекомендовать детям с ожирением курс стационарного лечения длительностью не менее 16 дней.

Повышение уровня МК по мере снижения МТ можно объяснить катаболическими процессами (снижение ЖМ и ТМ), которые сопровождаются высвобождением большого количества пуриновых оснований. Это подтверждается наличием значимой корреляции средней силы уровня МК по окончании стационарного курса лечения с динамикой ЖМ в кг ( $R=0,33$ ). Также нами обнаружена корреляция уровня МК в динамике с СОБ, которая была выявлена в группе детей с неосложненным ожирением ( $R=0,53$ ), а также в группе мальчиков ( $R=0,60$ ). Резкое снижение МТ является одной из причин повышения образования и снижения экскреции МК [51]. При выявлении гиперурикемии может использоваться коррекция рациона с ограничением количества мяса, мясных субпродуктов и увеличение доли других источников белка (творог, яйца) на фоне достаточного питьевого режима.

В нашем исследовании на стационарном этапе лечения наблюдалась положительная динамика антропометрических и биохимических показателей нутритивного статуса, значительное снижение ЖМ. К неблагоприятным

изменениям можно отнести уменьшение количества МСМ, сопровождаемое гиперурикемией, а также снижение уровня ХС ЛПВП и обусловленное этим увеличение частоты ДЛП. Коррекция рациона с сокращением доли углеводов и повышением доли жиров, в частности ПНЖК, может способствовать минимизации неблагоприятных изменений липидного обмена в процессе быстрого снижения МТ. Требуются дополнительные исследования влияния модификации рациона на динамику нутритивного статуса у детей и подростков с ожирением.

К настоящему времени лишь в небольшом числе исследований изучалась динамика кардиометаболических показателей у детей с ожирением при использовании вмешательств по изменению образа жизни. В работе E. Verduci и соавт. (2015) оценивалось влияние комплексного вмешательства, включающего нормокалорийную диету и физическую активность протяженностью 1 год, на ИМТ, липидный профиль сыворотки, показатели метаболизма глюкозы и критерии МС у 85 детей с ожирением в возрасте старше 6 лет. К концу периода наблюдения показано снижение SDS ИМТ (M (95% доверительный интервал)) (0,58 (0,66; 0,50)), ТГ (0,35 (0,45; 0,25) ммоль/л) и повышение ХС ЛПВП (0,06 (0,01; 0,11) ммоль/л). Частота ИР снизилась с 51,8% до 36,5%, а частота МС – с 17,1% до 4,9% [351].

Мета-анализ рандомизированных исследований показал, что комплексные вмешательства по изменению образа жизни у детей с ИзбМТ и ожирением обладают слабой или умеренной эффективностью в снижении ИМТ [251]. В мета-анализах рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показано, что, несмотря на сопоставимую эффективность диеты и ее сочетания с физической активностью в отношении динамики антропометрических показателей, комплексные программы коррекции веса длительностью не менее 2 мес. оказывают более выраженное благоприятное действие на метаболические показатели и сопровождаются тенденцией к нормализации показателей ХС ЛПВП, глюкозы и инсулина через 6 мес. от начала лечения [201, 202].



В исследованиях показана положительная динамика комбинированной ДЛП в результате редукции МТ, качественных изменений рациона и повышения физической активности [202]. Во всех возрастных группах даже небольшое уменьшение МТ сопровождается значительным снижением уровня ТГ, часто с повышением уровня ХС ЛПВП [295, 203]. У детей и подростков снижение ИМТ на  $0,15 \text{ кг/м}^2$  ассоциировано со достоверной положительной динамикой концентрации ТГ и ХС ЛПВП [202]. Степень понижения ТГ коррелирует с количеством потерянной МТ. Быстрая редукция МТ у детей и подростков сопровождается достоверным снижением уровня ТГ и частиц ХС ЛПНП по данным магнитно-резонансного анализа [269].

К эффективным методам коррекции ДЛП комбинированного типа относится изменение компонентного состава рациона питания. Основное внимание уделяется модификации углеводного компонента диеты в связи с доказанной взаимосвязью избыточного потребления сахара с ожирением и ДЛП у детей и взрослых [350, 219, 368]. У взрослых низкоуглеводная диета, обогащенная мононенасыщенными жирами, приводит к снижению уровня ТГ в среднем на 63% и к повышению уровня ХС ЛПВП [282]. У подростков и молодых взрослых диета со сниженной гликемической нагрузкой обладает такой же эффективностью в коррекции комбинированной ДЛП, как и низкожировая диета [144], при этом эффективность диеты в отношении редукции ТГ не зависит от наличия или отсутствия снижения массы тела [361].

Несмотря на то, что во многих исследованиях демонстрируется повышение уровня ХС ЛПВП и снижение ТГ в результате вмешательства [281, 304, 348], мета-анализ и систематический обзор показал, что такого эффекта удастся достичь лишь в половине проведенных исследований [201], что согласуется с полученными нами данными.

В систематическом обзоре и мета-анализе Marson и соавт. (2016) проанализировано влияние различных режимов физической активности (аэробный, силовой, комбинированный) на уровень глюкозы, инсулина и показатели ИР у

детей и подростков с ИзбМТ и ожирением. Обнаружено, что физическая активность сама по себе не способствует снижению гликемии натощак, но ассоциируется со снижением уровня инсулина и НОМА. Аэробный режим физической активности ассоциирован с наиболее выраженной редукцией ИР и ГИ [248].

В катамнезе при анализе эффективности амбулаторного этапа лечения приблизительно у половины наблюдаемых нами пациентов отмечен благоприятный исход заболевания в виде снижения или стабилизации показателей ожирения, у остальных ожирение продолжало прогрессировать. Не выявлено зависимости того или иного исхода заболевания от возраста и пола детей, степени ожирения, длительности катамнестического наблюдения.

В динамике у наблюдаемых пациентов отмечены стабилизация показателей липидного обмена и положительная динамика углеводного обмена. У детей со снижением SDS ИМТ в катамнезе снизился уровень ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, глюкозы, инсулина и индекса НОМА, АЛТ и АСТ. Стабилизация SDS ИМТ в катамнезе также сопровождалась значимым снижением медианы ОХС, АЛТ, АСТ и гликемии. При прогрессировании ожирения у детей статистически значимо повышалась медиана ТГ и МК, возрастала частота выявления низкого уровня ХС ЛПВП.

Частота основной коморбидной патологии (НАЖБП, МС, АГ) в катамнезе уменьшалась как в группе снижения, так и в группе стабилизации SDS ИМТ. У детей с дальнейшим увеличением SDS ИМТ в катамнезе снизилась частота выявления МС.

Изучение показателей состава тела в катамнезе у детей с ИзбМТ и ожирением позволило выявить стабилизацию ЖМ на фоне повышения безжировых компонентов в общей группе пациентов. При сравнительной оценке динамики состава тела у детей с различным исходом заболевания в катамнезе показано, что статистически значимое снижение ЖМ, ее процентной доли и степени превышения нормы происходит как на фоне снижения SDS ИМТ, так и на фоне его

стабилизации. Повышение SDS ИМТ сопровождается значимым увеличением медиан всех исследуемых компонентов состава тела.

На сегодняшний день отдаленная эффективность программ по снижению массы тела изучена недостаточно. Показано, что в европейской и американской популяции подростков и взрослых с избыточным весом около 1/3 лиц, соблюдающих диету, возвращаются к исходной МТ через 1 год; через 5 лет почти у всех наблюдается повторный набор МТ. При этом около 1/3 пациентов набирают бóльшую МТ, чем потеряли во время соблюдения диеты [157]. Кроме того, недостаточно сформированная мотивация к снижению МТ у детей и подростков и отсутствие поддержки со стороны семьи препятствуют похудению. Роль стабилизации МТ в стратегии лечения ожирения у детей практически не изучена.

Изучению отдаленного эффекта программ по снижению МТ посвящен ряд публикаций, в которых использовались различные подходы к коррекции МТ у детей и критерии оценки эффективности лечения. В кокрейновском систематическом обзоре Colquitt JL и соавт. (2016) суммированы семь РКИ, включавших 923 пациента, с длительностью наблюдения от 3 мес. до 3 лет. Показано более выраженное снижение SDS ИМТ в группах мультидисциплинарного вмешательства по сравнению с контролем через 6 мес. (4 РКИ), 12-18 мес. (4 РКИ) и через 2 года (1 РКИ), что согласуется с результатами нашего исследования. Более длительное (до 36 мес.) сохранение достигнутого результата наблюдалось при использовании диеты, обогащенной молочными продуктами по сравнению с простым ограничением энергетической ценности рациона. Отдаленные результаты мероприятий по снижению МТ (долговременное действие) на показатели заболеваемости и смертности не изучались [136].

Лечение ожирения у детей в амбулаторных условиях с использованием программ различного формата обладает низкой эффективностью. Rifas-Shiman SL и соавт. (2016) проанализировали результаты двухлетней программы коррекции ожирения у детей в возрасте 2-6 лет (n=441). Программа включала 5 консультаций врача и 2 телефонных интервью в течение первого года, 2 консультации в течение

второго года. С пациентами и их родителями проводились мотивационные беседы, предлагались образовательные модули по здоровому питанию, физической активности и пищевым привычкам. По окончании второго года наблюдения не было выявлено различий в динамике SDS ИМТ и пищевых привычек в группе вмешательства и контрольной группе [293]. В исследовании Hatfield DP и соавт. (2016) для лечения детей с ожирением применялась специально разработанная программа физической активности (n=101), включавшая два 2-часовых занятия в неделю в течение 9 месяцев. По окончании программы отмечено улучшение показателей кардиореспираторного фитнеса, однако динамика ИМТ отсутствовала [195]. Таким образом, полученные нами данные подтвердили существующую точку зрения о целесообразности начала лечения ожирения в стационарных условиях [86], повторные госпитализации с интервалом не менее 3-6 мес. после первичной стационарной терапии позволяют закрепить полученный результат и поддержать мотивацию у пациентов, что особенно актуально в условиях отсутствия психологического сопровождения пациентов в процессе снижения веса.

В рамках исследования Warschburger P и соавт. (2016) была предусмотрена образовательная программа для родителей, дети которых получали стандартное мультидисциплинарное лечение ожирения (n=686, возраст 7-13 лет). Родители первой группы детей посещали курс когнитивно-поведенческих групповых занятий, второй группы – получали информацию в печатном виде. В течение первого года наблюдения SDS ИМТ у детей снизился на 0,24, через 2 года – повысилось качество жизни семей, включенных в исследование, при этом межгрупповых различий не наблюдалось [352].

Продемонстрирована высокая эффективность 5-летней амбулаторной программы лечения ожирения, основанной на поведенческой терапии (2016, n=220, возраст 5-13 лет). По окончании лечения у пациентов с исходным ожирением у 48% детей было диагностировано его отсутствие, у 72% SDS ИМТ снизился на 0,5 и более. Эффективность вмешательства была выше при начале лечения в возрасте 5-6 лет [142]. Восса G и соавт. также указывают на дошкольный возраст как

оптимальное время для начала вмешательства у детей с ожирением [119]. Важность поведенческой терапии у детей с ожирением подтверждена в работе Hampl S и соавт. (2016), в которой оценивался отдаленный исход 24-недельного многокомпонентного вмешательства на основе поведенческой терапии у 124 детей с ожирением в возрасте 8-18 лет. Ежемесячные поддерживающие сессии поведенческой терапии позволяют сохранить достигнутый результат: SDS ИМТ не различался через 24 недели и через 2 года после начала лечения [191].

В исследовании Pugh CJ и соавт. (2016) подчеркивается роль поддержания стабильной массы тела и достаточных показателей кардиореспираторного фитнеса в лечении НАЖБП у взрослых пациентов с ожирением [286]. В нашем исследовании также обнаружена тенденция к снижению частоты НАЖБП у детей со стабилизацией SDS ИМТ при динамическом наблюдении.

В большинстве современных исследований, посвященных отдаленному эффекту лечения ожирения у детей, в качестве конечной точки используются антропометрические показатели: ИМТ и SDS ИМТ. Данные о динамике состава тела, биохимических показателей, частоты коморбидной патологии в процессе длительного наблюдения детей и подростков с ожирением представлены в единичных исследованиях. Показана эффективность мультикомпонентной программы лечения ожирения у девочек в виде улучшения показателей кардиореспираторного фитнеса и увеличения безжировой массы тела независимо от динамики ИМТ [124], что подтверждает полученные нами данные. Martínez-Vizcaíno V и соавт. обнаружили, что 9-месячная программа структурированной физической активности более эффективна у девочек школьного возраста, у которых наряду с увеличением безжировой массы снижается уровень ХС ЛПНП и инсулина, по сравнению с группой мальчиков того же возраста, у которых результат ограничивается уменьшением ОТ и повышением уровня ТМ [249]. Результаты нашего исследования, напротив, показали, что в катамнезе у детей с ожирением показатель ХС ЛПНП повышается, параллельно с повышением уровня ХС ЛПВП и ОХС, независимо от динамики SDS ИМТ. Данный результат может

быть обусловлен недостаточной приверженностью пациентов к соблюдению рекомендаций по питанию в период амбулаторного лечения ожирения, а также возрастными изменениями. Henderson M. и соавт при двухлетнем наблюдении детей с ожирением показали негативное влияние увеличения жировой массы тела на углеводный обмен: увеличение ЖМ у детей 8-10 лет на 1% снижает чувствительность к инсулину на 2,9% [197]. По нашим данным, у детей с дальнейшим повышением МТ увеличилась медиана гликемии, при этом уровень инсулина и индекс НОМА достоверно не менялись.

