

На правах рукописи

Павловская Елена Вячеславовна

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

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи».

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор РАН

Строкова Татьяна Викторовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент

Бокова Татьяна Алексеевна

профессор кафедры педиатрии факультета усовершенствования врачей государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»

доктор медицинских наук

Скворцова Вера Алексеевна

главный научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский Центр Здоровья Детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор

Павлов Чавдар Савов

заведующий кафедрой терапии Института профессионального образования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « _____ » _____ 2020 года в ____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.072.18 при ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1) и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Дубровская Мария Игоревна



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 метабологаммы (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 изучаются 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, Огороков 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 клинико-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 метабологаммы 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 клинико-метаболических особенностей коморбидной патологии и эффективности диетотерапии применялся комплекс клинико-anamnestических, 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 клинико-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 снижении 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.

ОБЩЕЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа проводилась в 2008-2018 гг. на базе клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (директор - член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Никитюк Д.Б.): в отделении педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии (заведующая отделением - д.м.н., профессор РАН Строкова Т.В.), в отделении клинической биохимии, иммунологии и аллергологии (заведующая отделением - к.м.н. Короткова Т.Н.)

Критериями включения были: избыточная масса тела (ИзбМТ) и ожирение у детей (SDS ИМТ $\geq +1,0$ в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями); возраст от 3 до 17 лет; наличие информированного согласия пациентов и/или их законных представителей.

Критериями не включения были: генетически обусловленное ожирение (синдромы Прадера-Вилли, Барде-Бидля, Беквита-Видемана, Робинова); сахарный диабет 1 типа; семейная гиперхолестеринемия; отказ пациентов и/или родителей от обследования.

Основную группу составили 537 детей с ожирением, группу сравнения - 104 ребенка с ИзбМТ (SDS ИМТ 1,0-1,99), сравнимых по возрасту и полу.

По результатам комплексного обследования дети основной группы были разделены на подгруппы по степеням ожирения, возрасту, полу и коморбидной патологии (рис. 1).

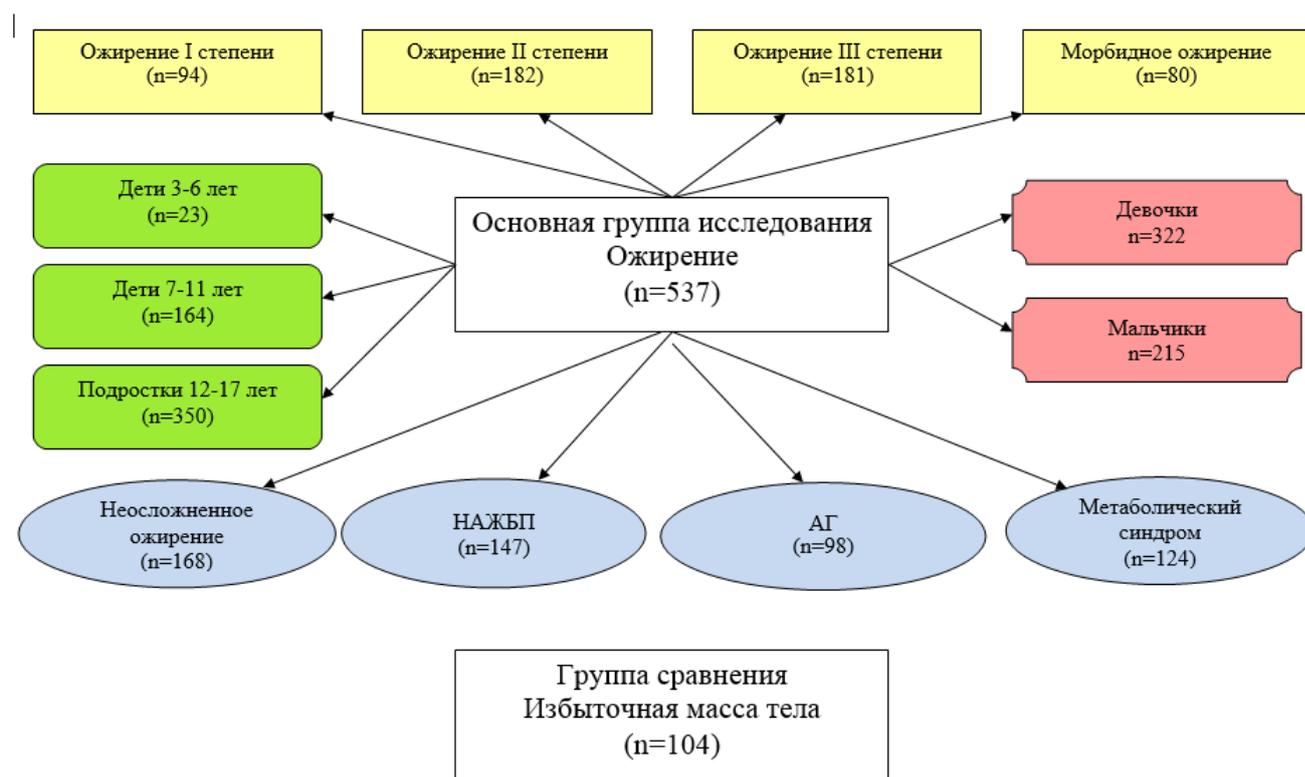


Рисунок 1 – Формирование групп исследования

В нашем исследовании дети с ожирением были разделены на 3 возрастные группы, сопоставимые по полу: 3-6 лет (n=23), 7-11 лет (n=164) и 12-17 лет (n=350). Это обусловлено использованием стандартных рационов питания, дифференцированных по возрасту с учетом различной потребности в энергии и нутриентах, разработанных в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» с 2008 года.

В соответствии с выявленной коморбидной патологией были сформированы 4 группы детей: в 1 группу «неосложненного ожирения» (НО) были включены 168 детей, не имевших НАЖБП, АГ и МС, во 2 группу – 147 детей с изолированной НАЖБП, в 3 группу – 98 детей с АГ, в том числе в сочетании с НАЖБП, в 4 группу вошли 124 ребенка с МС при наличии, либо отсутствии других коморбидных заболеваний.

Обследование носило комплексный характер и включало изучение анамнеза, в том числе генеалогического, клинический осмотр, оценку антропометрических показателей,

биохимических показателей, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, а также оценку нутритивного статуса.

Антропометрическое исследование включало определение массы тела (МТ), роста, индекса массы тела (ИМТ), SDS ИМТ, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ). Для расчета SDS ИМТ использовались программные средства ВОЗ Anthro (для детей 0-5 лет) и Anthro Plus (для детей 5-19 лет), которые позволяют оценивать антропометрические показатели детей в соответствии с нормами ВОЗ. Степень ожирения определялась на основании показателя SDS ИМТ в соответствии с действующей Российской классификацией ожирения.

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). Концентрацию инсулина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа на анализаторе «ТЕСАН» (Швейцария-Австрия); биохимические показатели – на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab Prime 60i» (США). Для определения инсулинорезистентности (ИР) вычислялся индекс HOMA-IR.

Всем детям было проведено ультразвуковое обследование органов брюшной полости на аппарате «LOGIQ S6» к.м.н. Дворяковской Г.М.

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). Для исключения наиболее частых метаболических заболеваний печени всем детям определяли уровень церулоплазмينا и α 1-антитрипсина в сыворотке крови. Стадия НАСГ диагностировалась 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 действующими российскими рекомендациями. МС у детей диагностировался в соответствии с критериями, утвержденными Международной федерацией диабета (IDF) в 2007 г.

У большинства обследованных детей была диагностирована сопутствующая патология на основании предоставленной медицинской документации и проведенного обследования. 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).

В соответствии с целью работы проводилась оценка нутритивного статуса, включавшая исследование состава тела, основного обмена, фактического питания, обеспеченности витаминами.

Показатели состава тела (содержание жировой массы (ЖМ), тощей массы (ТМ), мышечной массы (МСМ), общей воды организма (ОВО)) оценивали методом биоимпедансометрии с использованием мультиспектрального анализатора «InBody 360» (Biospace, Южная Корея).

Уровень основного обмена определяли методом непрямой калориметрии с помощью стационарного метабологафа «QuarkRMR» (Cosmed, Италия) с авторским программным обеспечением «CosmedRMR». Исследование метаболограммы включало измерение энерготрат покоя и скорости окисления макронутриентов (белков, жиров, углеводов) у 383 детей основной группы и 70 детей группы сравнения.

Индивидуальные показатели питания пациентов в домашних условиях оценивали частотным методом с использованием компьютерной программы «Анализ состояния питания человека», разработанной ФГБУ «НИИ питания» РАМН. Анализировалась энергетическая ценность рациона, уровень потребления белка, жиров, в том числе НЖК и ПНЖК (ω -3 и ω -6), углеводов, в том числе добавленного сахара и крахмала, пищевых волокон и витаминов.

Обеспеченность витаминами определяли по содержанию витаминов в сыворотке крови (D (25(OH)D), A, E, C, B₂, β -каротин) иммуноферментным и микробиологическим методами на анализаторе «ТЕСАН» (Швейцария-Австрия).

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



Рисунок 2 – Дизайн проведения диетотерапии у детей с ожирением

На 1-м (стационарном) этапе детям проводилась диагностика коморбидной патологии, клиничко-метаболическое обследование и оценка нутритивного статуса, назначалась низкокалорийная диета с редукцией квоты жиров и углеводов в зависимости от возраста детей. Характеристика рациона питания на стационарном этапе лечения представлена в табл. 1.

Таблица 1 - 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.

Существует устойчивое мнение педиатров о целесообразности начала диетотерапии ожирения только в условиях стационара, предполагающих жесткий контроль за количеством и качеством потребляемой пищи. Для сравнения эффективности диетотерапии в зависимости от длительности госпитализации (количество койко-дней) 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. Сравнительная эффективность диетотерапии ожирения оценивалась среди 3 групп детей разного возраста. 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.

По окончании стационарного этапа у всех детей проводилось повторное измерение антропометрических показателей, определялся состав тела и биохимические показатели.

По уровню основного обмена детям составляли индивидуальный нормокалорийный рацион питания, придерживаться которого рекомендовалось в домашних условиях.

На втором этапе лечения, в амбулаторных условиях, пациенты выполняли рекомендации по питанию и физической активности.

Катамнестическое обследование 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 ИМТ, повышение более чем на 0,1 – как дальнейшее повышение ИМТ.

Статистическая обработка результатов исследования 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 производилась с применением критерия Колмогорова-Смирнова. Большинство количественных признаков имели

распределение, отличное от нормального, в связи с чем они представлены в виде медианы (Me), 1-й и 3-й квартили (Q1 и Q3). 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 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота и структура коморбидной патологии при ожирении у детей

Коморбидная патология в виде НАЖБП, АГ, МС в различных сочетаниях или изолированно выявлялась у большинства детей с ожирением (68,7%), а у детей с избыточной массой тела - статистически значимо реже, только в 11,5% наблюдений.

Чаще всего у детей с ожирением отмечалась патология печени: НАЖБП выявлена у 312 детей (58,1%), в том числе в стадии НАСГ у 77 детей. АГ у обследованных детей встречалась значительно реже и была диагностирована у 194 детей (36,1%), из них 26 имели АГ 2 степени. МС выявлен у 124 детей с ожирением (27,3% пациентов в возрасте ≥ 10 лет) (рис. 3.).

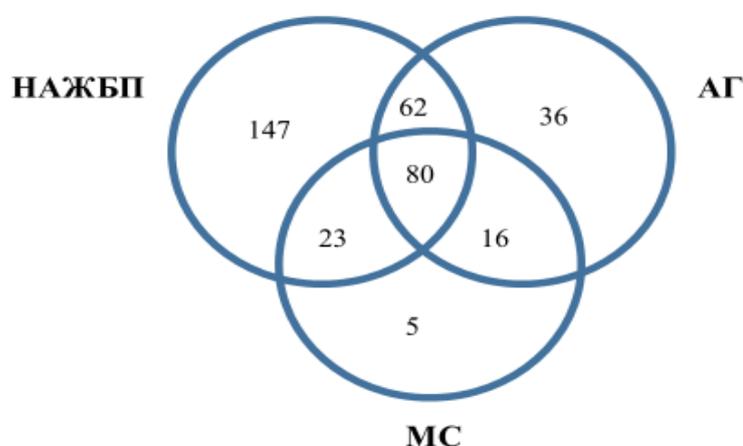


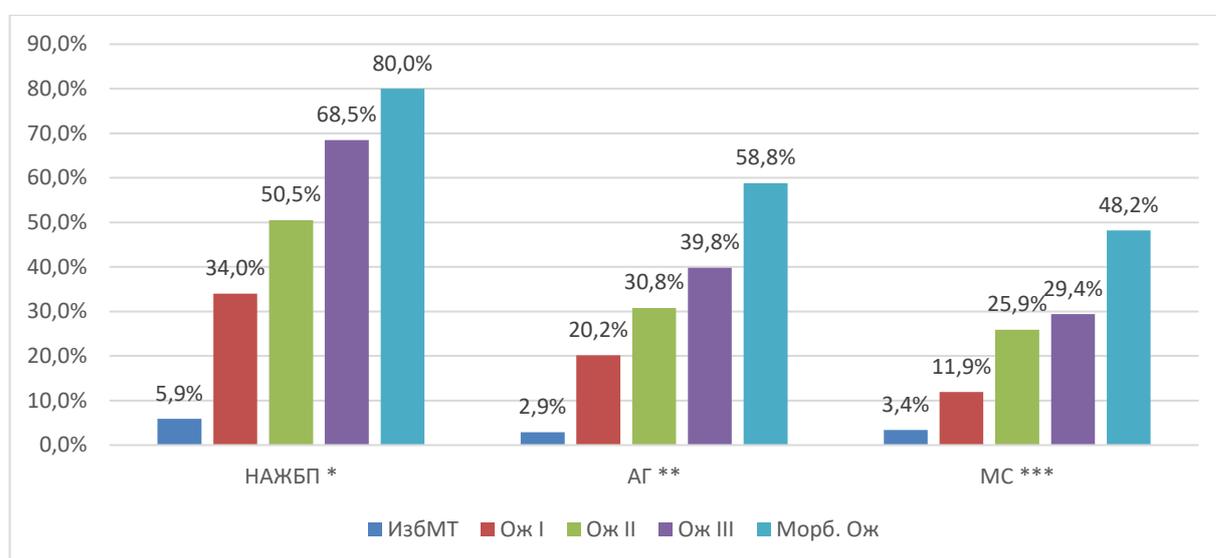
Рисунок 3 - Структура коморбидной патологии при ожирении у детей (n=537)

Сравнительно невысокая частота МС у детей, включенных в наше исследование, объясняется тем, что для формирования клиничко-биохимических критериев МС требуется значительное время. У детей группы сравнения выявлены единичные случаи изолированной коморбидной патологии, при этом случаев НАСГ и АГ 2 степени отмечено не было.

В нашей работе у большинства детей с МС (83,1%) была диагностирована НАЖБП, которая в настоящее время трактуется как печеночная манифестация МС в связи с доказанной ассоциацией с комплексом факторов кардиоваскулярного риска в детском и подростковом возрасте (Alkhoury N. et al, 2011, Pacifico L. et al, 2014, Lawlor D.A. et al, 2014, Temple J.L. et al,

2016), хотя вопрос остается дискуссионным (Alterio A. et al, 2014, Clemente M.G. et al, 2016). Доля НАСГ в структуре изолированной формы НАЖБП и при сочетании НАЖБП с АГ была сравнительно невелика (17,0 и 17,3% соответственно). В то же время, при сочетании НАЖБП с МС частота НАСГ возрастала в 2 раза и достигала 34% ($p < 0,05$). Такая же закономерность прослеживалась в отношении АГ: среди детей с МС АГ была выявлена в 77,4% случаев и у 16,7% из них достигала 2 степени, в то время как частота АГ 2 степени в группе детей с АГ/НАЖБП составляла лишь 10%. Таким образом, МС является наиболее тяжелой формой коморбидной патологии при ожирении у детей и сопровождается выраженными клинико-биохимическими нарушениями, которые служат основой для формирования хронических неинфекционных заболеваний во взрослом возрасте.

С целью изучения характера коморбидной патологии в зависимости от избытка МТ нами проанализирована частота НАЖБП, АГ и МС у детей с ИзбМТ и ожирением различной степени (рис. 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 степенью, а также II и III степенями ожирения.

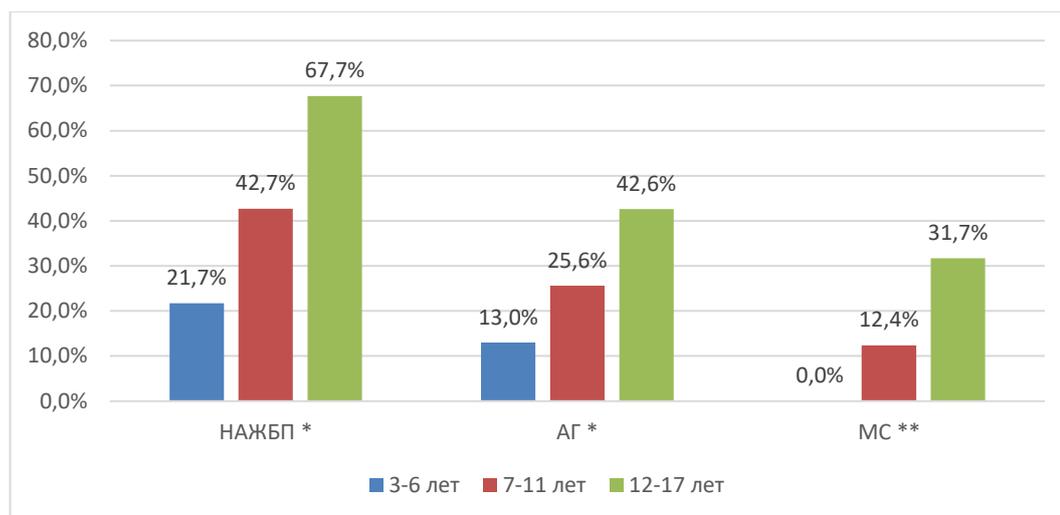
Рисунок 4 - Частота коморбидной патологии при ожирении различной степени у детей

Показано, что по мере увеличения избытка МТ возрастала частота выявления коморбидной патологии: реже всего она выявлялась у детей с ИзбМТ, чаще – при морбидном ожирении. Так, частота НАЖБП возрастала от 5,9% в группе ИзбМТ до 80,0% в группе морбидного ожирения. Доля НАСГ в структуре НАЖБП также повышалась при увеличении избытка МТ и составляла 12,5, 22,8, 29,8 и 23,4% при ожирении I, II, III степени и морбидном соответственно ($p_{I-III} < 0,01$). Частота АГ возрастала от 2,9% при ИзбМТ до 58,8% при морбидном ожирении. При этом частота АГ 2 степени была минимальна при I и II степенях ожирения (5,3 и 5,4% соответственно) и повышалась до 15,3% при III степени и 23,4% при морбидном ожирении. Частота МС при ИзбМТ составила 3,4%, а в основной группе прогрессивно возрастала до 48,2%

при морбидном ожирении. Выявленные нами изменения соответствуют данным отечественных и зарубежных исследователей (De Ferranti S.D., 2004, Morrison J.A., 2007, Миняйлова Н.Н., 2012, Гусева А.А., 2015, Wojcik M., 2015, Матюшева Н.Б., 2016, Graf C., 2016).

По мере нарастания степени ожирения увеличивалась частота выявления сочетанных форм коморбидной патологии. Важно отметить, что в группе ИзбМТ, несмотря на отсутствие ожирения, 12 (11,8%) детей имели одно из основных коморбидных заболеваний.

Выявлен рост частоты основной коморбидной патологии по мере увеличения возраста детей (рис. 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

НАЖБП и АГ в группе подростков диагностировались статистически значимо чаще, чем в других группах. АГ 2 степени встречалась только в двух старших группах, и ее доля у детей 7-11 лет и 12-17 лет была сопоставимой: 19,0 и 12,1% соответственно ($p > 0,05$). МС выявлен у 12,4% младших школьников и 31,7% подростков ($p < 0,01$), различие частоты может частично объясняться тем, что диагноз МС может быть установлен с 10-летнего возраста. Выявлена тенденция к росту частоты сочетанных форм коморбидной патологии по мере увеличения возраста пациентов. Полученные нами результаты соответствуют данным отечественных и зарубежных исследователей (De Ferranti S.D., 2004, Morrison J.A., 2007, Матюшева Н.Б., 2016).

Обращала на себя внимание высокая частота НАСГ в структуре НАЖБП (40%) в группе дошкольников с ожирением, в то время как в старших возрастных группах она была значительно ниже (25,7 и 24,0% у детей 7-11 и 12-17 лет соответственно). Выявленная тенденция к высокой частоте стеатогепатита у детей дошкольного возраста с НАЖБП может объясняться более выраженным ожирением в младшей возрастной группе: медиана SDS ИМТ у детей 3-6 лет составляла 3,92 [3,58; 5,24] и была статистически значимо выше, чем у детей 7-11 и 12-17 лет (3,03 [2,67; 3,59] и 2,96 [2,59; 3,47] соответственно). Это может свидетельствовать об отсутствии настороженности родителей в отношении избытка МТ у ребенка дошкольного возраста и

позднем обращении к врачу. Необходимо отметить, что около трети дошкольников с ожирением уже имеют те или иные коморбидные диагнозы, несмотря на сравнительно небольшой стаж болезни.

Известно, что у взрослых мужчин с ожирением частота коморбидной патологии, в первую очередь сердечно-сосудистых заболеваний, выше, чем у женщин. С целью определения характера коморбидной патологии у детей с ожирением в зависимости от пола нами изучены частота НАЖБП, АГ и МС в группах мальчиков и девочек (рис. 6).