Таким образом, мультидисциплинарное вмешательство, основанное на коррекции питания, показало наибольшую эффективность при длительном наблюдении детей с ожирением. Начинать программу лечения ожирения целесообразно в условиях специализированного стационара. Поддержание стабильных показателей МТ по окончании этапа активного снижения веса, по данным литературы и результатам нашего исследования, сопровождается тенденцией к купированию коморбидной патологии и оптимальной динамикой показателей состава тела. В процессе наблюдения детям с ожирением необходим мониторинг показателей липидного, углеводного и пуринового обмена, а также АД и функции печени.

## ВЫВОДЫ

1. Ожирение у детей характеризуется высокой частотой формирования коморбидной патологии: неалкогольная жировая болезнь печени (58,1%), артериальная гипертензия (36,1%) и метаболический синдром (27,3%); преобладает сочетанная коморбидная патология.
2. Неалкогольная жировая болезнь печени, артериальная гипертензия и метаболический синдром наиболее часто встречаются при ожирении высокой степени, у подростков и у пациентов мужского пола.
3. Коморбидная патология при ожирении у детей является обратимой на фоне снижения или стабилизации SDS ИМТ.
4. Частота дислипидемии при ожирении у детей составляет 55,1%, нарастает по мере увеличения степени ожирения и возраста пациентов. Снижение уровня ХС ЛПВП в сыворотке крови выявляется в 37,6%, гиперхолестеринемия – в 20,1% случаев.
5. Частота гиперинсулинемии при ожирении у детей составляет 79,5%, инсулинорезистентность - 76,2%; нарушение толерантности к глюкозе и гипергликемия натощак встречаются в 18,3 и 5,2% случаев соответственно и более характерны для подростков.
6. Основной обмен при ожирении у детей характеризуется снижением скорости окисления углеводов (72,3% случаев) и повышением скорости окисления жиров (53,3 % случаев), в 34,2% случаев снижены энерготраты покоя.
7. Наибольшей эффективностью и безопасностью обладает курс стационарного лечения ожирения более 15 дней. У всех детей скорость редукции массы тела составляла 2,58-2,64% от исходных значений в неделю и сопровождалась улучшением показателей углеводного и липидного обмена.
8. На амбулаторном этапе снижение и стабилизация SDS ИМТ происходит у 58,5% детей и подростков, увеличение SDS ИМТ – у 41,5%. Стабилизация SDS ИМТ при катamnестическом наблюдении сопровождается снижением жировой массы и повышением безжировых компонентов состава тела.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем детям при каждом посещении педиатра рекомендуется рассчитывать ИМТ и определять SDS ИМТ с целью своевременной диагностики избыточной массы тела и ожирения.
2. Всем детям с диагностированной избыточной массой тела или ожирением необходимо измерять АД при каждом посещении педиатра.
3. Всем детям при установлении диагноза избыточной массой тела или ожирения необходимо определить уровень глюкозы, холестерина ЛПВП и триглицеридов; выполнить УЗИ органов брюшной полости с целью выявления стеатоза печени. Ежегодно следует повторять указанное комплексное обследование.
4. При выявлении стеатоза печени по результатам УЗИ показано исследование уровня АЛТ и АСТ в сыворотке для дифференциальной диагностики НАЖБП и НАСГ.
5. Целесообразно использовать разработанный алгоритм диагностики и лечения коморбидной патологии у детей.
6. Лечение ожирения у детей рекомендуется начинать в условиях стационара курсом более 15 дней.
7. При длительном наблюдении детей с ожирением необходимо оценивать динамику SDS ИМТ для оценки эффективности лечения и его коррекции.



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АГ – артериальная гипертензия  
АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспарагинаминотрансфераза  
ГВ – грудное вскармливание  
ГГН – гипергликемия натощак  
ГИ – гиперинсулинемия  
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь  
ДАД - диастолическое артериальное давление  
ДЛП – дислипидемия  
ЖКБ – желчнокаменная болезнь  
ЖМ – жировая масса  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИзбМТ – избыточная масса тела  
ИМТ – индекс массы тела  
ИР – инсулинорезистентность  
МК – мочевая кислота  
МКБ – мочекаменная болезнь  
МС – метаболический синдром  
МСМ – масса скелетной мускулатуры  
МТ – масса тела  
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени  
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит  
НО – неосложненное ожирение  
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе  
ОБ – окружность бедер  
ОВО – общая вода организма  
ОТ – окружность талии  
ОХС – общий холестерин

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

САД – систолическое артериальное давление

СГТТ – стандартный глюкозотолерантный тест

СД - сахарный диабет

СОБ – скорость окисления белка

СОЖ – скорость окисления жиров

СОУ – скорость окисления углеводов

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

ТМ – тощая масса

ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ЭТП – энерготраты покоя

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аверьянов, А.П. Ожирение у детей и подростков: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.09 [Текст] / Аверьянов Андрей Петрович. – Саратов, 2009 – 54 с.
2. Александров, А.А. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков [Текст] / А.А. Александров, О.А. Кисляк, И.В. Леонтьева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т.8. - №4. – S1. – С. 1-32.
3. Александров, А.А. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. Российские рекомендации [Текст]/ А.А. Александров, М.Г. Бубнова, О.А. Кисляк [и др.] // Российский кардиологический журнал, 2012. - 6 (98) S1. - С. 1-40.
4. Алешина, Е.И. Стеатоз печени и стеатоз поджелудочной железы – две мишени метаболического синдрома у детей [Текст] / Е.И. Алешина, В.П. Новикова, В.А. Гурьева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – Т. 108. - № 8. – С. 16-20.
5. Ахмедова, Р.М. Ожирение у детей и подростков: распространенность, клинικο-метаболические особенности, возможности терапии и профилактики: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 [Текст] / Ахмедова Руслана Михадовна. Пермь, 2015. - 23 с.
6. Бабенко, А.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени – взаимосвязи с метаболическим синдромом [Текст] / А.Ю. Бабенко, М.Ю. Лаевская // РМЖ. - 2018. - Т. 26. - № 1. - С. 34-40.
7. Бердышева, О.И. Клинико-метаболическая характеристика и оптимизация лечения детей с ожирением пре- и пубертатного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 [Текст] / Бердышева Оксана Ивановна. – Екатеринбург, 2012. – 27 с.
8. Бокова, Т.А. Метаболический синдром у детей: особенности формирования и клиническое течение, подходы к диагностике, профилактике и лечению: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.08 [Текст] / Бокова Татьяна Алексеевна. – М., 2014. – 330 с.

9. Бокова, Т.А. Неалкогольная жировая болезнь печени у детей с ожирением и метаболическим синдромом [Текст] / Т.А. Бокова // Лечащий врач. - 2019. - № 1. - С. 28.
10. Бокова, Т.А. Подходы к профилактике и патогенетической терапии метаболического синдрома у детей [Текст] / Т.А. Бокова // Лечащий врач. - 2018. - № 9. - С. 74.
11. Бокова, Т.А. Факторы риска формирования метаболического синдрома у детей с ожирением [Текст] / Т.А. Бокова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2018. - Т. 63. - № 3. - С. 64-69.
12. Бокова, Т.А. Артериальная гипертензия у детей с ожирением и метаболическим синдромом: современные подходы к профилактике и лечению [Текст] / Т.А. Бокова, Ю.В. Котова // Лечащий врач. – 2013. - № 6. – С. 30-33.
13. Болотова, Н.В. Клинико-гормональные нарушения у девочек-подростков с ожирением. Пути их коррекции [Текст] / Н.В. Болотова, С.В. Лазебникова, Г.В. Чичева // Педиатрия. - 2009. - № 5. - С. 63–67.
14. Болотова, Н.В. Факторы риска формирования артериальной гипертензии у детей и подростков с ожирением [Текст] / Н.В. Болотова, Н.В. Посохова, Е.Г. Дронова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2013. – Т. 92. - №5. – С. 40-44.
15. Бородина, Г.В. Клиническое течение и диетотерапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни детей и подростков с ожирением: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 [Текст] / Бородина Галина Владимировна. – М., 2018. – 157 с.
16. Бутрова, С.А. Метаболический синдром. [Текст] / С.А. Бутрова // В кн. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. Под ред. И.И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство». – 2006. – С. 44-78.
17. Глобальные рекомендации по физической активности для здоровья [Текст]. Всемирная организация здравоохранения, 2010. – 60 с.

18. Грицинская, В.Л. Ранний "скачок массы тела" как предиктор ожирения у подростков [Текст] / В.Л. Грицинская // Вопросы детской диетологии. - 2017. - Т. 15. - № 3. - С. 20-23.
19. Гусева, А.А. Клинико-метаболические особенности состояния гепатобилиарной системы у детей с избыточным весом и ожирением: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 [Текст] / Гусева Анна Александровна. – М., 2015. – 26 с.
20. Дедов, И.И. Нарушения метаболизма витамина D при ожирении [Текст] / И.И. Дедов, Н.В. Мазурина, Н.А. Огнева [и др.] // Ожирение и метаболизм. - 2011. - № 2. - С. 3-10.
21. Дедов, И.И. Ожирение у подростков в России [Текст] / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А. Бутрова // Терапевтический архив. – 2007. – Т.79. - №10. – С. 28-32.
22. Долгих, Ю.А. Роль лептина и резистина в развитии инсулинорезистентности у юношей с ожирением, манифестировавшим в пубертатный период: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02 [Текст] / Долгих Юлия Александровна. Самара, 2013. - 23 с.
23. Дубровская, М.И. Состояние верхних отделов пищеварительного тракта у детей с избыточной массой тела: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.08 [Текст] / Дубровская Мария Игоревна. — М., 2010. – 261 с.
24. Запруднов, А.М. Ожирение у детей [Текст] / А.М. Запруднов, К.И. Григорьев, Л.А. Харитонова // Врач. – 2006. - № 8. С. 8-12.
25. Запруднов, А.М. Болезни билиарного тракта у детей [Текст] / А.М. Запруднов, Л.А. Харитонова, Л.В. Богомаз [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2011. – Т. 9. - №6. – С. 39-43.
26. Захарова, И.Н. Что нужно знать педиатру о метаболическом синдроме. Часть 1 [Текст] / И.Н. Захарова, Л.А. Звенигородская, С.И. Малявская [и др.] // Приложение Consilium Medicum Педиатрия. – 2013. - №3. – С. 25-31.

27. Избыточный вес и ожирение. Информационный бюллетень ВОЗ от 16 февраля 2018 г. [электронный ресурс]: URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
28. Каганов, Б.С. Современные аспекты педиатрической диетологии [Текст] / Б.С. Каганов // Российский медицинский журнал. - 2009. - № 5. - С. 3-7.
29. Каганов, Б.С. Лечебное питание при хронических заболеваниях [Текст] / Б.С. Каганов, Х.Х. Шарафетдинов // М., Эксмо, 2014. – 272 с.
30. Калашникова, В.А. Качество жизни у подростков с ожирением и сопутствующими заболеваниями [Текст] / В.А. Калашникова, В.П. Новикова, Н.Н. Смирнова [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. - 2018. Т. 66. - № 1. - С. 38-43.
31. Камалова, А.А. Современные подходы к профилактике ожирения у детей [Текст] / А.А. Камалова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2016. - Т. 61. - № 6. - С. 43-48.
32. Картелишев, А.В. Вопросы ранней диагностики предрасположенности детей к конституционально-экзогенному ожирению [Текст] / А.В. Картелишев // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2006. - № 4. - С. 7-11.
33. Кедринская, А.Г. Компонентный состав тела у детей с избыточной массой тела и ожирением [Текст] / А.Г. Кедринская, Г.И. Образцова, И.А. Леонова // Российский педиатрический журнал. - 2018. - Т. 21. - № 2. - С. 73-77.
34. Кисляк, О.А. Артериальная гипертензия в подростковом возрасте [Текст] / О.А. Кисляк // М., Миклош, 2007. – 288 с.
35. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации [Текст] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 6. - №6. - С. 5-56.
36. Конь, И.Я. Распространенность ожирения у детей дошкольного и школьного возраста в Российской Федерации [Текст] / И.Я. Конь, Л.Ю. Волкова, М.М. Коростелева [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2011. -Т. 9. - №4. – С. 5-8.