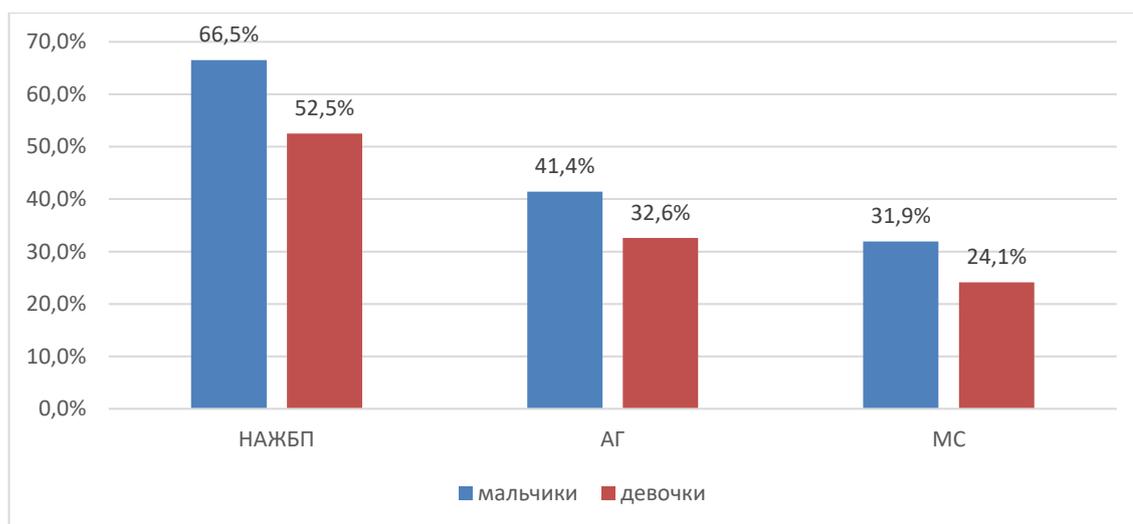


Рисунок 6 - Частота коморбидной патологии у мальчиков и девочек с ожирением

НАЖБП чаще выявлялась у мальчиков, 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%) ($p=0,0006$). АГ и МС у мальчиков и девочек с ожирением диагностировались с сопоставимой частотой; АГ 2 степени также чаще встречалась среди мальчиков (16,9%), чем среди девочек (10,5%), ($p>0,05$). Сочетание всех трех коморбидных заболеваний чаще выявлялось у мальчиков, чем у девочек (25,4 и 12,4%, $p=0,0004$), наличие как минимум одного из них обладало той же закономерностью (73,5 и 65,5%, $p=0,04$). Полученные нами результаты согласуются с данными Temple J.L. (2016), показавшего, что НАЖБП чаще встречается у мальчиков-подростков по сравнению с девочками, а у взрослых пациентов - в 2 раза чаще среди мужчин.

Состояние липидного обмена при ожирении у детей

Нарушения липидного обмена при ожирении у детей играют важную патогенетическую роль в развитии хронических неинфекционных заболеваний у взрослых, уже во втором десятилетии жизни выявляются начальные проявления атеросклероза. Нами проанализирована частота и структура дислипидемии (ДЛП) у детей в зависимости от возраста, пола, избытка МТ и коморбидной патологии. ДЛП обнаружена у 296 (55,1%) детей с ожирением и 40 (38,4%) детей с ИзбМТ, $p=0,05$, что согласуется с данными Korsten-Reck U., 2008, Dhuper S. et al, 2009, Bell L.M. et al, 2011. Медиана ХС ЛПВП и ТГ у детей с ИзбМТ была значимо ниже, чем у детей с ожирением (табл. 2).

Таблица 2 - Показатели липидного обмена у обследованных детей, Ме [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

Наиболее частым проявлением ДЛП при ожирении оказалось снижение уровня ХС ЛПВП (37,6%), реже отмечались повышение ОХС (20,1%), ХС ЛПНП (10,1%) и гипертриглицеридемия (11,5%). У детей с ИзбМТ снижение ХС ЛПВП встречалось реже, чем при ожирении (17,6%, $p=0,019$). При анализе вариантов ДЛП показано, что чаще всего при ожирении встречалось изолированное снижение уровня ХС ЛПВП (27,0%), реже – изолированная гиперхолестеринемия (7,6%), сочетание снижения ХС ЛПВП и гипертриглицеридемии (5,4%) и повышение ХС ЛПНП (5,2%). При ИзбМТ преобладало изолированное снижение ЛПВП или повышение ОХС. Снижение уровня ХС ЛПВП и гипертриглицеридемия характеризуют паттерн комбинированной атерогенной ДЛП, которая наиболее распространена в детском возрасте и является предиктором клинической манифестации сердечно-сосудистых заболеваний (Kavey R.E., 2016).

Частота выявления ДЛП статистически значимо возрастала по мере присоединения коморбидной патологии и составляла в группе детей с НО 39,9%, с НАЖБП – 58,5%, с МС – 96,8%. 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 относились к группе МС. При этом частота повышения ОХС и ХС ЛПНП не зависела от коморбидной патологии (рис. 7).

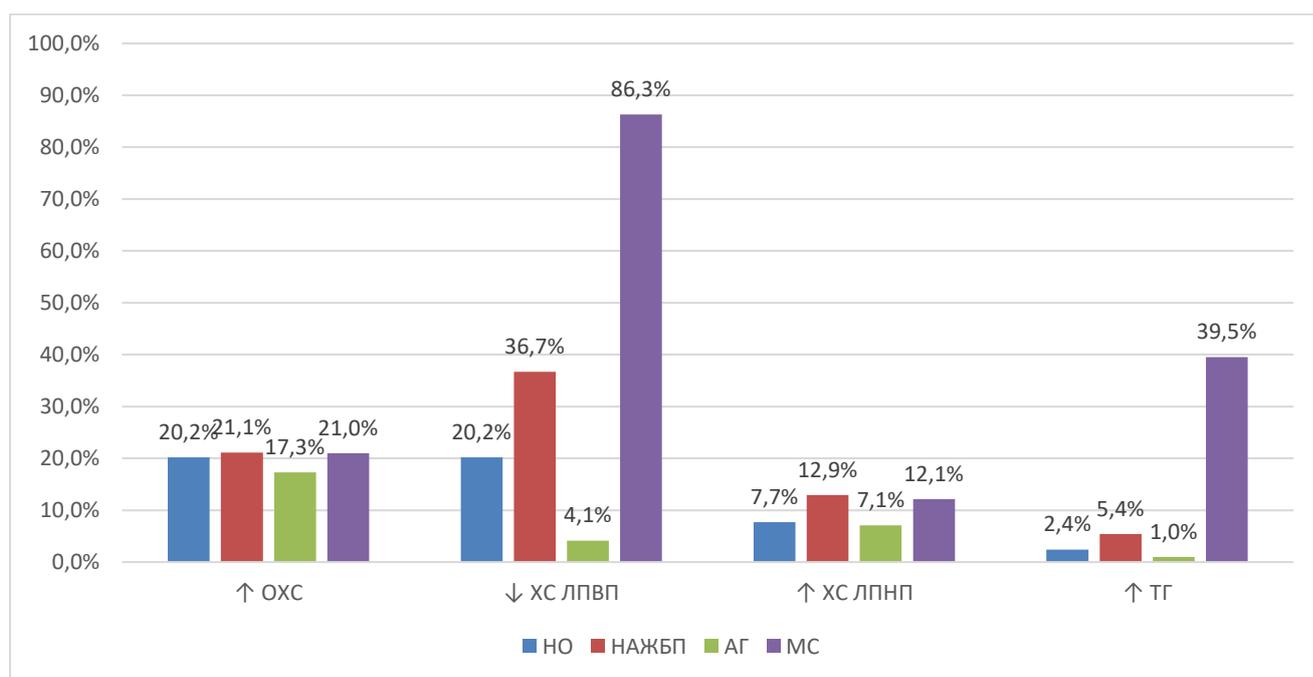


Рисунок 7 - Частота нарушений липидного обмена у детей с ожирением в зависимости от коморбидной патологии

Снижение ХС ЛПВП чаще выявлялось в группах детей с НАЖБП и МС, $p < 0,05$. Частота выявления гипертриглицеридемии у детей с МС была значимо выше, чем у пациентов с НО и с изолированной НАЖБП. Подобные результаты были получены в работе Pacifico L. et al (2014).

Уровень ОХС и ХС ЛПНП у детей с ожирением не зависел от наличия коморбидной патологии, для ХС ЛПВП и ТГ все межгрупповые различия были значимы (табл. 3).

Таблица 3 - 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.

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 ожирении – 60,0%. Частота снижения уровня ХС ЛПВП имела ту же закономерность (рис. 8).

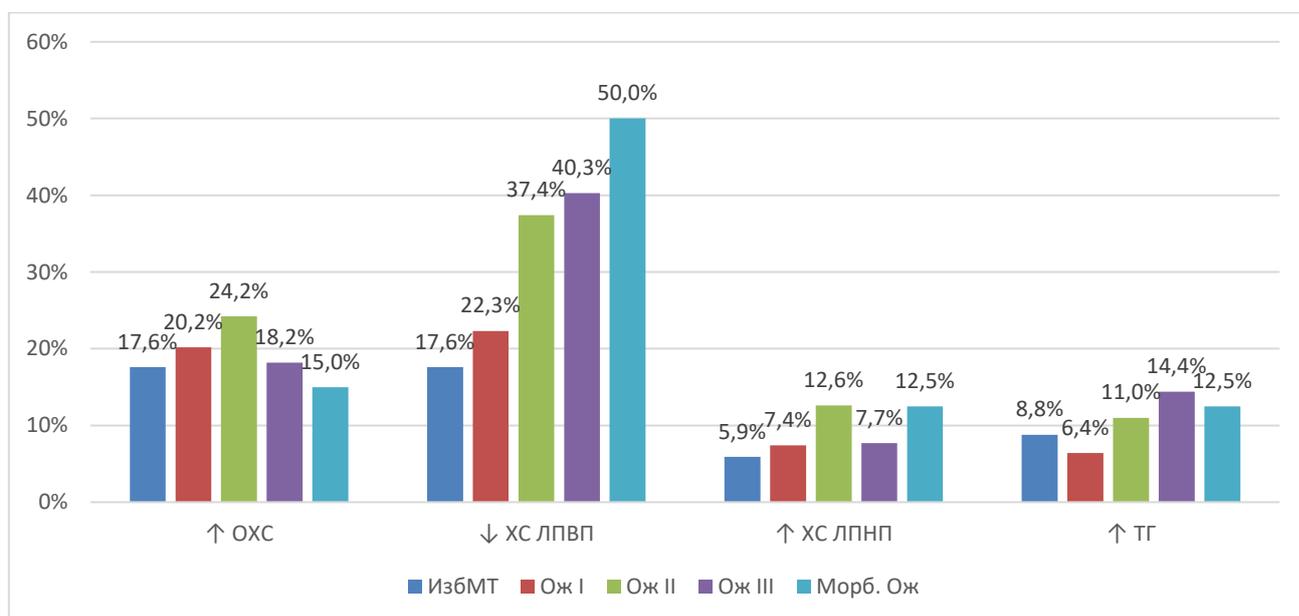


Рисунок 8 - Частота нарушений липидного обмена у детей с ИзбМТ и ожирением различной степени

При ожирении I степени ДЛП и снижение ХС ЛПВП выявлялись статистически значимо реже. 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. Увеличение частоты ДЛП при увеличении тяжести ожирения также показано в работах Порядиной Г.И., 2012, Friedemann C. et al, 2012, Масковой Г.С., 2014, Salvatore D. et al, 2014.

Частота выявления ДЛП у детей с ожирением увеличивалась с возрастом и составляла в группе детей 2-6 лет 26,1%, 7-11 лет – 48,8%, в группе подростков 12-17 лет – 60,0% ($p < 0,05$). Частота снижения ХС ЛПВП имела аналогичную зависимость от возраста и выявлялась у подростков значительно чаще по сравнению с младшими группами (рис. 9).

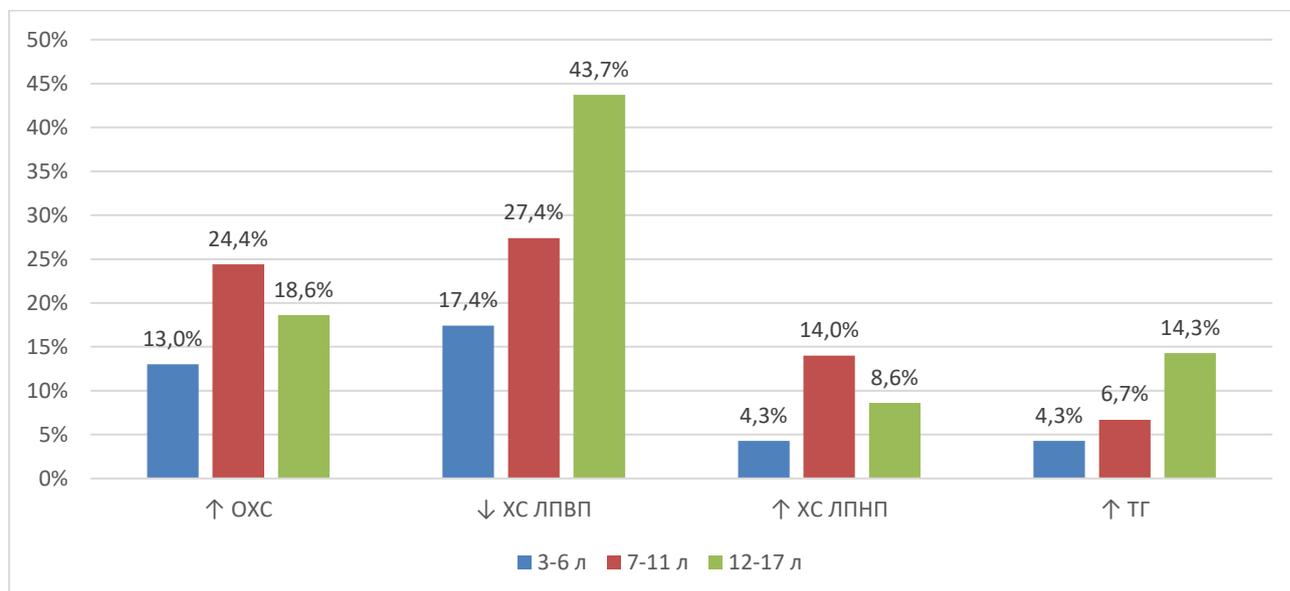


Рисунок 9 - Частота нарушений липидного обмена у детей с ожирением различного возраста

Повышение уровня ТГ у подростков отмечалось значительно чаще, чем в группе детей 7-11 лет. В группе подростков медиана ХС ЛПВП была значительно ниже, а ТГ – выше, чем в группах детей 3-6 и 7-11 лет. Частота и характер нарушений обмена липидов у мальчиков и девочек с ожирением не имели статистически значимых межгрупповых различий.

Состояние углеводного обмена при ожирении у детей

Нарушения углеводного обмена являются одним из ведущих патогенетических механизмов развития коморбидной патологии при ожирении. Инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия (ГИ) развиваются при избытке абдоминальной жировой ткани и ассоциированы с атерогенной ДЛП у детей и взрослых с ожирением (Srinivasan S.R., 2003, Robins S.J., 2011). Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) указывает на высокий риск развития сахарного диабета 2 типа, гипергликемия натощак (ГГН) служит критерием МС.

В соответствии с задачами исследования нами изучены особенности углеводного обмена у детей в зависимости от возраста, пола, избытка МТ и коморбидной патологии. Нарушения углеводного обмена (НТГ и/или ГГН и/или ГИ и/или ИР) выявлены у 448 (83,4%) детей основной группы и 58 (55,8%) детей группы сравнения, $p = 0,0001$ (табл. 4). При ожирении все виды нарушений углеводного обмена встречались статистически значительно чаще, при ИзбМТ. Значения инсулина и индекса НОМА у детей с ожирением были значительно выше, чем в группе сравнения.

Таблица 4 – 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

Частота выявления нарушений углеводного обмена у детей увеличивалась по мере присоединения коморбидной патологии, аналогично частоте ДЛП, возрастая с 70,2% при НО до 89,8% при НАЖБП, 86,2% при АГ и достигая максимума (96%) в группе детей с МС. Частота отдельных нарушений обмена углеводов представлена на рис. 10.

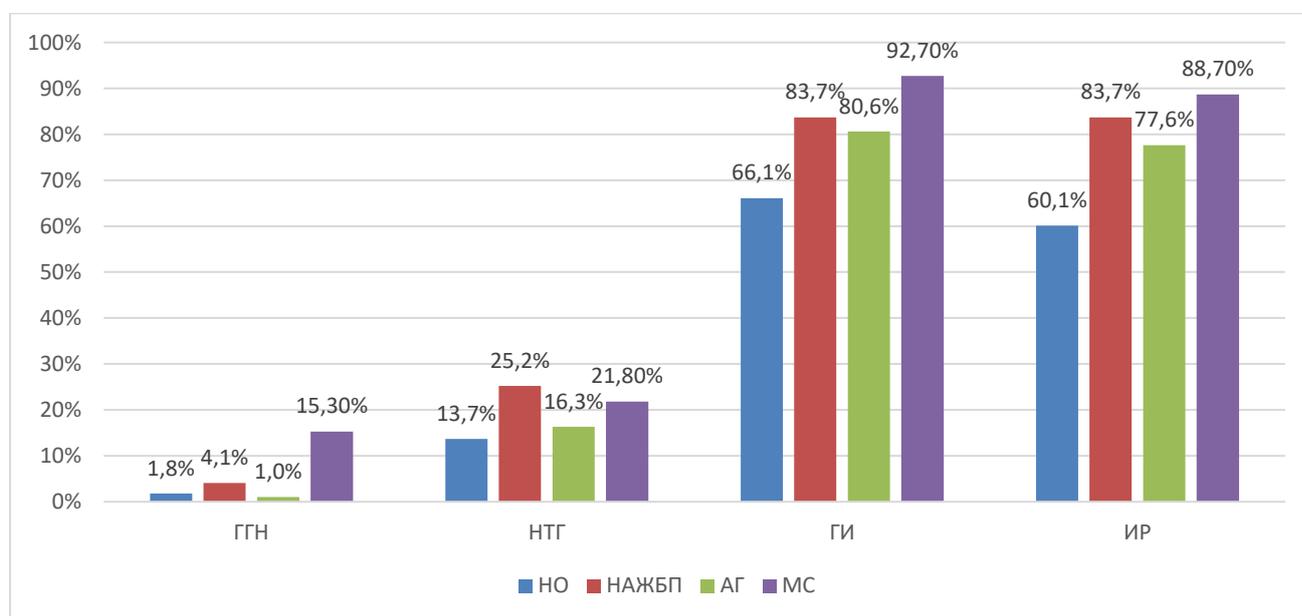


Рисунок 10 - Частота нарушений углеводного обмена у детей с ожирением в зависимости от коморбидной патологии

Максимальная частота ИР и ГИ отмечена при МС. ГГН у детей с МС встречалась чаще. НТГ чаще выявлялось у детей с НАЖБП и МС. Частота ИР и ГИ в группе НО была статистически значимо ниже, чем в группах детей с коморбидной патологией.

Обращает на себя внимание низкая частота ГГН во всех группах детей при высокой частоте ИР и ГИ. Это может быть связано с феноменом физиологической ИР, характерной для подростков и усиливающейся при ожирении, в то время как гипергликемия развивается в более поздние возрастные периоды при формировании стойких метаболических нарушений. Медиана гликемии была статистически значимо выше в группе МС. Все межгрупповые различия уровня инсулина и индекса НОМА были статистически значимы (табл. 5).

Таблица 5 - 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 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

При увеличении степени ожирения частота нарушений углеводного обмена возрастала с 76,6% при ожирении I степени до 81,3% при II, 88,4% - при III степени, и 86,3% - при морбидном ожирении. У детей с ИзбМТ нарушения обмена углеводов выявлялись статистически значимо реже. Частота ГИ и ИР возрастала по мере увеличения избытка МТ и была статистически значимо ниже при ИзбМТ по сравнению с ожирением любой степени, в то время как ГГН и НТГ не имели выраженной взаимосвязи со степенью избытка МТ (рис. 11).

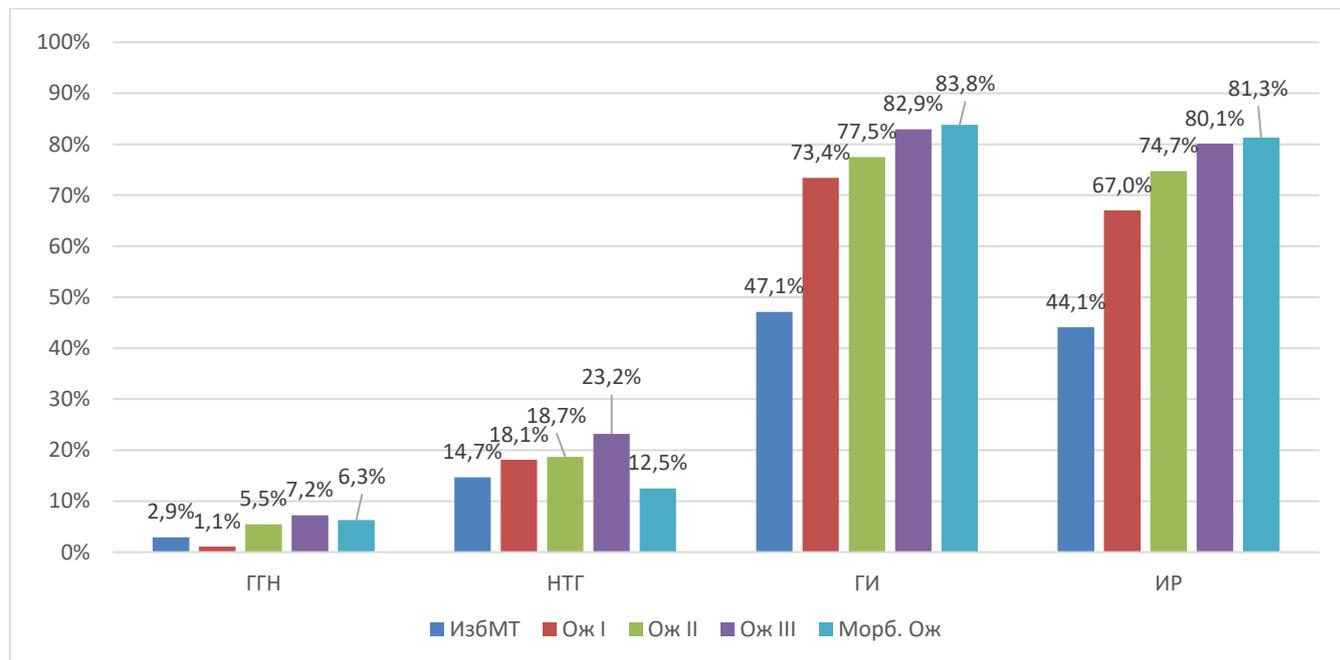
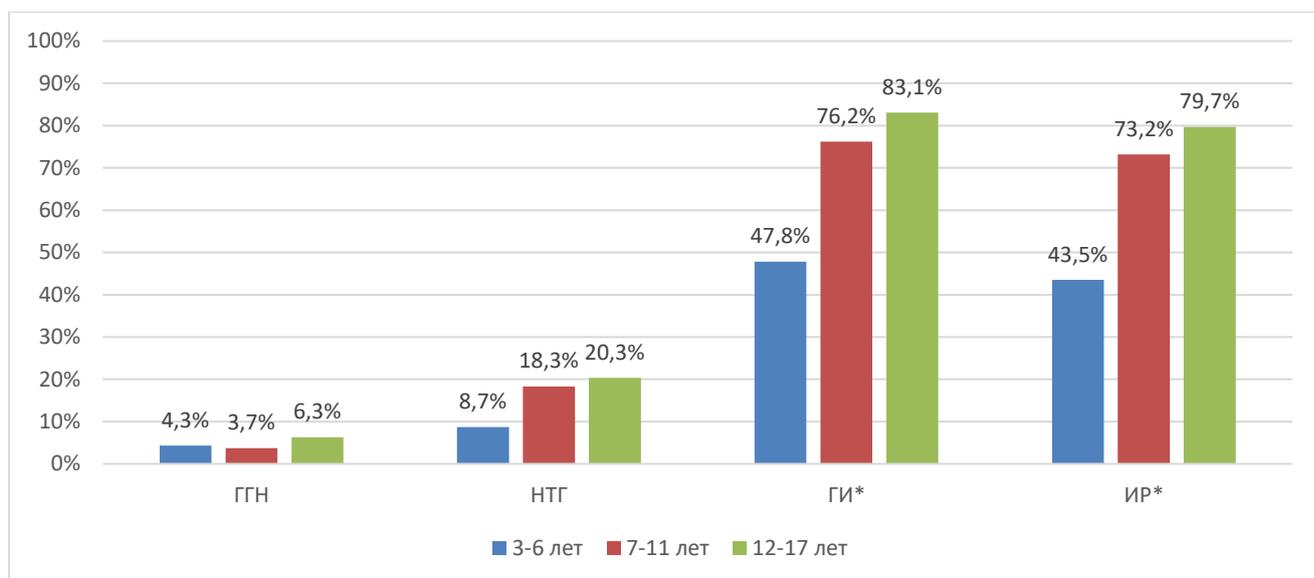