37. Куличенко, М.П. Клинико-метаболические предикторы формирования артериальной гипертензии у подростков с избытком массы тела и ожирением: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 [Текст] / Куличенко Мария Петровна. - Тюмень, 2015. - 23 с.
38. Кураева Т.Л. Терапия сахарного диабета 2 типа у детей и подростков: метформин как первый препарат выбора [Текст] / Т.Л. Кураева // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11. - №1. – С. 162-166.
39. Ларионова, З.Г. Разработка и оценка эффективности диетотерапии у детей и подростков с артериальной гипертензией: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.08 [Текст] / Ларионова Зоя Германовна. – М., 2012. – 131 с.
40. Леонтьева, И.В. Поражение органов-мишеней у детей и подростков с артериальной гипертензией [Текст] / И.В. Леонтьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2010. – Т.55. - №2. – С. 30-41.
41. Маркова, Н.В. Статистика в Excel [Текст] / Н.В. Маркова, В.Я. Трофимец // М., 2002. – с 250-253.
42. Мартиросов, Э.Г. Технологии и методы определения состава тела человека [Текст] / Э.Г. Мартиросов, Д.В. Николаев, С.Г. Руднев // М., Наука, 2006. - 248 с.
43. Мартынова, И.Н. Изменения качества жизни при ожирении у детей [Текст] / И.Н. Мартынова, И.В. Винярская, Р.Н. Терлецкая // Российский педиатрический журнал. - 2018. - Т. 21. - № 5. - С. 285-289.
44. Мартынова, И.Н. Вопросы истинной заболеваемости и распространенности ожирения среди детей и подростков [Текст] / И.Н. Мартынова, И.В. Винярская, Р.Н. Терлецкая [и др.] // Российский педиатрический журнал. - 2016. - Т. 19. - № 1. - С. 23-28.
45. Мартынова, И.Н. Качество жизни детей с ожирением на амбулаторно-поликлиническом этапе [Текст] / И.Н. Мартынова, И.В. Винярская, В.В. Черников // Вопросы современной педиатрии. - 2015. - Т. 14. - № S1. - С. 139.
46. Маскова, Г.С. Возрастные особенности первичного ожирения у детей [Текст] / Г.С. Маскова, Г.Л. Черная, Е.В. Шубина [и др.] // Практическая медицина. –

2014. – Т. 85. - №9. – С. 126-130.
47. Матюшева, Н.Б. Клинико-метаболические и гормональные особенности формирования нарушений углеводного обмена у подростков с ожирением: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08, 14.01.02 [Текст] / Матюшева Наталья Борисовна. – Томск, 2016. - 23 с.
48. Метаболический синдром [Текст] / Под ред. Г. Е. Ройтберга // М., Медпресс-информ. - 2007. - 223 с.
49. Миняйлова, Н.Н. Клинико-метаболические аспекты диагностики ожирения и его различных форм у детей и подростков: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.08 [Текст] / Миняйлова Наталья Николаевна. – Томск, 2012. - 48 с.
50. Нетребенко, О.К. Ожирение у детей: новые концепции и направления профилактики. Обзор литературы [Текст] / О.К. Нетребенко, С.Е. Украинцев, И.Ю. Мельникова // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16. - №5. - С. 399-405.
51. Нефрология: национальное руководство [Текст] / под ред. Н.А. Мухина. – М., ГЭОТАР-медиа, 2009. – 720 с.
52. Никитина, И.Л. Ожирение у детей и подростков: проблема, пути решения. Обзор Российских и международных рекомендаций [Текст] / И.Л. Никитина // Лечащий врач. – 2018. - №1. – С. 31-34.
53. Никитина, И.Л. Метаболические риски у детей с ожирением и недостаточностью витамина D [Текст] / И.Л. Никитина, А.М. Тодиева, Т.Л. Каронова // Практическая медицина. - 2017. – Т. 106. - № 5. - С. 48-52.
54. Новиков, С.Ю. Сравнительный анализ показателей липидного и углеводного обмена у подростков с артериальной гипертензией и ожирением [Текст] / С.Ю. Новиков, А.В.Шестопалов, П.В. Шумилов [и др.] // Вопросы детской диетологии. - 2019 – Т. 17. - №3. – С. 18-27.
55. Новикова, В.П. Состояние желчевыводящих путей при ожирении у детей [Текст] / В.П. Новикова, В.А. Калашникова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2016. – Т. 125. - № 1. - С. 79-86.



56. Новикова, В.П. Состояние органов пищеварения у подростков с морбидным ожирением [Текст] / В.П. Новикова, В.А. Калашникова, И.А. Бурнышева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. – Т. 143. - № 7. - С. 51-53.
57. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации [Текст] / МР 2.3.1.2432 -08.
58. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. [Текст] // Под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006, 456 с.; ил.
59. Огороков, П.Л. Адипокины и специфические шапероны при ожирении у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02 [Текст] / Огороков Павел Леонидович. – М., 2014. - 26 с.
60. Огороков, П.Л. Саркопенические индексы у детей с ожирением и их связь с метаболическими нарушениями. [Текст] / П.Л. Огороков // В сборнике: Достижения персонализированной медицины сегодня - результат практического здравоохранения завтра. Сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов. ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России; Министерство здравоохранения Российской Федерации; Общественная организация "Российская ассоциация эндокринологов". 2016. С. 268.
61. Огороков, П.Л. Скорость основного обмена в покое и факторы его variability у подростков с простым ожирением [Текст] / П.Л. Огороков, О.В. Васюкова, Т.Ю. Ширяева // Вопросы детской диетологии. - 2019. – Т. 17. - №3. – С. 5-9.
62. Определение приоритетных направлений работы в области популяционной профилактики детского ожирения: методические разработки, помогающие государствам-членам определять и устанавливать приоритетные направления работы [Текст] // Всемирная организация здравоохранения, 2013. – 90 с.
63. Павловская, Е.В. Осложнения ожирения у детей и подростков [Текст] / Е.В.

- Павловская, М.Э. Багаева, А.В. Стародубова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2012. Т. 7. - №3. – С. 50-58.
64. Павловская, Е.В. Обмен энергии и регуляция массы тела [Текст] / Е.В. Павловская, Т.В. Строкова // Вопросы диетологии. – 2013. – Т.3. - №2. – С. 29-36.
65. Павловская, Е.В. Ожирение у детей и подростков – патогенетические механизмы, клинические проявления, принципы лечения [Текст] / Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, Б.С. Каганов // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2013. – Т. 3. - №2. - С. 67-79.
66. Павловская, Е.В. Взаимосвязь ожирения и микронутриентного статуса у детей и взрослых [Текст] / Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, А.Г. Сурков [и др.] // Вопросы диетологии. – 2014. – Т. 4. -№2. – С. 14-23.
67. Павловская, Е.В. Характеристика пищевого статуса и основного обмена у детей с избыточной массой тела и ожирением [Текст] / Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, А.Г. Сурков [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2013. – Т.11. - №4. – С. 6–13.
68. Павловская, Е.В. Ожирение у детей и подростков – современный взгляд на проблему [Текст] / Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, А.Г. Сурков [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2008. –Т. 6. - №4. – С. 27-36.
69. Павловская, Е.В. Современные подходы к диетотерапии ожирения у детей [Текст] / Е.В. Павловская, А.Г. Сурков, Н.М. Шилина [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2016. – Т. 14. - №1. – С. 41-46.
70. Петренко, Ю.В. Ожирение у матерей и здоровье детей разного возраста [Текст] / Ю.В. Петренко, В.П. Новикова, А.В. Полунина // Педиатр. - 2018. - Т. 9. - № 3. - С. 24-27.
71. Погожева, А.В. Определение пищевого статуса пациентов с метаболическим синдромом с помощью современных методов нутриметаболомики [Текст] / А.В. Погожева, Х.Х. Шарафетдинов, О.А. Плотникова [и др.] // Вопросы питания. - 2010. – Т. 79. - №3.- С. 30-35.

72. Порядина, Г.И. Ожирение у детей: клинико-биохимическое обоснование комплекса реабилитационных мероприятий: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 [Текст] / Порядина Галина Ивановна. – М., 2012. – 26 с.
73. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] / О.Ю. Реброва. – М. – Медиа Сфера, 2006. – 305 с.
74. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков [Текст] // М.: Практика, 2015. – 136 с.
75. Розанов, В.Б. Прогностическое значение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, у детей и подростков и отдаленные результаты профилактического вмешательства: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.06, 14.00.09 [Текст] / Розанов Вячеслав Борисович. – М., 2007. – 43 с.
76. Ройтберг, Г.Е. Оценка факторов риска неалкогольной жировой болезни печени [Текст] / Г.Е. Ройтберг, О.О. Шархун // Лечащий врач. – 2017. - №1. – С. 58-61.
77. Северов, М.В. Неалкогольная жировая болезнь печени [Текст] / М.В. Северов // В кн.: Практическая гепатология. Под ред. академика РАМН Н.А. Мухина. Пособие. Москва, «Проект МЫ», 2004. - С. 145-149.
78. Скворцова, В.А. Адипокины и гормоны у детей младшего школьного возраста с нормальной и избыточной массой тела [Текст] / В.А. Скворцова, М.В. Ходжиева, Т.Э. Боровик [и др.] // Российский педиатрический журнал. - 2019. - Т. 22. - № 3. - С. 137-143.
79. Скрининг для выявления детей и подростков с избыточной массой тела и медицинские вмешательства: рекомендации Американской рабочей группы по профилактическим мероприятиям [Текст] // Международный журнал медицинской практики. – 2006. - №4. – С. 31-34.
80. Соболева, Н.П. Биоимпедансный скрининг населения России в центрах здоровья: распространенность избыточной массы тела и ожирения [Текст] / Н.П.

- Соболева, С.Г. Руднев, Д.В. Николаев [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2014. - №4. – С. 4-13.
81. Сорвачева, Т.Н. Эффективность низкоуглеводной диеты при лечении ожирения у детей-подростков [Текст] / Т.Н. Сорвачева, В.А. Петеркова, Л.Н. Титова [и др.] // Вопросы питания. – 2007. – Т. 76. - №3. – С. 29-34.
82. Сорвачева, Т.Н. Ожирение у подростков [Текст] / Т.Н. Сорвачева, В.А. Петеркова, Л.Н. Титова [и др.] // Лечащий врач. – 2006. - №4. – С. 50-54.
83. Стародубова, А.В. Артериальная гипертензия и ожирение у подростков и лиц молодого возраста [Текст] // А.В. Стародубова, О.А. Кисляк, Е.А. Петрова [и др.] // Врач. – 2010. - №1. - С.13-17.
84. Стародубова, А.В. Факторы риска, особенности формирования и течения сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ожирением разных возрастных групп и возможности их коррекции: дис... д-ра мед. наук: 14.01.04 [Текст] / Стародубова Антонина Владимировна. – М., 2015. - 281 с.
85. Стародубова, А.В. Оценка толщины интима-медиа у девушек-подростков и молодых женщин с ожирением и другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / А.В. Стародубова, О.А. Кисляк, Д.С. Саргаева [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2009. Т. 87. - №2. – С. 136–141.
86. Строев, Ю.И. Ожирение у подростков [Текст]: монография / Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов, А.Ю. Бельгов, Л.А. Чернова // С-Пб.: «ЭЛБИ-СПб», 2003. - 216 с.
87. Строчкова, Т.В. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита у детей [Текст] / Т.В. Строчкова, А.Г. Сурков, Е.В. Павловская [и др.] // Вопросы детской диетологии. - 2016. - Т. 14. - № 4. - С. 23-30.
88. Тодиева, А.М. Витамин D и метаболический статус у детей и подростков с ожирением [Текст] / А.М. Тодиева, И.Л. Никитина, Т.Л. Каронова [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2013. –Т. 11. -№3. – С. 15-21.
89. Топильская, Н.В. Неалкогольная жировая болезнь печени [Текст] / Н.В.

- Топильская, Е.В. Павловская, В.А. Исаков // В кн. Детская гепатология. Под ред. Б.С. Каганова. – М., «Династия», 2009, с. 414-428.
90. Тутельян, В.А. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование [Текст] / В.А. Тутельян, А.К. Батулин, И.Я. Конь [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – Т.94. - №5. – С. 28-31.
91. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями [Текст] // Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. – М.: Практика, 2014. – 442 с.
92. Шадрин, С.А. Опыт работы школы коррекции и профилактики ожирения у детей [Текст] / С.А. Шадрин, А.В. Бурлуцкая, А.В. Статова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96. - №1. – С. 194-198.
93. Шакирова, А.Т. Ассоциация полиморфизмов генов с показателями жирового и углеводного обмена у детей с различной массой тела [Текст] / А.Т. Шакирова, Э.С. Егорова, И.Я. Лутфуллин [и др.] // Вопросы детской диетологии. - 2017. - Т. 15. - № 5. - С. 5-10.
94. Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома: Пособие для врачей [Текст] / Под редакцией Оганова Р.Г., Мамедова М.Н. – М.: «МИГ «Медицинская книга», 2007. – 64 с.: ил.
95. Щербакова, М.Ю. Проблема ожирения и метаболического синдрома у детей [Текст] / М.Ю. Щербакова, Г.И. Порядина, Е.А. Ковалева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – Т. 55. - №5. – С. 52-54.
96. Abbott, W.G. Short-term energy balance: relationship with protein, carbohydrate, and fat balances [Text] / W.G. Abbott, B.V. Howard, L. Christin [et al.] // Am. J. Physiol. – 1988/ - N 255. – P. E332–E337.
97. Acheson, K.J. Glycogen storage capacity and *de novo* lipogenesis during massive carbohydrate overfeeding in man [Text] / K.J. Acheson, Y. Schutz, T. Bessard [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 1988/ - N 48. – P. 240–247.

98. Acheson, K.J. Carbohydrate metabolism and *de novo* lipogenesis in human obesity [Text] / K.J. Acheson, Y. Schutz, T. Bessard [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 1987. – N 45. – P. 78–85.
99. Alberga, A.S. Does exercise training affect resting metabolic rate in adolescents with obesity? [Text] / A.S. Alberga, D. Prud'homme, R.J. Sigal [et al.] // Appl. Physiol. Nutr. Metab. – 2017. – V. 42. – N 1. – P. 15-22.
100. Alkhouri, N. Atherogenic dyslipidemia and cardiovascular risk in children with nonalcoholic fatty liver disease [Text] / N. Alkhouri, C. Carter-Kent, M. Elias, A.E. Feldstein // Clin. Lipidol. 2011. – V. 6. – N 3. – P. 305-314.
101. Aloia, J.F. African Americans, 25-hydroxyvitamin D, and osteoporosis: a paradox [Text] / J.F. Aloia // Am. J. Clin. Nutr. – 2008. - N 88. – P. 545S–550S.
102. Alpert, S.S. Growth, thermogenesis, and hyperphagia [Text] / S.S. Alpert // Am. J. Clin. Nutr. – 1990. – N 52. –P. 784–792.
103. Alterio, A. Non-alcoholic fatty liver and metabolic syndrome in children: A vicious circle [Text] / A. Alterio, A. Alisi, D. Liccardo [et al.] // Horm. Res. Paediatr. – 2014/- N 82. – P. 283–289.
104. Amatruda, J.M. Total and resting energy expenditure in obese women reduced to ideal body weight [Text] / J.M. Amatruda, M.C. Statt, S.L. Welle // J. Clin. Invest. – 1993. - N 92/ - P.1236–1242.
105. Anderson, E.L. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis [Text] / E.L. Anderson, L.D. Howe, H.E. Jones [et al.] // PLoS One. - 2015; N 10(10):e0140908 [электронный ресурс]: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4626023/>
106. Arunabh, S. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women [Text] / S. Arunabh, S. Pollack, J. Yeh, J.F. Aloia // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. - N 88. – P. 157–161.
107. Ashraf, A.P. Associations of serum 25-hydroxyvitamin D and components of the metabolic syndrome in obese adolescent females [Text] / A.P. Ashraf, J.A. Alvarez, B.A. Gower [et al.] // Obesity (Silver Spring). – 2011. V. 19. – N 11. – P. 2214-2221.