Рисунок 11 - Частота нарушений углеводного обмена у детей с ИзбМТ и ожирением различной степени

Несмотря на различную продолжительность заболевания, частота выявления ГГН и НТГ у детей с ожирением разного возраста не имела статистически значимых различий (рис. 12).



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 12 - Частота нарушений углеводного обмена у детей с ожирением различного возраста

Частота ГИ и ИР увеличивалась с возрастом пациентов и в младшей возрастной группе была статистически значимо ниже, чем в старших. Нарушения углеводного обмена отмечались у 11 (47,8%) детей младшего возраста, 135 (82,3%) детей 7-11 лет и 303 (86,6%) подростков, в младшей возрастной группе статистически значимо реже, чем в старших группах. Взаимосвязь ожирения с ИР у пациентов всех возрастных групп показана в исследованиях Robins S.J. et al (2011) и Долгих Ю.А. (2013),

Нарушения углеводного обмена у обследованных мальчиков и девочек с ожирением не имели значимых межгрупповых различий.

Характеристика состава тела при ожирении у детей

В большинстве исследований нутритивного статуса у детей с ожирением основное внимание уделяется жировому компоненту состава тела, в то время как характеристика безжировых компонентов изучена в единичных работах.

В нашем исследовании повышение ЖМ выявлено у всех детей с ожирением и 99 (95,2%) пациентов с ИзбМТ. Кроме того, у 196 (36,5%) детей основной группы была повышена МСМ, а у 14 детей (2,6%) – отмечалось ее снижение. В группе ИзбМТ МСМ превышала норму у 3 пациентов, снижение МСМ выявлено у 12 (11,5%) детей. Таким образом, при ожирении чаще встречалось повышение уровня МСМ ($p=0,0001$), а при ИзбМТ – снижение ($p=0,006$). Сочетание повышения ЖМ и снижения ТМ при ожирении может свидетельствовать о метаболической дисрегуляции, особенно у подростков (Park H.W. et al, 2012, 2015). У 150 (27,9%) детей с ожирением отмечалось повышение уровня общей жидкости, при ИзбМТ повышение ОВО выявлялось реже: у 9 (8,6%) детей ($p=0,0014$). Снижение уровня ОВО, напротив, чаще отмечалось у детей с ИзбМТ по сравнению с детьми с ожирением (8,6 и 2,9% соответственно).

При сравнении медиан компонентов состава тела в группах ожирения и ИзбМТ различия выявлены только для ЖМ (35,4 [27,9; 45,4] кг и 25,7 [20,6; 27,7] кг соответственно, $p < 0,05$), в то время как масса безжировых компонентов была сопоставимой.

При анализе состава тела в зависимости от коморбидной патологии медианы всех показателей были максимальными в группе детей с МС. Количество ЖМ статистически значимо превышало норму во всех группах, при МС также выявлено превышение нормы по ТМ (рис. 13).

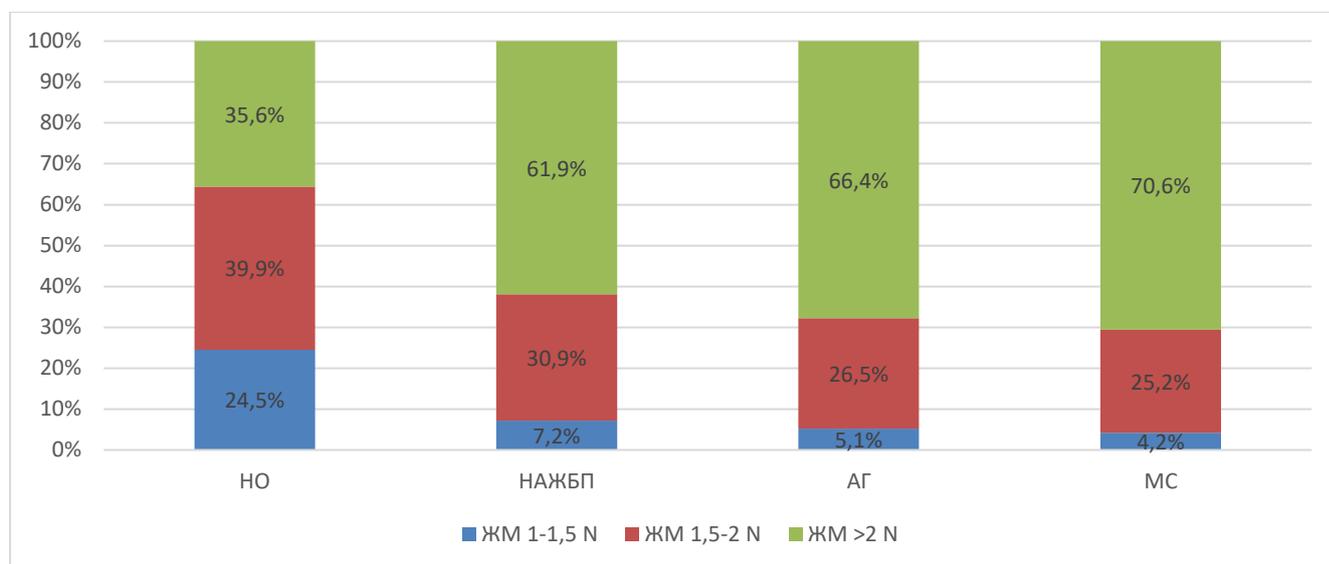


Рисунок 13 – Превышение норм ЖМ у детей в зависимости от коморбидной патологии

У большинства детей с коморбидной патологией ЖМ превышала норму в 2 и более раза. У детей с НО количество ЖМ и ТМ были значимо ниже, чем при коморбидной патологии. Медианы ЖМ, МСМ и ОВО в группах АГ и НАЖБП были сопоставимыми.

При увеличении степени ожирения, помимо нарастания жирового компонента, нарастали показатели МСМ и ОВО. У ряда пациентов с менее выраженным ожирением наблюдалось снижение ТМ, в первую очередь, за счет снижения МСМ.

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 норму, показатели ТМ, МСМ и ОВО оставались в пределах нормы как у мальчиков, так и у девочек с ожирением. У большинства мальчиков ЖМ превышала норму на 100% и более, среди девочек такая степень превышения отмечалась лишь в 40,7% случаев. Полученные данные свидетельствуют о нарушении полового диморфизма состава тела, который заключается в снижении количества ЖМ у мальчиков на фоне активного увеличения безжировой МТ (Brufani C. et al, 2009, Chung S. et al., 2015).

Характеристика основного обмена при ожирении у детей

Проведенный нами анализ основного обмена энергии и макронутриентов у детей с ИзбМТ и ожирением выявил значительную вариабельность полученных показателей и высокую частоту отклонений от индивидуальных значений нормы. У большинства обследованных детей скорость

окисления жиров (СОЖ) или скорость окисления углеводов (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. Уровень энерготрат покоя (ЭТП) и скорость окисления белка (СОБ) у детей с ожирением соответствовали норме (табл. 6).

Таблица 6 - Показатели основного обмена у детей с ИзбМТ и ожирением, Ме [Q1; Q3]

Показатель	Ожирение (n=383)	ИзбМТ (n=23)
ЭТП, ккал/сут ¹	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 ¹	130,7 [67,9; 208,7] [#]	66,6 [34,6; 147,6] [#]
- 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 ¹	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, $p < 0,05$; [#] медиана ниже нормы, $p < 0,05$, ¹ межгрупповые различия статистически значимы, $p < 0,05$.

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 детей с ожирением. Снижение ЭТП выявлено у 131 (34,2%) детей. Повышение ЭТП, которое ряд исследователей считают характерным для взрослых с ожирением (Acheson, K.J, et al., 1997, 1998)], обнаружено лишь в 2,1% случаев. В группе детей с ИзбМТ низкий уровень ЭТП выявлен в 30%, высокий – в 8% наблюдений. Представления о роли уровня ЭТП в развитии детского ожирения противоречивы: в работах Hosking J. et al. (2011) не выявлена связь между ЭТП и изменениями МТ у детей, в то же время, Lee S. et al (2008) показали снижение ЭТП у подростков по сравнению с детьми препубертатного возраста.

Анализ СОЖ показал, что у детей с ожирением этот показатель чаще бывает повышен, что может быть связано с избыточным потреблением жиров в домашнем рационе в сочетании с нарушенной метаболической гибкостью (Ukropcova, B., 2007, Galgani, J.E., 2008). Повышение СОЖ выявлено у 53,3% детей основной группы, снижение – у 16,4%. В группе ИзбМТ высокая СОЖ выявлена в 57,1%, низкая - в 21,4% случаев.

СОУ у большинства детей с ожирением и ИзбМТ снижена (72,3 и 78,5% соответственно, $p > 0,05$). Мы полагаем, что избыточное потребление углеводов на фоне низкой скорости их окисления может являться одной из причин избыточного увеличения массы тела. Высокая СОУ у детей с ожирением выявлена в 8,4% случаев, с ИзбМТ – в 8,6%.

СОБ у детей зависит от интенсивности роста ТМ и МСМ (Martínez-Vizcaíno, V., 2014). В период активного роста низкая СОБ обусловлена процессами синтеза белка в организме. У детей с ожирением снижение СОБ наблюдалось в 43,9% случаев, с ИзбМТ – в 57,1%.

Анализ основного обмена у детей с различной коморбидной патологией показал, что дети с НО имели более низкие значения ЭТП, СОЖ и СОБ по сравнению с детьми с НАЖБП, АГ и МС, что может быть связано с более высокой степенью ожирения у детей с коморбидной патологией. В современной медицинской литературе данные о характере основного обмена при коморбидной патологии отсутствуют.

Оценка эффективности стационарного лечения ожирения у детей

Считается, что быстрое снижение массы тела у детей с ожирением является приоритетной задачей, которая наиболее безопасно и эффективно может быть выполнена в условиях стационара. Снижение массы тела на 5-10% у взрослых пациентов с ожирением уменьшает риски для здоровья и улучшает течение коморбидных заболеваний (Дедов И.И. и соавт., 2019).