108. Astrup, A. Meta-analysis of resting metabolic rate in formerly obese subjects [Text] / A. Astrup, P.C. Gotzsche, K. van de Werken [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1999. – N 69. – P. 1117–1122.
109. Astrup, A. The sympathetic nervous system as a target for intervention in obesity [Text] / A. Astrup // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1995. – N 19 (Suppl 7). – P. S24–S28.
110. Bacha, F. Obesity, regional fat distribution, and syndrome X in obese black versus white adolescents: race differential in diabetogenic and atherogenic risk factors [Text] / F. Bacha, R. Saad, N. Gungor [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003/ - N 88. – P. 2534–2540.
111. Banzato, C. Hypovitaminosis D and nocturnal hypertension in obese children: an interesting link [Text] / C. Banzato, C. Maffeis, E. Maines [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2014. – V. 28. – N 6. – P. 360-366.
112. Bassali, R. Utility of waist circumference percentile for risk evaluation in obese children [Text] / R. Bassali, J.L. Waller, B. Gower [et al.] // *J. Pediatr. Obes.* – 2011. – N 5/ - P. 97-101.
113. Bassols, J. Uric acid, carotid intima-media thickness and body composition in prepubertal children [Text] / J. Bassols, J.M. Martínez-Calcerrada, A. Prats-Puig [et al.] // *Pediatr. Obes.* – 2016/ - V. 11. – N 5. – P. 375-382.
114. Bell, L.M. High incidence of obesity co-morbidities in young children: a cross-sectional study [Text] / L.M. Bell, J.A. Curran, S. Byrne [et al.] // *J. Paediatr. Child. Health.* – 2011. –N 47. – P. 911-917.
115. Beltran-Sanchez, H. Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U.S. population, 1999-2010 [Text] / H. Beltran-Sanchez, M.O. Harhay, M.M. Harhay [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – N 62. – P. 697-703.
116. Berardis, S. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: an increasing public health problem [Text] / S. Berardis, E.Sokal // *Eur. J. Pediatr.* – 2014. - N 173. – P. 131-139.
117. Berenson, G. Obesity: a critical issue in preventive cardiology – the Bogalusa Heart Study [Text] / G. Berenson // *Prev. Cardiol.* – 2005. - N 8. – P. 234–241.

118. Berenson, G.S. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study [Text] / G.S. Berenson, S.R. Srinivasan, W. Bao [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1998. – N 338. – P. 1650-1656.
119. Bocca, G. Three-year follow-up of 3-year-old to 5-year-old children after participation in a multidisciplinary or a usual-care obesity treatment program [Text] / G. Bocca, E. Corpeleijn, E.R. van den Heuvel [et al.] // Clin. Nutr. – 2014. – V. 33. – N 6. – P. 1095-1100.
120. Bonci, E. Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Subclinical Cardiovascular Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis [Text] / E. Bonci, C. Chiesa, P. Versacci [et al.] // Biomed Res Int. - 2015:213737 [электронный ресурс]: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4529899/>.
121. Bosy-Westphal, A. Familial influences and obesity-associated metabolic risk factors contribute to the variation in resting energy expenditure: the Kiel Obesity Prevention Study [Text] / A. Bosy-Westphal, A. Wolf, F. Bührens [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2008. – V. 87. – N 6. – P. 1695-1701.
122. Branca, F. Проблема ожирения в Европейском регионе ВОЗ и стратегии ее решения [Text] / F. Branca, H. Nikogosian, T. Lobstein // ВОЗ, 2009. — 408 с.
123. Bray, G.A. Treatment for obesity: a nutrient balance/nutrient partition approach [Text] / G.A. Bray // Nutr. Rev. – 1991. – N 49. – P. 33–45.
124. Browning, M.G. Cardiometabolic and Fitness Improvements in Obese Girls Who Either Gained or Lost Weight during Treatment [Text] / M.G. Browning, M.K. Bean, E.P. Wickham [et al.] // J. Pediatr. – 2015. – V. 166. – N 6. – P. 1364-1369.
125. Brufani, C. Sexual dimorphism of body composition and insulin sensitivity across pubertal development in obese Caucasian subjects [Text] / C. Brufani, A. Tozzi, D. Fintini [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2009. - N 160. – P. 769-75.
126. Brunt, E.M. Pathology of fatty liver disease [Text] / E.M. Brunt // Mod. Pathol. – 2007. - N 20 Suppl 1. – P. S40-S48.



127. Buyukinan, M. The relation of vitamin D deficiency with puberty and insulin resistance in obese children and adolescents [Text] / M. Buyukinan, S. Ozen, S. Kokkun [et al.] // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2012. - N 25. – P. 83-87.
128. Carneiro, I.P. Is obesity associated with altered energy expenditure? [Text] / I.P. Carneiro, S.A. Elliott, M. Siervo [et al.] // Adv. Nutr. – 2016. – V. 7. – N 3. – P. 476-87.
129. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of abnormal lipid levels among youths - United States, 1999-2006 [Text] // MMWR Morb. Mortal Wkly Rep. – 2010. – N. 59. – P. 29-33.
130. Challa, A.S. The relation of vitamin D status with metabolic syndrome in childhood and adolescence: an update [Text] / A.S. Challa, S.E. Makariou, E.C. Siomou // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2015. – V. 28. - N 11-12. – P. 1235-1245.
131. Chan, D.F. Hepatic steatosis in obese Chinese children [Text] / D.F. Chan, A.M. Li, W.C. Chu [et al.] // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2004. – V. 28(10). – P. 1257–1263.
132. Chascione, C. Effect of carbohydrate intake on *de novo* lipogenesis in human adipose tissue [Text] / C. Chascione, D.H. Elwyn, M. Davila [et al.] // Am. J. Physiol. – 1987. – N 253. – P. E664–E669.
133. Chung, S. Body mass index and body composition scaling to height in children and adolescent [Text] / S.Chung // Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2015. – N 20. – P. 125-129.
134. Clemente, M.G. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions [Text] / M.G. Clemente, C. Mandato, M. Poeta [et al.] // World. J. Gastroenterol. – 2016. - V. 22. – N 36. – P. 8078-8093.
135. Coll, A.P. The hormonal control of food intake [Text] / A.P. Coll, I.S. Farooqi, S. O’Rahilly // Cell. – 2007. – N 129. – P. 251–262.
136. Colquitt, J.L. Diet, physical activity, and behavioural interventions for the treatment of overweight or obesity in preschool children up to the age of 6 years [Text] / J.L. Colquitt, E. Loveman, C. O'Malley [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. - 2016

- Mar 10; 3:CD012105. [электронный ресурс]: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6669248/>
137. Corley, D.A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis [Text] / D.A Corley, A. Kubo // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – V. 101. – N 11. – P. 2619-2628.
138. Cox, C.L. Consumption of fructose-sweetened beverages for 10 weeks reduces net fat oxidation and energy expenditure in overweight/obese men and women [Text] / C.L. Cox, K.L Stanhope, J.M. Schwarz [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2012. – V 66. – N 2. – P. 201-208.
139. Cruz, M.L. Unique effect of visceral fat on insulin sensitivity in obese Hispanic children with a family history of T2DM [Text] / M.L. Cruz, R.N. Bergman, M.I. Goran // *Diabetes Care.* – 2002. - N 25. – P. 1631–1636.
140. Cruz, M.L. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity [Text] / M.L. Cruz, M.J. Weigensberg, T.T. Huang [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. - N 89. – P. 108 –113.
141. D'Adamo, E. The Liver in Children With Metabolic Syndrome [Text] / E. D'Adamo, V. Castorani, V. Nobili // *Front. Endocrinol (Lausanne).* - 2019 Aug 2. –N 10:514 [электронный ресурс]: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6687849/>
142. Danielsson, P. Five-year outpatient programme that provided children with continuous behavioural obesity treatment enjoyed high success rate [Text] / P. Danielsson, A. Bohlin, A. Bendito [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2016. – V. 105. – N 10. – P. 1181-1190.
143. de Boer, I.H. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative [Text] / I.H. de Boer, L.F. Tinker, S. Connelly [et al.] // *Diabetes Care.* – 2008. - N 31. – P. 701–707.
144. De Ferranti, S.D. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the third national health and nutrition survey [Text] / S.D. De Ferranti, K. Gauvreau, D.S. Ludwig [et al.] // *Circulation.* – 2004. – N 110. – P. 2494-2497.

145. De Ferranti, S.R. Providing Food to Treat Adolescents at Risk for Cardiovascular Disease [Text] / S.R. De Ferranti, C.E. Milliren, E.R. Denhoff [et al.] // *Obesity*. – 2015. - N 23. – P. 2109-2117.
146. de Lemos, J.A. Separating the VAT from the FAT. New insights into the cardiometabolic risks of obesity [Text] / J.A. de Lemos, I.J. Neeland // *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* – 2014. – V. 7. – N 12. – P. 1236-1238.
147. de Miranda, J.A. The role of uric acid in the insulin resistance in children and adolescents with obesity [Text] / J.A. de Miranda, G.G. Almeida, R.I. Martins [et al.] // *Rev. Paul. Pediatr.* – 2015. – V. 33. – N 4. – P. 431-436.
148. de Paula, F.J. VDR haploinsufficiency impacts body composition and skeletal acquisition in a gender specific manner [Text] / F.J. de Paula, I. Dick-de-Paula, S. Bornstein [et al.] // *Calcif. Tissue Int.* – 2011. - N 89. – P. 179–191.
149. Delany, J.P. High energy expenditure masks low physical activity in obesity [Text] / J.P. Delany, D.E. Kelley, K.C. Hames [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond)*. – 2013. – V 37. – N 7. –P. 1006-1.
150. DeLuca, H.F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D [Text] / H.F. DeLuca // *Am. J. Clin. Nutr.* 2004. - N 80. – P. 1689S–1696S.
151. Delvin, E.E. Vitamin D status is modestly associated with glycemia and indicators of lipid metabolism in French-Canadian children and adolescents [Text] / E.E. Delvin, M. Lambert, E. Levy [et al.] // *J. Nutr.* – 2010. – N 140. –P. 987-991.
152. Denzer, C. Serum uric acid levels in obese children and adolescents: linkage to testosterone levels and pre-metabolic syndrome [Text] / C. Denzer, R. Mucche, H. Mayer [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2003. –N 16. – P. 1225–1232.
153. Devaraj, S. Low vitamin D levels in Northern American adults with the metabolic syndrome [Text] / S. Devaraj, G. Jialal, T. Cook [et al.] // *Horm. Metab. Res.* – 2011. - N 43. – P. 72–74.
154. Dhuper, S. Association of lipid abnormalities with measures and severity of adiposity and insulin resistance among overweight children and adolescents [Text] / S. Dhuper, S. Sakowitz, J. Daniels [et al.] // *J. Clin. Hypertes. (Greenwich)*. – 2009. – N

11. – P. 594-600.
155. Doycheva, I. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adolescents and Young Adults: The Next Frontier in the Epidemic [Text] / I. Doycheva, K.D. Watt, N.Alkhoury // *Hepatology*. – 2017. – V. 65. – N 6. – P. 2100-2109.
156. Ducloux, R. Vitamin D deficiency before bariatric surgery: should supplement intake be routinely prescribed? [Text] / R. Ducloux, E. Nobécourt, J.M. Chevallier [et al.] // *Obes. Surg.* – 2011. –N 21. – P. 556–560.
157. Dulloo, A.G. Pathways from dieting to weight regain, to obesity and to the metabolic syndrome: an overview [Text] / A.G. Dulloo, J.P.Montani // *Obes. Rev.* – 2015. - Feb;16 Suppl 1. – P.1-6.
158. Ebbeling, C.B. Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure [Text] / C.B. Ebbeling, D.B. Pawlak, D.S. Ludwig // *The Lancet* – 2002. - N 360. – P. 473-482.
159. Eckel, R.H. Carbohydrate balance predicts weight and fat gain in adults [Text] / R.H. Eckel, T.L. Hernandez, M.L. Bell [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2006. – N 83. – P. 803–808.
160. Ennes Dourado Ferro, F. Biomarkers of metabolic syndrome and its relationship with the zinc nutritional status in obese women [Text] / F. Ennes Dourado Ferro, V. de Sousa Lima, N. Mello Soares [et al.] // *Nutr. Hosp.* 2011. – N 26. – P. 650-654.
161. Escalente, Y. Improvement of the lipid profile with exercise in obese children: a systematic review [Text] / Y. Escalente, J.M. Saavedra, A. Garcia-Hermoso [et al.] // *Prev. Med.* – 2012. - N 54. – P. 293-301.
162. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report [Text] // *Pediatrics*. - 2011 – N 128 Suppl 5. – P. S213–256.
163. Fang, J. Carotid intima-media thickness in childhood and adolescent obesity: relationship to abdominal obesity, high triglyceride level and insulin resistance [Text]

- / J. Fang, J.P. Zhang, C.X. Luo [et al.] // Int. J. Med. Sci. – 2010. – N 7. –P. 278-283.
164. Fernandez, J.R. Genetic influences in childhood obesity: recent progress and recommendations for experimental designs [Text] / J.R. Fernandez, Y.C. Klimentidis, A. Dulin-Keita [et al.] // Int. J. Obes. – 2012. – N 36. –P. 479–484.
165. Fernández, J.R. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents [Text] / J.R. Fernández, D.T. Redden, A. Pietrobelli [et al.] // J. Pediatr. – 2004. – V. 145. – N 4. – P. 439-44.
166. Fitch, A. Prevention and Management of Obesity for Children and Adolescents [Text] / A. Fitch, C. Fox, K. Bauerly [et al.] // 2013. [электронный ресурс]: URL: [www.icsi.org/\\_asset/tn5cd5/ObesityChildhood.pdf](http://www.icsi.org/_asset/tn5cd5/ObesityChildhood.pdf).
167. Flatt, J.P. Effects of dietary fat on postprandial substrate oxidation and on carbohydrate and fat balances [Text] / J.P. Flatt, E. Ravussin, K.J. Acheson [et al.] // J. Clin. Invest. – 1985. – N 76. – P. 1019–1024.
168. Flatt, J.P. The difference in the storage capacities for carbohydrate and for fat, and its implications in the regulation of body weight [Text] / J.P. Flatt // Ann. NY Acad. Sci. – 1987. – N 499. – P. 104–123.
169. Ford, E.S. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents [Text] / E.S. Ford, C. Li, S. Cook [et al.] // Circulation. – 2007. - N 115. – P. 2526–32.
170. Ford, E.S. Trends in risk factors for cardiovascular disease among children and adolescents in the United States [Text] / E.S. Ford, A.H. Mokdad, U.A. Ajani // Pediatrics. – 2004. – N 114. – P. 1534 –1544.
171. Fornari, E. Treatment of Metabolic Syndrome in Children [Text] / E. Fornari, C. Maffei // Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Oct 15;10:702. [электронный ресурс]: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6803446/>
172. Freedman, D.S. The relation of menarcheal age to obesity in childhood and adulthood: the Bogalusa heart study [Text] / D.S. Freedman, L.K. Khan, M.K. Serdula

- [et al.] // BMC Pediatr. – 2003. – [электронный ресурс]: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC156622/>
173. Freedman, D.S. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study [Text] / D.S. Freedman, Z. Mei, S.R. Srinivasan [et al.] // J. Pediatr. – 2007. – V. 150. – P. 12-17 e2.
  174. Friedemann, C. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis [Text] / C. Friedemann, C. Heneghan, K. Mahtani [et al.] // BMJ – 2012. – V. 345. – P. e4759.
  175. Fu, J.F. Nonalcoholic steatohepatitis in obese children: the prevalence and possible mechanism [Text] / J.F. Fu, L. Liang, C.L. Wang [et al.] // Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2006. – V. 35. – N 1. – P. 64–8.
  176. Fusillo, S. Nonalcoholic fatty liver disease [Text] / S. Fusillo, B. Rudolph // Pediatrics in Review. – 2015. – V. 36. – N 5. – P. 198-206.
  177. Galgani, J. Energy metabolism, fuel selection and body weight regulation [Text] / J. Galgani, E. Ravussin // Int. J. Obes. (Lond). – 2008. – V. 32 Suppl 7. – P. S109-S119.
  178. Galgani, J.E. Metabolic flexibility in response to glucose is not impaired in people with type 2 diabetes after controlling for glucose disposal rate [Text] / J.E. Galgani, L.K. Heilbronn, K. Azuma [et al.] // Diabetes. – 2008. – N 57. – P. 841–845.
  179. Garanty-Bogacka, B. Serum 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D) in obese adolescents [Text] / B. Garanty-Bogacka, M. Syrenicz, J. Goral [et al.] // Pol. J. Endocrinol. – 2011. – V. 62. – P. 506-511.
  180. Garcia, O.P. Zinc, vitamin A, and vitamin C status are associated with leptin concentrations and obesity in Mexican women: Results from a cross-sectional study [Text] / O.P.Garcia, D.Ronquillo, M. del Carmen Caamaño [et al.] // Nutr. Metab. (Lond.). – 2012. – N 9. – P. 59.
  181. García, O.P., Zinc, Iron and Vitamins A, C and E Are Associated with Obesity, Inflammation, Lipid Profile and Insulin Resistance in Mexican School-Aged Children

- [Text] / O.P.García, D.Ronquillo, M. del Carmen Caamaño [et al.] // *Nutrients*. – 2013. – V. 5. – P. 5012-5030.
182. Garcia, O.P. Impact of micronutrient deficiencies on obesity [Text] / O.P. Garcia, K.Z. Long, J.L. Rosado // *Nutr. Rev.* – 2009. - N 67. – P. 559-572.
183. Gepstein, V. Obesity as the Main Risk Factor for Metabolic Syndrome in Children [Text] / V. Gepstein, R. Weiss // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 - [электронный ресурс]: URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC\\_6706788/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC_6706788/)
184. Gilbert-Diamond, D. Vitamin D deficiency and anthropometric indicators of adiposity in school-age children: a prospective study [Text] / D. Gilbert-Diamond, A. Baylin, M. Mora-Plazas [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. –V. 92. – N 6. – P. 1446-1451.
185. Giorgio, V. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets [Text] / V. Giorgio, F. Prono, F. Graziano [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2013.- N 25. – P. 13-40.
186. Goss, A.M. Effects of a eucaloric reduced-carbohydrate diet on body composition and fat distribution in women with PCOS [Text] / A.M. Goss, P.C. Chandler-Laney, F. Ovalle [et al.] // *Metabolism*. – 2014. – V. 63. – N 10. – P. 1257-1264.
187. Graf, C. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents [Text] / C. Graf, N. Ferrari // *Visc. Med.* – 2016. – V. 32. – N 5. - P. 357-362.
188. Gunnell, L. Does breastfeeding affect the risk of childhood obesity? [Text] / L. Gunnell, J. Neher, S. Safranek // *J. Fam. Pract.* – 2016. – V. 65. – N 12. –P. 931-932.
189. Gutiérrez-Medina, S. High prevalence of vitamin D deficiency among Spanish obese children and adolescents [Text]. S. Gutiérrez-Medina, T. Gavela-Pérez, M.N. Domínguez-Garrido [et al.] *An Pediatr (Barc)*. – 2014. – V. 80. – N 4. – P. 229-235.
190. Guzzaloni, G. Liver steatosis in juvenile obesity: correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycemic and insulinemic responses to an oral glucose tolerance test [Text] / G. Guzzaloni, G. Grugni, A. Minocci [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2000. – N 24. – P. 772–776.
191. Hampl, S. Effectiveness of a Hospital-Based Multidisciplinary Pediatric Weight

- Management Program: Two-Year Outcomes of PHIT Kids [Text] / S. Hampl, C. Odar Stough, K. Poppert Cordts [et al.] // *Child Obes.* – 2016. – V. 12. – N 1. – P. 20-25.
192. Hardie, D.G. Management of cellular energy by the AMP-activated protein kinase system [Text] / D.G. Hardie, J.W. Scott, D.A. Pan [et al.] // *FEBS Lett.* - 2003. – N 546. – P. 113–120.
193. Harlan, W.R. Physiologic determinants of serum urate levels in adolescence [Text] / W.R. Harlan, J. Cornoni-Huntley, P.E. Leaverton // *Pediatrics.* – 1979. – V. 63. – P. 569–575.
194. Hassink, S.G. A Clinical Guide to Pediatric Weight Management and Obesity [Text] / S.G. Hassink // Lippincott Williams & Wilkins, 2007, P. 114-129.
195. Hatfield, D.P. Impact of a Community-Based Physical Activity Program on Fitness and Adiposity Among Overweight and Obese Children [Text] / D.P. Hatfield, V.R. Chomitz, K.K. Chui [et al.] // *Health Promot Pract.* – 2017. – V. 18. – n 1. – P. 75-83.
196. Health in the European Union. Trends and analysis [Text] // Geneva: WHO, 2009.
197. Henderson, M. Influence of Adiposity, Physical Activity, Fitness, and Screen Time on Insulin Dynamics Over 2 Years in Children [Text] / M. Henderson, A. Benedetti, TA Barnett [et al.] // *JAMA Pediatr.* – 2016. – V. 170. – N 3. – P. 227-235.
198. Higgins, J.A. Resistant starch and energy balance: impact on weight loss and maintenance [Text] / J.A. Higgins // *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* – 2014. – V. 54. – N 9. – P. 1158-1166.
199. Hill, J.O. Nutrient balance in humans: effects of diet composition [Text] / J.O. Hill, J.C. Peters, G.W. Reed [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1991. – N 54. – P. 10–17.
200. Hitze, B. Determinants and impact of sleep duration in children and adolescents: data of the Kiel Obesity Prevention Study [Text] / B. Hitze, A. Bosy-Westphal, F. Bielfeldt [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2009. – V. 63. – N 6. – P. 739-746.
201. Ho, M. Effectiveness of lifestyle interventions in child obesity: Systematic review with meta-analysis [Text] / M. Ho, S.P. Garnett, L. Baur [et al.] // *Pediatrics.* – 2012. – N 130. – P. e1647–e1671.
202. Ho, M. Impact of dietary and exercise interventions on weight change and



- metabolic outcomes in obese children and adolescents: A systematic review and meta-analysis of randomized trials [Text] / M. Ho, S.P. Garnett, L.A. Baur [et al.] // *JAMA Pediatr.* – 2013. – V. 167. – P. 759–768.
203. Hobkirk, J.P. The metabolic inter-relationships between changes in waist circumference, triglycerides, insulin sensitivity and small, dense low-density lipoprotein particles with acute weight loss in clinically obese children and adolescents [Text] / J.P. Hobkirk, R.F. King, I Davies [et al.] // *Pediatr. Obes.* – 2014. – V. 9. – N 3. – P. 209-217.
204. Holick, M.F. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline [Text] / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – V. 96. – N 7. – P. 1911–1930.
205. Holick, M.F. Vitamin D deficiency [Text] / M.F. Holick // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – V. 357. – P. 266–281.
206. Hopkins, M. Energy balance, body composition, sedentariness and appetite regulation: pathways to obesity [Text] / M. Hopkins, J.E. Blundell // *Clin. Sci. (Lond).* – 2016. – V 130 (18). – P. 1615-1628.
207. Hosking, J. Little impact of resting energy expenditure on childhood weight and body composition: a longitudinal study (EarlyBird 47) [Text] / J. Hosking, B.S. Metcalf, A.N. Jeffery, [et al.] // *Nutr. Res.* – 2011. – V. 31. – N 1. – P. 9-13.
208. Howe, L.D. Trajectories and Transitions in Childhood and Adolescent Obesity [Text] / L.D. Howe, R. Firestone, K. Tilling [et al.] // In: Burton-Jeangros, C., Cullati, S., Sacker, A., Blane, D., editors. *A Life Course Perspective on Health Trajectories and Transitions* [электронный ресурс]: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK385368/>
209. Hsu, C.S. Increasing insulin resistance is associated with increased severity and prevalence of gastro-oesophageal reflux disease [Text] / C.S. Hsu, P.C. Wang, J.H. Chen [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011. – V. 34. – N 8. – P. 994-1004.
210. Hua, Q. A cohort study on the relationship between body mass index and blood

- pressure, blood lipid, blood glucose, left ventricular structure and function in adolescents during transition period [Text] / Q. Hua, Z. Liu, R. Liu [et al.] // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* – 2006. – V. 27. – N 8. – P. 655–658.
211. Johannsen, D.I. Spontaneous physical activity: relationship between fidgeting and body weight control [Text] / D.I. Johannsen, E. Ravussin // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* – 2008. – N 15. – P. 409–415.
212. Kallel, L. Metabolic syndrome is associated with gastroesophageal reflux disease based on a 24-hour ambulatory pH monitoring [Text] / L. Kallel, N. Bibani, M. Fekih, [et al.] // *Dis. Esophagus.* – 2011. – V. 24. – N 3. – P. 153-159.
213. Kanbay, M. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease [Text] / M. Kanbay, M. Segal, B. Afsar [et al.] // *Heart.* – 2013. – N 99. - P. 759–766.
214. Karam, J.G. Medical management of obesity: an update [Text] / J.G.Karam, S. El-Sayegh, F. Nessim [et al.] // *Minerva Endocrinol.* – 2007 – V. 32. – N 3. – P. 185-207.
215. Kavey, R.E. Combined dyslipidemia in childhood [Text] / R.E. Kavey // *J. Clin. Lipidol.* – 2015. - N 9(5 Suppl). – P. S41-56.
216. Kavey, R.E. Combined Dyslipidemia in Children and Adolescents [Text] / R.E. Kavey // In: L.J. De Groot [et al.], editors. *Endotext* [Internet]. 2000-2016. [электронный ресурс]; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395577/>
217. Kayaniyil, S. Association of vitamin D with insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes [Text] / S. Kayaniyil, R. Vieth, R. Retnakaran [et al.] // *Diabetes Care* – 2010. - N 33. – P. 1379–1381.
218. Kelishadi, R. Systematic review on the association of abdominal obesity in children and adolescents with cardio-metabolic risk factors [Text] / R. Kelishadi, P. Mirmoghtadaee, H. Najafi [et al.] // *J. Res. Med. Sci.* – 2015. – V. 20(3). – P. 294–307.
219. Kell, K.P. Added sugars in the diet are positively associated with diastolic BP and triglycerides in children [Text] / K.P. Kell, M.I. Cardel, M.M. BohanBrown [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2014. – V. 100. – N 1. – P. 46-52.