Традиционно эффективность терапии оценивают по динамике МТ или ИМТ. Мы изучали изменение комплекса антропометрических и биохимических показателей, а также динамику состава тела на фоне диетотерапии ожирения у детей. Большинство детей находились в стационаре около 2 недель, медиана длительности госпитализации - 14 [14; 16] койко-дней. Дети хорошо переносили низкокалорийную диету, случаев побочных явлений и отказов от лечебного питания не наблюдалось.

У большинства детей за период стационарного лечения наблюдались значительное снижение МТ. Редукция МТ у детей с ожирением и ИзбМТ была сопоставимой: 5,7 [4,5; 6,9] % и 5,3 [3,8; 7,51] % от исходного показателя соответственно ($p > 0,05$). Скорость снижения МТ в процентах от исходного показателя не зависела от возраста, пола и степени избытка МТ и составляла при ожирении 2,64 [2,14; 3,21] %, а при ИзбМТ 2,58 [1,6; 3,89] % в неделю. При сравнении динамики состава тела на фоне низкокалорийной диеты обнаружено, что у детей снижалось количество как жировой, так и безжировой массы, при этом снижение было сопоставимым в основной группе и группе сравнения (табл. 7).

Таблица 7 - 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

Количество ТМ при соблюдении низкокалорийной диеты снизилось у большинства обследованных детей (в 86,6 и 86,5% случаев при ожирении и ИзбМТ соответственно). Частота снижения МСМ при ожирении и ИзбМТ составила 83,8 и 88,4%, ОВО - 85,3 и 82,7% соответственно, $p > 0,05$. Снижение МСМ – неблагоприятное последствие быстрой редукции МТ при низкокалорийной диете на первом (стационарном) этапе терапии ожирения, которое может привести к повторному увеличению МТ вследствие снижения ЭТП (Higgins J.L. et al, 2014). Исходя из полученных результатов не рекомендуется назначать низкокалорийную диету в отсутствие медицинского наблюдения.

В результате стационарного лечения отмечено статистически значимое снижение медиан всех изучаемых показателей липидного обмена в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем. У всех детей статистически значимо снизилась частота гиперхолестеринемии. Положительная динамика показателей липидного обмена на фоне снижения МТ подтверждена в ряде работ других исследователей (Ho M. et al, 2013, Roberts C.K. et al, 2014).

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. 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. Во всех группах детей произошло статистически значимое снижение антропометрических показателей (табл. 8).

Таблица 8 - 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 ²	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]

Редукция МТ значительно повышалась при увеличении длительности госпитализации и составила 4,2 [2,9; 5,3] % при сроке 5-10 дней, 5,5 [4,5; 6,5] % при сроке 11-15 дней и 7,1 [5,5; 8,2] % у детей, находившихся в стационаре 16-32 дня, $p < 0,01$. В связи с тем, что максимальная потеря МТ отмечалась в первые дни госпитализации, скорость снижения МТ постепенно снижалась при увеличении длительности стационарного лечения и составила в вышеперечисленных группах 2,89 [1,87; 3,96]%, 2,77 [2,25; 3,3]%, и 2,37 [1,9; 2,77]%, в неделю соответственно, $p < 0,01$.

Изучение сравнительной динамики состава тела показало, что от длительности госпитализации зависит только динамика ЖМ и МСМ (табл. 9).

Таблица 9 - Динамика показателей состава тела у детей с различной длительностью госпитализации, Ме [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]
ТМ, 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; * $p_{1-3} < 0,01$, $p_{2-3} < 0,001$; ** $p_{2-3} < 0,05$.

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 ТМ и ОВО было сопоставимым при различной длительности госпитализации. Снижение всех изучаемых показателей липидного обмена было статистически значимым независимо от длительности стационарного лечения. 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 на фоне значительной редукции безжировых компонентов состава тела. Стационарное лечение длительностью более 10 к/д приводило к статистически значимому снижению частоты гиперхолестеринемии и повышения ХС ЛПНП, более 15 дней - к снижению частоты гипертриглицеридемии.

Таким образом, при увеличении длительности стационарного этапа лечения у детей с ожирением увеличивалась редукция ЖМ и уменьшалась редукция МСМ. Наиболее благоприятные изменения липидного профиля отмечены у детей, находившихся на лечении более 15 дней. Полученные нами данные о эффективности пролонгирования диетотерапии ожирения в условиях стационара подтверждены в ряде зарубежных исследований (Но М. et al, 2012, 2013, Verduci E. et al, 2015, Truby H.A. et al, 2016).

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. Нами проанализирована сравнительная динамика антропометрических, биохимических показателей и состава тела у дошкольников, младших школьников и подростков. Показано, что 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. Максимальная эффективность снижения МТ отмечалась у подростков, у которых при умеренном снижении ТМ преобладала редукция ЖМ. В то же время у детей дошкольного возраста отмечалось снижение безжировых компонентов состава тела, что определяет целесообразность применения нормокалорийной диеты и повышенной физической активности в амбулаторных условиях. Таким образом, стационарное лечение ожирения следует рекомендовать в первую очередь детям школьного возраста.

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

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% (табл. 10).

Таблица 10 - Характеристика группы катамнестического наблюдения (n=258).

Степень Возраст	ИзбМТ (n=14)	I ст. (n=40)	II ст. (n=69)	III ст. (n=97)	Морбидное (n=38)
3-6 лет (n=4)	1	-	1	1	1
7-11 лет (n=78)	4	9	19	33	13
12-17 лет (n=176)	9	31	49	63	24

В катамнезе выявлено статистически значимое увеличение абсолютных значений всех антропометрических показателей, в значительной степени обусловленное возрастной динамикой физического развития. Вместе с тем, показатель SDS ИМТ, при расчете которого учитывается возраст пациентов, остался без изменений (2,79 [2,29; 3,31] исходно и 2,76 [2,21; 3,31] в катамнезе), что свидетельствует о стабилизации массо-ростовых показателей у детей изучаемой группы.

По окончании катамнестического наблюдения у детей с ожирением статистически значимо снизился уровень ОХС и ХС ЛПНП, медиана ХС ЛПВП и ТГ осталась без изменений. Частота выявления ДЛП и отклонений от нормы отдельных показателей липидного обмена в процессе катамнестического наблюдения статистически значимо не изменилась. Вместе с тем, повышение уровня ХС ЛПВП является сложной задачей у детей и взрослых с ожирением, которая требует длительного вмешательства, включающего низкоуглеводную диету и

физическую активность в аэробном режиме (Saavedra J.M. et al, 2011, Ruth M.R. et al, 2013). Кроме того, отмечено небольшое, но значимое снижение медианы гликемии, АЛТ и АСТ. Также в катамнезе отмечена тенденция к нормализации показателей углеводного обмена: снизились частота выявления ГИ (с 78,3 до 62%, $p<0,01$) и ИР (с 71,7 до 55,4%, $p<0,01$), уровень инсулина и индекс НОМА ($p=0,016$).

На амбулаторном этапе наблюдения у детей с ожирением статистически значимо снизилась частота выявления коморбидной патологии (рис. 14).

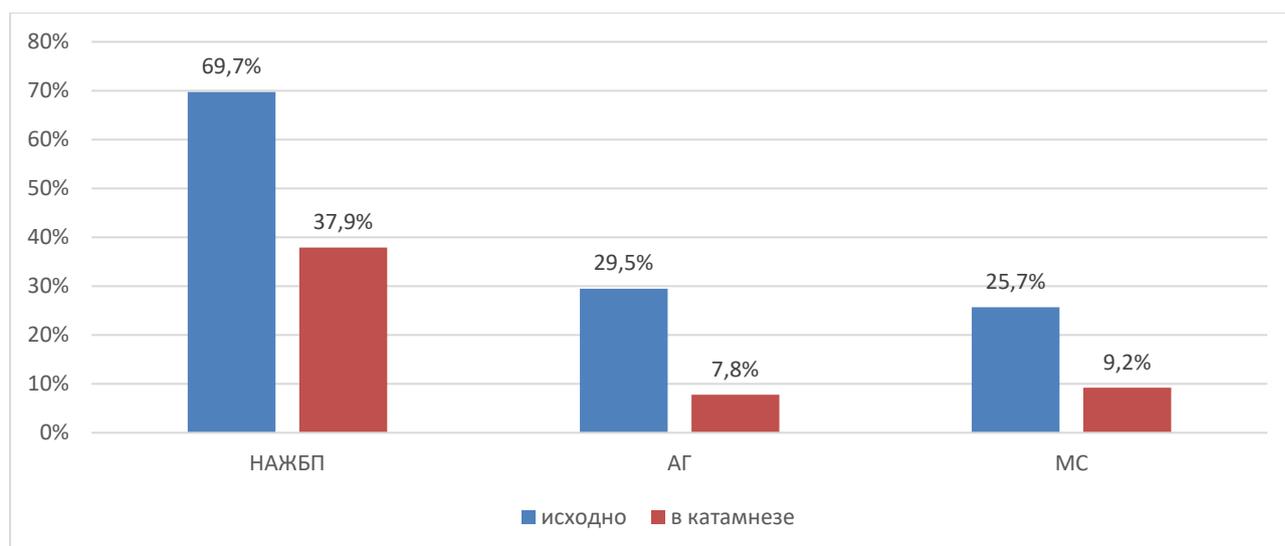


Рисунок 14 - Динамика частоты коморбидной патологии при ожирении у детей в катамнезе

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%), $p<0,001$. 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.

При анализе динамики состава тела в катамнезе показано, что процент ЖМ значимо снижался, а значения ТМ, МСМ и ОВО увеличивались с возрастом пациентов. Динамика ЖМ за период катамнеза 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; безжировая масса тела и ее компоненты у мальчиков повышались в большей степени, чем у девочек ($p=0,006$ для ТМ, $p=0,04$ 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). Увеличение ТМ у детей с ожирением при катамнеза наблюдении, независимо от динамики МТ, подтверждено в исследованиях Martínez-Vizcaíno, V. (2014) и Browning M.G. et al (2015).

Исход заболевания у детей в катамнезе оценивался по динамике SDS ИМТ. 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. Исход заболевания не зависел от возраста и пола детей, степени ожирения и длительности наблюдения.

При оценке динамики антропометрических показателей у детей в указанных группах необходимо принимать во внимание продолжающееся увеличение возрастных норм физического развития пациентов в процессе наблюдения (табл. 11).

Таблица 11 - Динамика антропометрических показателей у детей (n=258) 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 ²	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.

Рост пациентов в катамнезе значимо 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 значимо увеличились на фоне стабилизации и увеличения SDS ИМТ.

При оценке динамики биохимических показателей показано, что уровень ОХС в катамнезе значимо понизился в группах детей со снижением и стабилизацией SDS ИМТ, при этом концентрация ХС ЛПНП снизилась только в первой группе. Медиана ТГ значимо уменьшилась при снижении SDS ИМТ и увеличилась при его повышении. Показатель ХС ЛПВП остался без изменений во всех группах. 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.