220. Kelly, A. A cross-sectional study of vitamin D and insulin resistance in children [Text] / A. Kelly, L.J. Brooks, S. Dougherty [et al.] // Arch. Dis. Child. – 2011. – V. 96. – N 5. – P. 447-52.
221. Kelly, R.K. Development of hypertension in overweight adolescents: a review [Text] / R.K. Kelly, C.G. Magnussen, M.A. Sabin [et al.] // Adolesc. Health. Med. Ther. – 2015. – N 6. – P. 171-187.
222. Kelsey, M.M. Insulin Resistance of Puberty [Text] / M.M. Kelsey, P.S. Zeitler // Curr Diab Rep. – 2016. – V. 16. – N 7. – P. 64.
223. Kelsey, M.M. Age-related consequences of childhood obesity [Text] / M.M. Kelsey, A. Zaepfel, P. Bjornstad [et al.] // Gerontology – 2014. - N 60. – P. 222–228.
224. Khor, G.L. High prevalence of vitamin D insufficiency and its association with BMI-for-age among primary school children in Kuala Lumpur, Malaysia [Text] / G.L. Khor, W.S. Chee, Z.M. Shariff [et al.] // BMC Public Health. – 2011. - N 11. – P. 95.
225. Kien, C.L. Increasing dietary palmitic acid decreases fat oxidation and daily energy expenditure [Text] / C.L. Kien, J.Y. Bunn, F. Ugrasbul // Am. J. Clin. Nutr. – 2005. – V. 82. – N 2. – P. 320-326.
226. Kim, K. Body fat percentile curves for Korean children and adolescents: a data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2010 [Text] / K. Kim, S.H. Yun, M.J. Jang [et al.] // J. Korean Med. Sci. – 2013. – N 28. – P. 443-449.
227. Kivity, S. Association of serum uric acid and cardiovascular disease in healthy adults [Text] / S. Kivity, E. Kopel, E. Maor [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2013. – V. 111. – P. 1146–51.
228. Knowler, W.C. Obesity in the Pima Indians: its magnitude and relationship with diabetes [Text] / W.C. Knowler, D.J. Pettitt, M.F. Saad [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 1991. – N 53. – P. 1543S–1551S.
229. Korsten-Reck, U. Frequency of secondary dyslipidemia in obese children [Text] / U. Korsten-Reck, K. Kromeyer-Hauschild, K. Korsten [et al.] // Vasc. Health Risk Manag. – 2008. – N 4. – P. 1089-1094.

230. Kuczmarski, R.J. (2000) CDC Growth Charts: United States. Advance Data from Vital and Health Statistics no. 314 [Text] / R.J.Kuczmarski, C.L.Ogden, L.M.Grummer-Strawn [et al.] // [электронный ресурс]: URL: <https://www.cdc.gov/nchs/data/ad/ad314.pdf>
231. Kuller, L. Nuclear magnetic resonance spectroscopy of lipoproteins and risk of coronary heart disease in the cardiovascular health study [Text] / L. Kuller, A. Arnold, R. Tracy [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – N 22. – P. 1175-1180.
232. Kurtoglu, S. Body fat reference curves for healthy Turkish children and adolescents [Text] / S. Kurtoglu, M.M. Mazicioglu, A. Ozturk [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2010. – V. 169. – P. 1329-1335.
233. Lagunova, Z. Vitamin D status in Norwegian children and adolescents with excess body weight [Text] / Z. Lagunova, A.C. Porojnicu, F.A. Lindberg [et al.] // *Pediatr Diabetes.* – 2011. – N 12. – P. 120–126.
234. Laurson, K.R. Body fat percentile curves for U.S. children and adolescents [Text] / K.R. Laurson, J.C. Eisenmann, G.J. Welk // *Am. J. Prev. Med.* – 2011. – N 41(4 Suppl 2). – P. S87-92.
235. Lavine, J.E. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population [Text] / J.E. Lavine, J.B. Schwimmer // *Clin. Liver. Dis.* – 2004. - N 8. – P. 549 –558.
236. Lawlor, D.A. Nonalcoholic fatty liver disease, liver fibrosis, and cardiometabolic risk factors in adolescence: A cross-sectional study of 1874 general population adolescents [Text] / D.A.Lawlor, M.Callaway, C.Macdonald-Wallis [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – V. 99. – P. E410–E417.
237. Lee, S. Fat oxidation in black and white youth: a metabolic phenotype potentially predisposing black girls to obesity [Text] / S. Lee, S.A. Arslanian // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – V. 93. – N 11. – P. 4547-4551.
238. Leuscher, U. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) [Text] / U. Leuscher // Dr. Falk Pharma GmbH, 2006, 5th edition. – 30 p.
239. Levy-Marchal, C. Long-term metabolic consequences of being born small for gestational age [Text] / C. Levy-Marchal, D. Jaquet // *Pediatr. Diabetes.* – 2004. - N 5.

- P. 147–153.
240. Lin, H.F. Heritabilities of the metabolic syndrome and its components in the Northern Manhattan Family Study [Text] / H.F Lin, B. Boden-Albala, S.H. Juo [et al.] // *Diabetologia*. – 2005. – V. 48. – P. 2006–2012.
241. Lobstein, T. Obesity in children and young people: a crisis in public health [Text] / T. Lobstein, L. Baur, R. Uauy // *Obes. Rev.* – 2004. - Suppl 1. – P. 4-104.
242. Loeffler, L.F. Uric acid level and elevated blood pressure in US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006 [Text] / L.F. Loeffler, A. Navas-Acien, T.M. Brady [et al.] // *Hypertension*. – 2012. – V. 59. – P. 811–817.
243. Lu, H. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis [Text] / H.Lu, H. Liu, F. Hu [et al.] // *International Journal of Endocrinology*. – 2013 [электронный ресурс]: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3639649/>
244. Lucas, C. A systematic review of the present and future of non-alcoholic fatty liver disease [Text] / C. Lucas, G. Lucas, N. Lucas [et al.] // *Clin. Exp. Hepatol.* – 2018. – V. 4. - N 3. – P. 165–174.
245. Luciano, R. Percentiles of serum uric acid and cardiometabolic abnormalities in obese Italian children and adolescents [Text] / R. Luciano, B. Shashaj, M.R. Spreghini, [et al.] // *Italian Journal of Pediatrics*. – 2017. – N 43. – P. 3.
246. Lurbe, E. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension [Text] / E. Lurbe, R. Cifkova, J. Cruickshank [et al.] // *J. of Human Hypertension*. – 2009. – V. 27. – P. 1719–1742.
247. Maguolo, A. Acanthosis nigricans in childhood: A cutaneous marker that should not be underestimated, especially in obese children [Text] / A. Maguolo, C. Maffeis // *Acta Paediatr.* – 2019. [электронный ресурс]: URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apa.15031>
248. Marson, E.C. Effects of aerobic, resistance, and combined exercise training on insulin resistance markers in overweight or obese children and adolescents: A

- systematic review and meta-analysis [Text] / E.C. Marson, R.S. Delevatti, A.K. Prado [et al.] // *Prev. Med.* – 2016. – N 93. – P. 211-218.
249. Martínez-Vizcaíno, V. Gender differences on effectiveness of a school-based physical activity intervention for reducing cardiometabolic risk: a cluster randomized trial [Text] / V. Martínez-Vizcaíno, M. Sánchez-López, B. Notario-Pacheco [et al.] // *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* – 2014. – V. 10. – N 11. – P. 154.
250. McGill, H.C. Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group [Text] / H.C. McGill, Jr., C.A. McMahan, A.W. Zieske [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – V. 20. – P. 1998-2004.
251. McGovern, L. Clinical review: Treatment of pediatric obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized trials [Text] / L. McGovern, J.N. Johnson, R. Paulo [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – V. 93. – P. 4600–4605.
252. McNeill, G. Inter-individual differences in fasting nutrient oxidation and the influence of diet composition [Text] / G. McNeill, A.C. Bruce, A. Ralph [et al.] // *Int. J. Obes.* – 1988. – N 12. – P. 455–463.
253. Miller, M. Triglycerides and cardiovascular disease. A scientific statement from the American Heart Association [Text] / M. Miller, N.J. Stone, C. Ballantyne [et al.] // *Circulation.* – 2011. – V. 123. – P. 2292-2333.
254. Molleston, J.P. Histological abnormalities in children with nonalcoholic Fatty liver disease and normal or mildly elevated alanine aminotransferase levels [Text] / J.P. Molleston, J.B. Schwimmer, K.P. Yates, [et al.] // *J. Pediatr.* – 2014. – V. 164. – N 4. – P. 707–713 e3.
255. Mooney, S.J. Comparison of anthropometric and body composition measures as predictors of components of the metabolic syndrome in a clinical setting [Text] / S.J. Mooney, A. Baecker, A.G. Rundle // *Obes. Res. Clin. Pract.* – 2013. – N. 7. – P. e55-66.
256. Morrison, J.A. Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular

- disease 25 years later: the Princeton Lipid Research Clinics Follow-up Study [Text] / J.A. Morrison, L.A. Friedman, C. Gray-McGuire // *Pediatrics*. – 2007. – V. 120. – P. 340-345.
257. Morrison, J.A. Childhood risk factors predict cardiovascular disease, impaired fasting glucose plus type 2 diabetes mellitus, and high blood pressure 26 years later at a mean age of 38 years: the Princeton-lipid research clinics follow-up study [Text] / J.A. Morrison, C.J. Glueck, P. Wang // *Metabolism*. – 2012. – V. 61. – P. 531-541.
258. Nadeau, K.J. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with metformin versus lifestyle intervention in insulin-resistant adolescents [Text] / K.J Nadeau, L.B. Ehlers, P.S. Zeitler [et al.] // *Pediatr. Diabetes*. – 2009. – N. 10. – P. 5–13.
259. Nathan, B.M. Metabolic complications of obesity in childhood and adolescence: more than just diabetes [Text] / B.M. Nathan, A. Moran // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* – 2008. – V. 15. – N 1. – P. 21-29.
260. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland [Text] // *Pediatrics*. – 2004. – V. 114. – P. 555–576.
261. Newman, W.P., 3<sup>rd</sup>. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The Bogalusa Heart Study [Text] / W.P. Newman, 3<sup>rd</sup>, D.S. Freedman, A.W. Voors [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1986. – V. 314. – P. 138-144.
262. Nielsen, L.A. The Impact of Familial Predisposition to Obesity and Cardiovascular Disease on Childhood Obesity [Text] / L.A. Nielsen, T.R.H. Nielsen, J.-C. Holm // *Obes. Facts*. – 2015. – N 8. – P. 319-328.
263. Nobili, V. Vitamin D levels and liver histological alterations in children with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [Text] / V. Nobili, V. Giorgio, D. Liccardo [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2014. – V. 170. – N 4. – P. 547-553.
264. Nobili, V. NAFLD in children: a prospective clinical pathological study and effect

- of lifestyle advice [Text] / V. Nobili, M. Marcellini, R. Devito [et al.] // *Hepatology*. – 2006. – V. 44. – P. 458-465.
265. Norman, A.W. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin [Text] / A.W. Norman, J.B. Frankel, A.M. Heldt, G.M. Grodsky // *Science*. – 1980. – V. 209. – P. 823–825.
266. Nunlee-Bland, G. Vitamin D deficiency and insulin resistance in obese African-American adolescents [Text] / G. Nunlee-Bland, K. Gambhir, C. Abrams [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2011. – V. 24. – P. 29–33.
267. Oddy, W.H. Early infant feeding and adiposity risk: from infancy to adulthood [Text] / W.H. Oddy, T.A. Mori, R.C. Huang [et al.] // *Ann. Nutr. Metab.* – 2014. – V. 64. – N 3-4. – P. 262-270.
268. Ogden, C.L. Smoothed percentage body fat percentiles for U.S. children and adolescents, 1999-2004 [Text] / C.L. Ogden, Y. Li, D.S. Freedman [et al.] // *Nat. Health. Stat. Report*. – 2011. – V. 43. – P. 1-7.
269. Ohta, T. Follow up study on children with dyslipidaemia detected by mass screening at 18 months of age: effect of 12 months dietary treatment [Text] / T. Ohta, R. Nakamura, Y. Ikeda [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 1993. – V. 152. – N 11. – P. 939-943.
270. Ortega-Cortes, R. Models Predictive of Metabolic Syndrome Components in Obese Pediatric Patients [Text] / R. Ortega-Cortes, X. Trujillo, E.F. Hurtado López [et al.] // *Arch. Med. Res.* – 2016. – V. 47. - N 1. – P. 40-48.
271. Pacifico, L. Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children [Text] / L. Pacifico, V. Cantisani, C. Anania, [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2009. – V. 160. – P. 45–52.
272. Pacifico, L. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart in children and adolescents [Text] / L. Pacifico, C. Chiesa, C. Anania [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – V. 20. – N. 27. – P. 9055-9071.
273. Pacifico, L. Left ventricular dysfunction in obese children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease [Text] / L.Pacifico, M. DiMartino, A. DeMerulis [et



- al.] // *Hepatology*. – 2014. – V. 59. – N 2. – P. 461–470.
274. Papandreou, D. Is non-alcoholic fatty liver disease in obese children associated with lipid profile and anthropometric measurements? [Text] / D. Papandreou, I. Rousso, V. Bouzouki [et al.] // *Eur. e-J. Clin. Nutr. Metab.* – 2006. – N. 1. P. 239.
275. Park, H.S. Relation between elevated serum alanine aminotransferase and metabolic syndrome in Korean adolescents [Text] / H.S. Park, J.H. Han, K.M. Choi [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2005. – V. 82. – N 5. – P. 1046-1057.
276. Park, H.S. Familial aggregation of the metabolic syndrome in Korean families with adolescents [Text] / H.S. Park, J.Y. Park, S.I. Cho // *Atherosclerosis*. – 2006. – V. 186. – P. 215–221.
277. Park, H.W. Adolescent build plotting on body composition chart and the type of diabetes mellitus [Text] / H.W. Park, Y.H. Kim, M. Cho [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 2012. – V. 27. – P. 1385-90.
278. Park, H.W. Reference values of body composition indices: the Korean National Health and Nutrition Examination Surveys [Text] / H.W. Park, H.Y. Yoo, C.H. Kim [et al.] // *Yonsei Med. J.* – 2015. – V. 56. – P. 95-102.
279. Parsons, T.J. Fetal and early life growth and body mass index from birth to early adulthood in 1958 British cohort: Longitudinal study [Text] / T.J. Parsons, C. Power, O. Manor // *BMJ*. – 2001. – V. 323 (12). – P.1331-1335.
280. Patro-Gołąb, B. Nutritional interventions or exposures in infants and children aged up to 3 years and their effects on subsequent risk of overweight, obesity and body fat: a systematic review of systematic reviews [Text] / B. Patro-Gołąb, B.M. Zalewski, M. Kołodziej [et al.] // *Obes. Rev.* – 2016. – V. 17(12). – P. 1245-1257.
281. Pedrosa, C. Markers of metabolic syndrome in obese children before and after 1-year lifestyle intervention program [Text] / C. Pedrosa, B.M. Oliveira, I. Albuquerque [et al.] // *Eur. J. Nutr.* – 2011. – V. 50. –P. 391–400.
282. Pereira, M.A. Effects of a low-glycemic load diet on resting energy expenditure and heart disease risk factors during weight loss [Text] / M.A. Pereira, J. Swain, A.B. Goldfine [et al.] // *JAMA*. – 2004. V. 292(20). – P. 2482-2490.