У детей с ожирением на фоне снижения SDS ИМТ в катамнезе статистически значимо снизилась частота выявления повышенного уровня АЛТ ($p=0,045$). При стабилизации SDS ИМТ снизилась частота гиперхолестеринемии ($p=0,012$) и повышенного уровня АЛТ ($p=0,044$). В группе детей с прогрессированием ожирения отмечено значимое увеличение частоты выявления низкого уровня ХС ЛПВП ($p=0,025$). На фоне снижения SDS ИМТ произошло значимое снижение инсулина и индекса НОМА. В других группах уровень инсулина и индекс НОМА в катамнезе не имел значимых изменений. Частота выявления ГИ и ИР статистически значимо понизилась в группах уменьшения и стабилизации SDS ИМТ. Уровень постнагрузочной гликемии в группе детей со снижением SDS ИМТ снизился ($p=0,001$), при стабилизации и увеличении SDS ИМТ значимо не изменялся. Частота НТГ снизилась у детей со стабилизацией SDS ИМТ ($p=0,025$). В работе Henderson M. et al (2016) показано негативное влияние увеличения ЖМ в катамнезе на показатели углеводного обмена, что не было подтверждено в нашем исследовании.

Среди детей со снижением SDS ИМТ одно и более из коморбидных заболеваний исходно диагностировано в 80,8%, в катамнезе – в 30,8% случаев, $p<0,001$. В группе стабилизации SDS ИМТ частота НАЖБП/АГ/МС снижалась с 78,9% до 45,6%, $p=0,0004$. В группе прогрессирующего ожирения коморбидная патология исходно выявлена у 70,1%, в катамнезе – у 51,4% детей, $p=0,005$.

При всех исходах заболевания в катамнезе отмечена тенденция к снижению частоты коморбидной патологии у детей с ожирением (рис. 15-17).

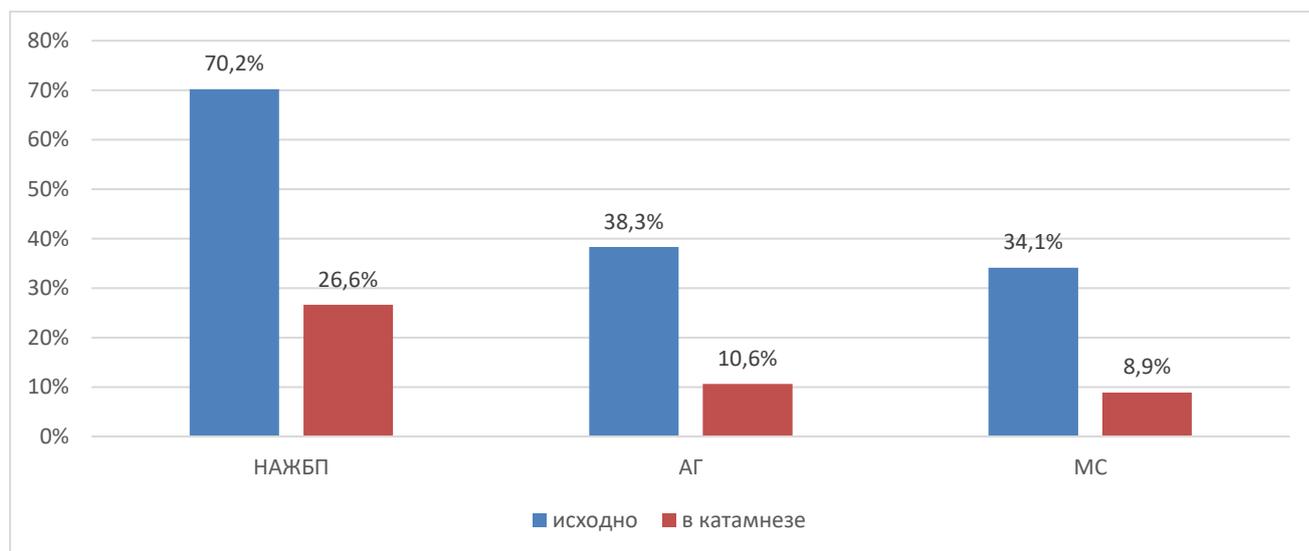


Рисунок 15 – Коморбидная патология при снижении SDS ИМТ (n=94)

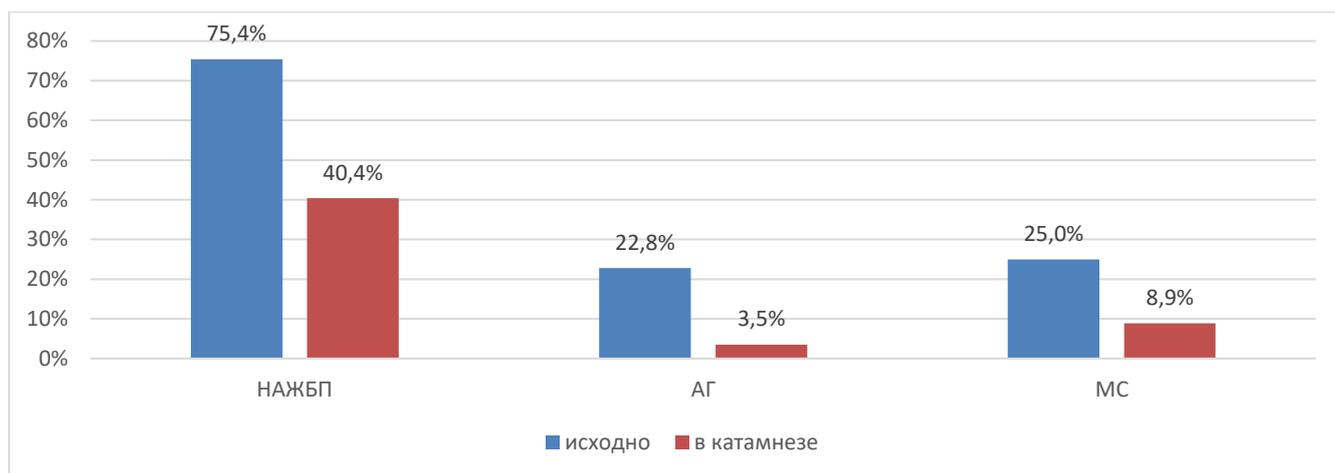


Рисунок 16 – Коморбидная патология при стабилизации SDS ИМТ (n=57)

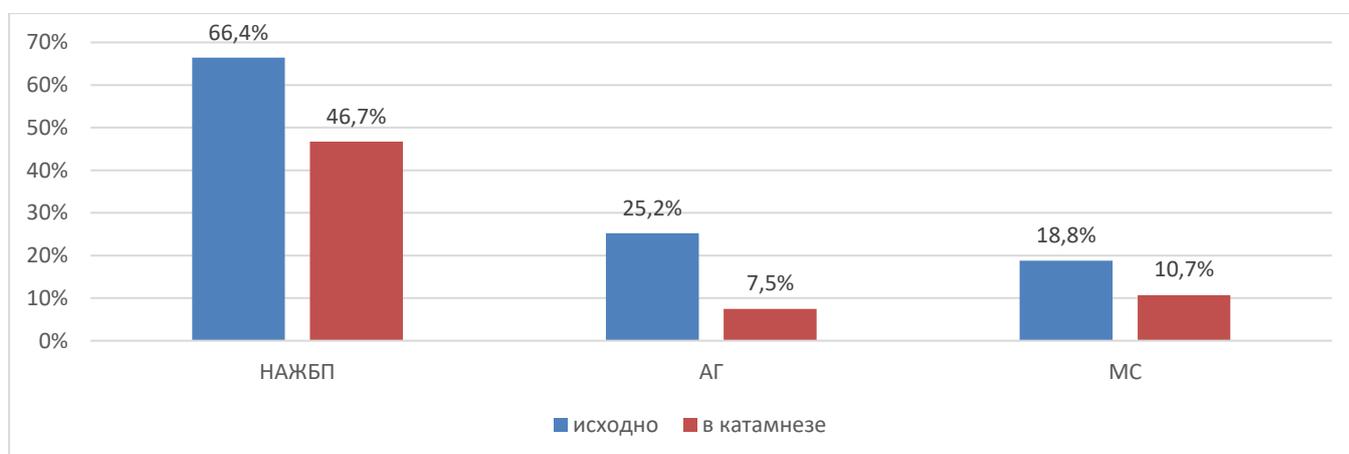


Рисунок 17 – Коморбидная патология при повышении SDS ИМТ (n=107)

При снижении SDS ИМТ у детей с ожирением статистически значимо уменьшилась частота выявления НАЖБП, АГ и МС (рис. 15). При этом частота НАСГ в структуре НАЖБП и АГ 2 степени в структуре АГ значимо не изменились. При стабилизации SDS ИМТ также отмечено достоверное снижение частоты выявления НАЖБП, АГ и МС (рис. 16). Частота НАСГ в процессе наблюдения снизилась с 30,2% до 4,3%, $p=0,016$. При увеличении SDS ИМТ в катамнезе, несмотря на прогрессирование ожирения, на фоне диетотерапии статистически значимо снизилась частота выявления НАЖБП и АГ (рис. 17). Частота НАСГ в структуре НАЖБП не изменилась. Снижение частоты выявления НАЖБП при стабилизации МТ у взрослых пациентов с ожирением показано также в исследовании Pugh C.J. et al (2016).

При анализе динамики состава тела в зависимости от исхода заболевания показано, что 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 возросла. 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 прогрессированием ожирения происходит преимущественно за счет безжировых

компонентов. Динамика состава тела в группах детей со снижением и стабилизацией SDS ИМТ не имела значимых различий (табл. 12).

Таблица 12 - 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: * $p_{1-3} < 0,017$, $p_{2-3} < 0,017$; ** $p_{1-3} < 0,017$.

В катамнезе выявлены статистически значимые различия динамики ЖМ у детей 1 и 2 групп по сравнению с 3 группой. Увеличение МСМ было более выраженным в 3 группе детей, динамика ТМ и ОВО не имела статистически значимых межгрупповых различий. Таким образом, снижение ЖМ происходит как на фоне снижения SDS ИМТ, так и на фоне его стабилизации, тогда как повышение SDS ИМТ характеризуется повышением ТМ и ее компонентов.

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 имело место у 38 (76%) детей. В катамнезе у пациентов статистически значимо повысились СОЖ ($p=0,0027$) и СОБ ($p=0,03$). Остальные показатели не значимо не изменились (табл. 13).

Таблица 13 - Динамика показателей основного обмена в катамнезе у детей с ИзбМТ и ожирением, Me [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]

Выявлено увеличение частоты повышения СОЖ и уменьшение частоты снижения СОБ в катамнезе. У большинства детей сохранялась исходная направленность окисления энергоемких нутриентов с наиболее частым выявлением низкой СОУ и высокой СОЖ. Не обнаружено зависимости динамики показателей основного обмена от динамики SDS ИМТ у наблюдаемых детей. В мировой литературе отсутствуют данные о динамике показателей основного обмена у детей с ожирением при катамнестическом наблюдении.

На основании проведенных нами исследований разработан алгоритм диагностики и лечения коморбидной патологии при ожирении у детей (рис 18).