283. Perticone, M. Additive effect of non-alcoholic fatty liver disease on metabolic syndrome-related endothelial dysfunction in hypertensive patients [Text] / M. Perticone, A. Cimellaro, R. Maio [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – V. 17(4). – P. 456.
284. Pittas, A.G. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [Text] / A.G. Pittas, J. Lau, F.B. Hu [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – V. 92. – P. 2017-2029.
285. Prevention of pediatric overweight and obesity. American academy of pediatrics policy statement. Committee on nutrition [Text] // *Pediatrics.* – 2003. – V. 112. - N 2. - P. 424-30.
286. Pugh, C.J. Exercise-induced improvements in liver fat and endothelial function are not sustained 12 months following cessation of exercise supervision in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [Text] / C.J. Pugh, V.S. Sprung, H. Jones [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond).* – 2016. – V. 40(12). – P. 1927-1930.
287. Qasim, A. On the origin of obesity: identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations [Text] / A. Qasim, M. Turcotte, R.J. de Souza [et al.] // *Obes. Rev.* – 2018. – V. 19(2). – P. 121-149.
288. Rajakumar, K. Vitamin D status, adiposity, and lipids in black American and Caucasian children [Text] / K. Rajakumar, J. de las Heras, T.C. Chen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – V. 96. – P. 1560–1567.
289. Ravussin, E. Determinants of 24-h energy expenditure in man. Methods and results using a respiratory chamber [Text] / E. Ravussin, S. Lillioja, T.E. Anderson [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1986. – V. 78. – P. 1568–1578.
290. Ravussin, E. Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain [Text] / E. Ravussin, S. Lillioja, W.C. Knowler [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1988. – V. 318. – P. 467–472.
291. Ravussin, E. Metabolic predictors of obesity: crosssectional versus longitudinal data [Text] / E. Ravussin, B.A. Swinburn // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1993. – V. 17. – P. S28–S31.
292. Regnell, S.E. Magnetic resonance imaging reveals altered distribution of hepatic

- fat in children with type 1 diabetes compared to controls [Text] / S.E. Regnell, P. Peterson, L. Trinh [et al.] // *Metabolism*. – 2015. – V. 64. – P. 872–878.
293. Rifas-Shiman, S.L. Two-year follow-up of a primary care-based intervention to prevent and manage childhood obesity: the High Five for Kids study [Text] / S.L. Rifas-Shiman, E.M. Taveras, S.L. Gortmaker [et al.] // *Pediatr. Obes.* – 2016. – V. 12(3). – P. e24-e27: [электронный ресурс]: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6067009/>
294. Rising, R. Food intake measured by an automated food-selection system: relationship to energy expenditure [Text] / R. Rising, S. Alger, V. Boyce [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1992. – V. 55. – P. 343–349.
295. Roberts, C.K. Combined diet and exercise interventions can improve metabolic outcomes in obese children, even with only small changes in weight [Text] / C.K. Roberts // *Evid. Based Med.* – 2014. – N 19. – P. e9.
296. Robins, S.J. Insulin resistance and the relationship of dyslipidemia to coronary heart disease: the Framingham Heart Study [Text] / S.J. Robins, A. Lyass, J.P. Zachariah [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. – V. 31. – P. 1208-14.
297. Rosen, C.J. The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement [Text] / C.J. Rosen, J.S. Adams, D.D. Bikle [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2012. – V. 33(3). P. 456–492.
298. Ross, A.C. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know [Text] / A.C. Ross, J.E. Manson, S.A. Abrams [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – V. 96. – P. 53–58.
299. Ruth, M.R. Consuming a hypocaloric high fat low carbohydrate diet for 12 weeks lowers C-reactive protein, and raises serum adiponectin and high density lipoprotein-cholesterol in obese subjects [Text] / M.R. Ruth., A.M. Port, M. Shah [et al.] // *Metab. Clin. Exp.* – 2013. – V. 62(12). – P. 1779–87.
300. Saavedra, J.M. Effects of Exercise and/or Diet Programs on Kinanthropometric and Metabolic Parameters in Obese Children: a Pilot Study [Text] / J.M. Saavedra, A.

- Garcia-Hermoso, Y. Escalante // *J. Hum. Kinet.* – 2011. – V. 29. – P. 67-78.
301. Saland, J.M. Update of the metabolic syndrome in children [Text] / J.M. Saland // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2007. – V. 19. – P. 183-191.
302. Salvatore, D. The prevalence of abnormal metabolic parameters in obese and overweight children [Text] / D. Salvatore, A. Satnick, R. Abell [et al.] // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 2014. - V. 38. – P. 852-855.
303. Sandholt, C.H. Genome-wide association studies of human adiposity: zooming in on synapses [Text] / C.H. Sandholt, N. Grarup, O. Pedersen [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2015. – V. 418. Pt 2. – P. 90-100.
304. Santiprabhob, J. Outcomes of group-based treatment program with parental involvement for the management of childhood and adolescent obesity [Text] / J. Santiprabhob, C. Leewanun, K. Limprayoon [et al.] // *Patient Educ. Couns.* – 2014. – V. 97. – P. 67–74.
305. Sartorio, A. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese children [Text] / A. Sartorio, A. Del Col, F. Agosti [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2007. – V. 61(7). – P. 877-883.
306. Schrauwen, P. Changes in fat oxidation in response to a high-fat diet [Text] / P. Schrauwen, W.D. van Marken Lichtenbelt, W.H. Saris [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1997. – V. 66. – P. 276–282.
307. Schrauwen, P. The role of high-fat diets and physical activity in the regulation of body weight [Text] / P. Schrauwen, K.R. Westerterp // *Br. J. Nutr.* – 2000. – V. 84. – P. 417–427.
308. Schutz, Y. Failure of dietary fat intake to promote fat oxidation: a factor favoring the development of obesity [Text] / Y. Schutz, J.P. Flatt, E. Jequier // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1989. – V. 50. – P. 307–314.
309. Schutz, Y. Role of fat oxidation in the long-term stabilization of body weight in obese women [Text] / Y. Schutz, A. Tremblay, R.L. Weinsier [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1992. – V. 55. – P. 670–674.
310. Schwimmer, J.B. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological

- correlations of pediatric nonalcoholic fatty liver disease [Text] / J.B. Schwimmer, R. Deutsch, J.B. Rauch [et al.] // *J. Pediatr.* – 2003. – V. 143. – P. 500–505.
311. Schwimmer, J.B. Prevalence of fatty liver in children and adolescents [Text] / J.B. Schwimmer, R. Deutsch, T. Kahen [et al.] // *Pediatrics.* – 2006. – V. 118 (4). P. 1388-1393.
312. Seidell, J.C. Fasting respiratory exchange ratio and resting metabolic rate as predictors of weight gain: the Baltimore Longitudinal Study on Aging [Text] / J.C. Seidell, D.C. Muller, J.D. Sorkin [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1992. – V. 16. - P. 667–674.
313. Shah, J. Overview of Updated Practice Guidelines for Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease [Text] / J. Shah, T. Okubote, N. Alkhouri // *Gastroenterology & Hepatology.* – 2018. – V. 14. – N 7. - P. 407-414.
314. Sharma, V. A systematic review and meta-analysis estimating the population prevalence of comorbidities in children and adolescents aged 5 to 18 years [Text] / V. Sharma, S. Coleman, J. Nixon [et al.] // *Obes. Rev.* – 2019. – V. 20(10). - P. 1341-1349.
315. Shi, H.  $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits uncoupling protein 2 expression in human adipocytes [Text] / H. Shi, A.W. Norman, W.H. Okamura [et al.] // *FASEB J.* – 2002, V. 16. - P. 1808–1810.
316. Shin, Y.H. Vitamin D status and childhood health [Text] / Y.H. Shin, H.J. Shin, Y.-J. Lee // *Korean J. Pediatr.* – 2013. – V. 56(10). - P. 417-423.
317. Shin, Y.H. High prevalence of vitamin D insufficiency or deficiency in young adolescents in Korea [Text] / Y.H. Shin, K.E. Kim, C. Lee [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2012. – V. 171. - P. 1475-80.
318. Sinha, R. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity [Text] / R. Sinha, G. Fisch, B. Teague [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – V. 346. - P. 802–810.
319. Sipola-Leppänen, M. Resting energy expenditure in young adults born preterm - the Helsinki study of very low birth weight adults [Text] / M. Sipola-Leppänen, P.

- Hovi, S. Andersson [et al.] // PLoS One. – 2011. – V. 6(3): e17700 [электронный ресурс]: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3064571/>
320. Smith, S.R. Fat and carbohydrate balances during adaptation to a high-fat [Text] / S.R. Smith, L. de Jonge, J.J. Zachwieja [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – V. 72. - P. 450–457.
321. Spraul, M. Reduced sympathetic nervous activity. A potential mechanism predisposing to body weight gain [Text] / M. Spraul, E. Ravussin, A.M. Fontvieille [et al.] // J. Clin. Invest. – 1993. – V. 92. - P.1730–1735.
322. Srinivasan, S.R. Longitudinal changes in risk variables of insulin resistance syndrome from childhood to young adulthood in offspring of parents with type 2 diabetes: the Bogalusa Heart Study [Text] / S.R. Srinivasan, M.G. Frontini, G.S. Berenson // Metabolism. – 2003. – V. 52(4). - P. 443-450.
323. Stapleton, F.B. Uric acid excretion in normal children [Text] / F.B. Stapleton, M.A. Linshaw, K. Hassanein [et al.] // J. Pediatr. – 1978. – V. 92. - P. 911–4.
324. Strauss, R.S. Epidemic increase in childhood overweight, 1986-1998 [Text] / R.S. Strauss, H.A. Pollack // JAMA. – 2001. – V. 286 (22). - P. 2845-8.
325. Styne, B.M. Pediatric Obesity — Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline [Text] / B.M. Styne, S.A. Arslanian, E.L. Connor [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2017. – V. 102 (3). - P. 1–49.
326. Suliburska, J. Dietary intake and serum and hair concentrations of minerals and their relationship with serum lipids and glucose levels in hypertensive and obese patients with insulin resistance [Text] / J. Suliburska, P. Bogdanski, D. Pupek-Musialik [et al.] // Biol. Trace. Elem. Res. – 2011. – V. 139. - P. 137-150.
327. Sun, A.P. Unplanned medication discontinuation as a potential pharmacovigilance signal: a nested young person cohort study [Text] / A.P. Sun, B. Kirby, C. Black [et al.] // BMC Pharmacol. Toxicol. – 2014. – V. 15. - P. 11.
328. Suriawinata, A. Liver pathology in obesity [Text] / A. Suriawinata, M.J. Fiel // Semin. Liver. Dis. – 2004. –V. 24(4). - P. 363-70.
329. Swiderska-Syn, M. Hedgehog pathway and pediatric nonalcoholic fatty liver

- disease [Text] / M. Swiderska-Syn, A. Suzuki, C.D. Guy [et al.] // *Hepatology*. – 2013. – V. 57. - P.1814–1825.
330. Tabas, I. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications [Text] / I. Tabas, K.J. Williams, J. Boren // *Circulation*. – 2007. – V. 116. - P. 1832-44.
331. Tailor, A.M. An update on the prevalence of the metabolic syndrome in children and adolescents [Text] / A.M. Tailor, P.H. Peeters, T. Norat [et al.] // *Int. J. Pediatr. Obes.* – 2010. – V. 5(3). - P. 202-213.
332. Takaki, A. Multiple hits, including oxidative stress, as pathogenesis and treatment target in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) [Text] / A. Takaki, D. Kawai, K. Yamamoto // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – V. 14(10). - P. 20704–28.
333. Tang, L. Hyperuricemia in obese children and adolescents: the relationship with metabolic syndrome [Text] / L. Tang, M. Kubota, A. Nagai [et al.] // *Pediatr. Rep.* – 2010. – N 2. - P. e12.
334. Tataranni, P.A. Body weight gain in free-living Pima Indians: effect of energy intake vs expenditure [Text] / P.A. Tataranni, I.T. Harper, S. Snitker [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2003. – V. 27. - P. 1578–1583.
335. Tataranni, P.A. A low sympathoadrenal activity is associated with body weight gain and development of central adiposity in Pima Indian men [Text] / P.A. Tataranni, J.B. Young, C. Bogardus [et al.] // *Obes. Res.* – 1997. – N. 5. - P. 341–347.
336. Temple, J.L. A Guide to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Childhood and Adolescence [Text] / J.L. Temple, P. Cordero, J. Li, V. Nguyen [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – V. 17. - P. 947.
337. Than, N.N. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease [Text] / N.N. Than, P.N. Newsome // *Atherosclerosis*. – 2015. – V. 239(1). - P. 192-202.
338. Thompson, D.R. Childhood overweight and cardiovascular disease risk factors: the National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study [Text] / D.R. Thompson // *J. Pediatr.* - 2007. - V. 150. - P. 18-25.
339. Tominaga, K. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to

- obesity. An epidemiological ultrasonographic survey [Text] / K. Tominaga, J.H. Kurata, Y.K. Chen [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 1995. – V. 40 (9). - P. 2002-9.
340. Torrance, B. Overweight, physical activity and high blood pressure in children: a review of the literature [Text] / B. Torrance, K. McGuire, R. Lewanczuk [et al.] // *Vasc. Health. Risk. Manag.* – 2007. – N 3. - P. 139–149.
341. Torres, D.M. Diagnosis and Therapy of Nonalcoholic Steatohepatitis [Text] / D.M. Torres, S.A. Harrison // *Gastroenterology.* – 2008. – V. 134. - P. 1682–1698.
342. Truby, H.A. Randomized Controlled Trial of Two Different Macronutrient Profiles on Weight, Body Composition and Metabolic Parameters in Obese Adolescents Seeking Weight Loss [Text] / H.A. Truby, K. Baxter, R.S. Ware [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – V. 11(3): e0151787 [электронный ресурс]: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4811557/>
343. Tsiros, M.D. Treatment of adolescent overweight and obesity [Text] / M.D. Tsiros, N. Sinn, A.M. Coates [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2008. – V. 167(1). - P. 9-16.
344. Tsiros, M.D. Health-related quality of life in obese children and adolescents [Text] / M.D. Tsiros, J.D. Buckley, P. Grimshaw [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond).* – 2009. – V. 33. - P. 387-400.
345. Tsunoda, S. Decreases in serum uric acid by amelioration of insulin resistance in overweight hypertensive patients: effect of a low-energy diet and an insulin-sensitizing agent [Text] / S. Tsunoda, K. Kamide, J. Minami [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2002. – V. 15. - P. 697–701.
346. Turer, C.B. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children [Text] / C.B. Turer, H. Lin, G. Flores // *Pediatrics.* – 2013. – V. 131(1). - P. e152-61.
347. Ukropcova, B. Family history of diabetes links impaired substrate switching and reduced mitochondrial content in skeletal muscle [Text] / B. Ukropcova, O. Sereda, L. de Jonge [et al.] // *Diabetes.* – 2007. – V. 56. - P. 720–727.
348. Uysal, Y. Components of the metabolic syndrome are negative predictors of weight loss in obese children with lifestyle intervention [Text] / Y. Uysal, B. Wolters, C. Knop



- [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2014. – V. 33. - P. 620–625.
349. Vajro, P. Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children [Text] / P. Vajro, A. Franzese, G. Valerio [et al.] // *Pediatr.* – 2000. – V. 136. - P. 739–743.
350. Van Rompay, M.I. Sugar-sweetened beverage intake is positively associated with baseline triglyceride concentrations and changes in intake are inversely associated with changes in HDL cholesterol over 12 months in a multi-ethnic sample of children [Text] / M.I. Van Rompay, N.M. McKeown, E. Goodman [et al.] // *J. Nutr.* – 2015. – V. 145(10). - P. 2389-2395.
351. Verduci, E. Change in Metabolic Profile after 1-Year Nutritional-Behavioral Intervention in Obese Children [Text] / E. Verduci, C. Lassandro, R. Giacchero [et al.] // *Nutrients.* – 2015. – V. 7(12). - P. 10089-99.
352. Warschburger, P. Empowering Parents of Obese Children (EPOC): A randomized controlled trial on additional long-term weight effects of parent training [Text] / P. Warschburger, K. Kroeller, J. Haerting [et al.] // *Appetite.* – 2016. – V. 103. – P. 148-156.
353. Weihe, P. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives [Text] / P. Weihe, S. Weihrauch-Blüher // *Curr. Obes. Rep.* – 2019. – V. 8(4). – P. 472-479.
354. Weinsier, R.L. Metabolic predictors of obesity. Contribution of resting energy expenditure, thermic effect of food, and fuel utilization to four-year weight gain of post-obese and never-obese women [Text] / R.L. Weinsier, K.M. Nelson, D.D. Hensrud [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1995. – V. 95. - P. 980–985.
355. Weiss, R. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents [Text] / R. Weiss, J. Dziura, T.S. Burgert [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – V. 350. - P. 2362–2374.
356. Weiss, R. Metabolic Complication of Childhood Obesity: Identifying and Mitigating the Risk [Text] / R. Weiss, F.R. Kaufman // *Diabetes Care.* – 2008. – V. 31 (Suppl. 2). - P. S310-S316.

357. Weng, S.F. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy [Text] / S.F. Weng, S.A. Redsell, J.A. Swift [et al.] // Arch. Dis. Child. – 2012. – V. 97. - P. 1019-1026.
358. Weyer, C. Determinants of energy expenditure and fuel utilization in man: effects of body composition, age, sex, ethnicity and glucose tolerance in 916 subjects [Text] / C. Weyer, S. Snitker, R. Rising [et al.] // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 1999. – V. 23. - P. 715–722.
359. Wiegand, S. T2DM and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity: a problem that is no longer restricted to minority groups [Text] / S. Wiegand, U. Maikowski, O. Blankenstein [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2004. – V. 151. P. 199–206.
360. Wojcik, M. The association between metabolic complications and arterial hypertension in obese adolescents [Text] / M. Wojcik, J. Malek, D. Janus [et al.] // Neuro. Endocrinol. Lett. – 2015. – V. 36(6). - P. 583-588.
361. Wooten, J.S. Responses of LDL and HDL particle size and distribution to omega-3 fatty acid supplementation and aerobic exercise [Text] / J.S. Wooten, K.D. Biggerstaff, V. Ben-Ezra // J. Appl. – 2009. – V. 107. - P.794-800.
362. Wortsman, J. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity [Text] / J. Wortsman, L.Y. Matsuoka, T.C. Chen [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – V. 72. – P. 690–693.
363. Wu, L. Diabetic dyslipidemia [Text] / L. Wu, K.G. Parhofer // Metabolism. – 2014. – V. 63(12). - P. 1469-1479.
364. Yoon, J.S. Dietary patterns of obese high school girls: snack consumption and energy intake [Text] / J.S. Yoon, N.J Lee // Nutr. Res. Pract. – 2010. - N 4. - P. 433-437.
365. Zavala, G. Specific micronutrient concentrations are associated with inflammatory cytokines in a rural population of Mexican women with a high prevalence of obesity [Text] / G. Zavala, K.Z. Long, O.P. Garcia [et al.] // Br. J. Nutr. – 2013. – V. 109(4). – P. 686-694.

366. Zavaroni, I. Evidence for an independent relationship between plasma insulin and concentration of high density lipoprotein cholesterol and triglyceride [Text] / I. Zavaroni, O. Alpi // *Atherosclerosis*. – 1985. – V. 55. - P. 259-266.
367. Zelewski, M. Comparative studies on lipogenic enzyme activities in the liver of human and some animal species [Text] / M. Zelewski, J. Swierczynski // *Comp. Biochem. Physiol.* – 1990. – V. 95. - P. 469–472.
368. Zhang, Z. Usual intake of added sugars and lipid profiles among U.S. adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2010 [Text] / Z. Zhang, C. Gillespie, J.A. Welsh [et al.] // *J. Adolesc. Health*. – 2015. – V. 56(3). - P. 352-359.
369. Zimmet, P. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report [Text] / P. Zimmet, K.G. Alberti, F. Kaufman [et al.] IDF Consensus Group // *Pediatr. Diabetes*. – 2007. – V. 8 (5). - P. 299-306.
370. Zurlo, F. Spontaneous physical activity and obesity: crosssectional and longitudinal studies in Pima Indians [Text] / F. Zurlo, R.T. Ferraro, A.M. Fontvielle [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1992. – V. 95. - P. E296–E300.
371. Zurlo, F. Low ratio of fat to carbohydrate oxidation as predictor of weight gain: study of 24-h RQ [Text] / F. Zurlo, S. Lillioja, A. Esposito-Del Puente [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1990. – V. 93. - P. E650–E657.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Примеры меню низкокалорийной диеты для детей

Приложение 1.1. Примерное меню низкокалорийной диеты для детей 3-6 лет

Наименование блюд	Выход	Белки	Жиры	Углев оды
	граммы, мл			
<i>Первый завтрак</i>				
1. Омлет натуральный паровой	60	5,95	5,56	1,69
2. Каша из крупы «Геркулес» молочная вязкая с сахаром и сливочным маслом	160 (155/5)	5,55	7,28	27,8
3. Чай	200	-	-	-
<i>Второй завтрак</i>				
1. Сок морковный	100	1,10	0,10	12,60
2. Яблоко печёное без сахара	1 шт.	0,53	0,53	12,94
<i>Обед</i>				
1. Суп из сборных овощей вегетарианский, со сметаной, ½ порции	250/5	1,7	6,19	7,45
2. Картофельное отварной с укропом и р/м	100/5	2,11	5,41	16,92
3. Суфле из отварной рыбы (треска) паровое	100	17,41	7,44	5,07
4. Компот из сухофруктов	200	0,64	-	26,70
<i>Полдник</i>				
1. Отвар шиповника	200	0,68	0,25	9,66
2. Фрукты (груша)	150	0,60	0,45	15,45
<i>Ужин</i>				
1. Биточки мясные паровые	50	8,11	3,72	4,35
2. Винегрет овощной с р/м	160/10	2,75	10,33	13,92
3. Компот из сухофруктов	200	0,64	-	26,70
<i>На ночь</i>				
1. Кефир 1%	200	6,0	2,0	8,0
Дополнительно: хлеб ржаной	100	6,6	1,2	33,4
Итого: Энергетическая ценность 1480 ккал		53,77	49,26	189,2
				5

## Приложение 1.2 Примерное меню низкокалорийной диеты для детей 7-11 лет

Наименование блюд	Выход	Белки	Жиры	Углев оды
	граммы, мл			
<i>Первый завтрак</i>				
1. Каша гречневая рассыпчатая с р/м	155	9,03	9,59	41,94
2. Салат из моркови, яблок со сметаной	135 (115/20)	1,9	4,2	10,33
3. Чай с молоком	200 (150/50)	1,45	1,60	2,35
<i>Второй завтрак</i>				
1. Запеканка творожная без сахара	95	18,30	10,47	9,28
2. Чай	200			
<i>Обед</i>				
1. Борщ вегетарианский с картофелем, со сметаной, ½ порции	250/5	2,3	6,2	11,33
2. Тефтели мясные паровые	50	8,02	6,78	4,11
3. Брокколи отварная с растительным маслом	160 (155/5)	4,9	5,68	11,40
4. Отвар шиповника	200	0,68	0,25	9,66
<i>Полдник</i>				
1. Сок сливовый	100	0,3	0,1	15,20
2. Яблоко печёное без сахара	1 шт.	0,53	0,53	12,94
<i>Ужин</i>				
1. Омлет натуральный запечённый	70	6,24	5,88	2,16
2. Кабачки, припущенные с овощами (морковь, лук)	140	1,59	5,46	9,79
3. Компот из сухофруктов	200	0,64	-	26,7
<i>На ночь</i>				
1. Кефир 1%	200	6,0	2,0	8,0
Дополнительно: хлеб ржаной	100	6,6	1,2	33,4
Итого: Энергетическая ценность 1650 ккал		61,88	58,74	175,2

## Приложение 1.3 Примерное меню низкокалорийной диеты для детей 12-17 лет

Наименование блюд	Выход	Белки	Жиры	Углев оды
	граммы, мл			
<i>Первый завтрак</i>				
1. Омлет натуральный с зелёным горошком	130	8,26	8,85	6,47
2. Салат из помидоров и огурцов с растительным маслом	115/5	1,20	5,18	3,87
3. Компот из сухофруктов	200	0,64	-	26,7
<i>Второй завтрак</i>				
1. Суфле из моркови с творогом	215	15,41	10,19	20,54
2. Чай	-	-	-	-
<i>Обед</i>				
1. Суп рисовый с овощами вегетарианский, ½ порции	250	1,47	1,75	12,54
2. Мясо отварное без соли	55	17,91	8,72	0,65
3. Брокколи отварная с растительным маслом	155/5	4,90	5,68	11,40
4. Сок фруктовый (абрикосовый)	200	1,0	-	25,4
<i>Полдник</i>				
1. Отвар шиповника	200	0,68	0,25	9,66
2. Яблоко печёное без сахара	1 шт.	0,53	0,53	12,94
<i>Ужин</i>				
1. Рулет мясной запечённый	105	17,26	8,55	7,29
2. Салат из свежей капусты и моркови с р/м	130/5	3,41	5,19	11,61
3. Чай	200			
<i>На ночь</i>				
1. Кефир 1%	200	6,0	2,0	8,0
Дополнительно: хлеб ржаной	100	6,6	1,2	33,4
Итого: Энергетическая ценность 1628 ккал		78,67	56,89	157,1