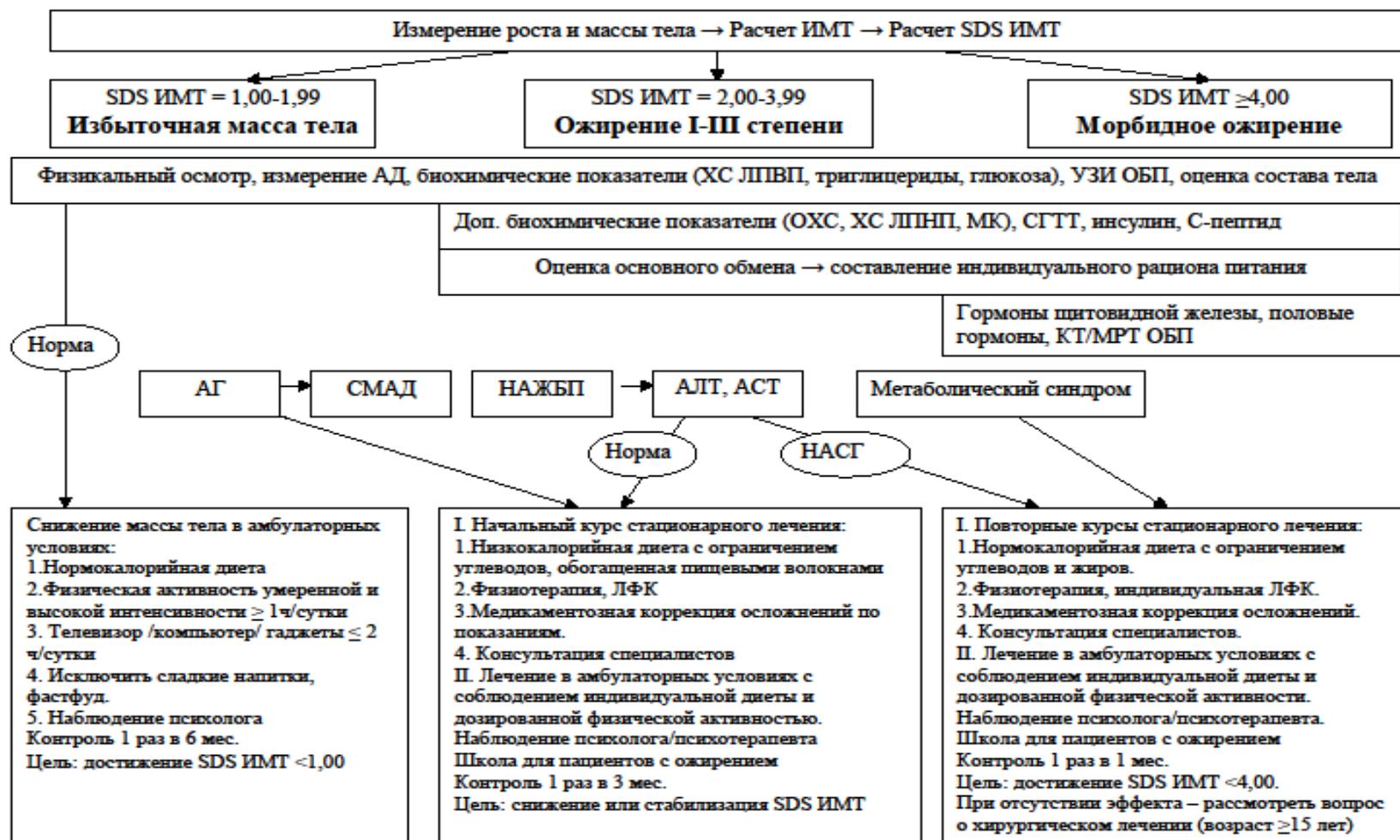


Рисунок 18 - Алгоритм диагностики и лечения коморбидной патологии при ожирении у детей

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 массы 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.

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Павловская, Е.В. Ожирение у детей и подростков – современный взгляд на проблему [Текст] / Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, А.Г. Сурков, Б.С. Каганов // Вопросы детской диетологии. - 2008. - Т. 6. - №4. – С. 27-36.
2. Исаков, В.А. Неалкогольная жировая болезнь печени [Текст] / В.А. Исаков, Е.В. Павловская, Н.В. Топильская. В кн.: Детская гепатология / Под ред. Б.С. Каганова. Москва: «Династия», 2009. - С. 414-428.
3. Каганов, Б.С. Лечебное питание при болезнях печени [Текст] / Б.С.Каганов, В.А. Исаков, Е.В. Павловская, Н.В. Топильская. В кн.: Детская гепатология / Под ред. Б.С. Каганова. Москва: «Династия», 2009. - С. 200-210.
4. Сурков, А.Г. Контроль аппетита в коррекции избыточной массы тела и ожирения [Текст] / А.Г. Сурков, Е.В. Павловская, Т.В. Строкова // Вопросы детской диетологии. - 2009. – Т. 7. - №3. – С. 43-46.
5. Павловская, Е.В. Лечебное питание при заболеваниях печени у детей [Текст] / Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, А.И. Зубович, Б.С. Каганов // Вопросы практической педиатрии. – 2009. - Т. 4. - №1. – С. 66-71.
6. Павловская, Е.В. Диетотерапия при заболеваниях печени у детей [Текст] / Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, Н.В. Топильская, В.А. Исаков // Вопросы питания. – 2009. – Т. 78. - №5. – С. 11-20.
7. Pavlovskaya, E. Metabolic complications of obesity in children [Text] / E. Pavlovskaya, T. Strokova, A. Surkov, A. Zubovich // Journal of Diabetes. - 2009. - Vol.1. - Suppl. 1: A186.
8. Pavlovskaya, E. Features of obesity in Russian children [Text] / E. Pavlovskaya, T. Strokova, A. Surkov, A. Zubovich // Obesity Facts. - 2009. - №2. - S2. – P. 108.
9. Surkov, A.G. Non-alcoholic fatty liver disease in obese children: high prevalence of fibrosis [Text] / A.G. Surkov, E.V. Pavlovskaya, S.V. Morozov, T.V. Strokova, A.I. Zubovich, N.A. Ageeva // International Journal of Pediatric Obesity. – 2010 - №1. - Suppl.1. – P. 61.
10. Pavlovskaya, E.V. The resting metabolic status in children with obesity [Text] / E.V. Pavlovskaya, A.G. Surkov, A.R. Bogdanov, T.V. Strokova, A.I. Zubovich, N.A. Ageeva // International Journal of Pediatric Obesity. - 2010. - №1. - Suppl 1. – P. 62.
11. Строкова, Т.В. Неалкогольная жировая болезнь печени в детском возрасте [Текст] / Т.В. Строкова, Е.В. Павловская, Е.Н. Кутырева // Вопросы детской диетологии. - 2011.

– Т. 9. - №6. – С. 30-38.

12. Starodubova, A. Inpatient treatment and rehabilitation of obese children and adolescents with metabolic syndrome [Text] / A. Starodubova, E. Pavlovskaya, B. Kaganov, A. Surkov, T. Strokova, A. Zubovich // The European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. - 2011. - №18. - S22.
13. Pavlovskaya, E.V. Lipid metabolism in Russian children with overweight and obesity[Text] / E.V. Pavlovskaya, A.G. Surkov, T.V. Strokova, A.V. Starodubova, B.S. Kaganov // Obesity reviews. - 2011. - №12. - (Suppl 1). – P. 257.
14. Александров, А.А. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. Российские рекомендации [Текст] / А.А. Александров, Л.А. Балькова, М.Г. Бубнова, О.В. Васюкова, С.Ф. Гнусаев, В.В. Долгих, Д.В. Денисова, Е.А. Дегтярева, И.В. Звездина, О.А. Кисляк, И.А. Ковалев, Л.В. Козлова, И.Я. Конь, М.Я. Ледяев, З.Г. Ларионова, С.Е. Лебедькова, И.В. Леонтьева, С.Е. Мясоедова, Е.В. Павловская, В.А. Петеркова, Ю.И. Ровда, В.Б. Розанов, М.К. Соболева, А.В. Стародубова, С.А. Ушакова, М.Ю. Щербакова, Л.В. Яковлева // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 98. - №6. – Приложение 1. - 39 с.
15. Павловская, Е.В. Ожирение у детей – критерии диагностики и клинические проявления [Текст] / Е.В. Павловская, М.Э. Багаева, А.Г. Сурков, Т.В. Строкова, Б.С. Каганов // Вопросы детской диетологии. – 2012. – Т. 10. - №3. – С. 18-22.
16. Павловская, Е.В. Осложнения ожирения у детей и подростков [Текст] / Е.В. Павловская, М.Э. Багаева, А.В. Стародубова, А.Г. Сурков, Б.С. Каганов // Вопросы практической педиатрии. – 2012. – Т. 7. - №3. – С. 50-58.
17. Строкова, Т.В. Дигидрохверцетин в комплексном лечении ожирения у детей [Текст] / Т.В. Строкова, А.Г. Сурков, Е.В. Павловская, Е.Н. Кутырева, А.В. Будаковская, Г.Ю. Мальцев // Лечащий врач. - 2012. - №6. – С. 92-95.
18. Павловская, Е.В. Метаболический синдром у детей и подростков. Взгляд гастроэнтеролога [Текст] / Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, Б.С. Каганов // Вопросы детской диетологии. – 2012. – Т. 10. - №5. – С. 50-56.
19. Павловская, Е.В. Особенности пищевого статуса и показатели метаболизма у детей с избыточной массой тела [Текст] / Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, А.Г. Сурков, А.Р. Богданов, А.Н. Сафронова, Б.С. Каганов // Вопросы детской диетологии. – 2013. – Т. 11. - №3. – С. 8-14.
20. Павловская, Е.В. Сравнительная характеристика метаболических показателей у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением [Текст] / Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, А.Г. Сурков, А.Р. Богданов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2013. – Т. 92. - №5. – С. 44-49.
21. Павловская, Е.В. Ожирение у детей дошкольного возраста: метаболические особенности [Текст] / Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, А.Г. Сурков, А.Р. Богданов, Б.С. Каганов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – Т. 58. - №6. – С. 91-96.

22. 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, А.Р. Богданов, Б.С. Каганов // Вопросы детской диетологии. – 2013. – Т. 11. - №4. – С. 6-13.
23. 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.
24. 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.
25. Pavlovskaya, E.V. The clinical characteristics and prevalence of comorbidities in overweight children [Text] / E.V. Pavlovskaya, A.G. Surkov, T.V. Strokova, B.S. Kaganov // Obesity Facts. – 2013. - №6 (suppl 1). – P. 207.
26. Павловская, Е.В. Характеристика пищевого статуса и основного обмена у детей различного возраста с избыточной массой тела и ожирением [Текст] / Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, А.Г. Сурков, А.Р. Богданов, Г.В. Бородина, Е.Н. Кутырева, Т.Б. Сенцова // Вопросы питания. – 2014. – Т. 83. - №4. – С. 42-51.
27. Кутырева, Е.Н. Клинико-метаболические особенности неалкогольной жировой болезни печени у детей [Текст] / Е.Н. Кутырева, Е.В. Павловская, А.Г. Сурков, Т.В. Строкова, Б.С. Каганов, М.С. Павлючкова, Т.Б.Сенцова // Вопросы детской диетологии. – 2014. – Т. 12. - №6. – С. 5-13.
28. Павловская, Е.В. Эффективность диетотерапии ожирения у девушек [Текст] / Е.В. Павловская, А.В. Стародубова, Т.В. Строкова, А.Г. Сурков // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – Т. 93. - №5. – С. 61-66.
29. Бородина, Г.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в детском возрасте и ее особенности при ожирении [Текст] / Г.В. Бородина, Т.В. Строкова, Е.В. Павловская, М.Э. Багаева, Е.Н. Кутырева, С.В. Бородина, Б.С.Каганов // Вопросы практической педиатрии. – 2014. –Т. 9. - №6. – С. 37-45.
30. Павловская, Е.В. Взаимосвязь ожирения и микронутриентного статуса у детей и взрослых [Текст] / Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, А.Г. Сурков, М.Э. Багаева, Б.С. Каганов // Вопросы диетологии. – 2014. – Т. 4. - №2. – С. 14-23.
31. Pavlovskaya, E.V. Obesity in preschoolers: clinical and metabolic characteristics [Text] / E.V. Pavlovskaya, T.V. Strokova, A.G. Surkov, E.N. Kutyreva, B.S. Kaganov // Obesity Facts. – 2014. - №7(suppl 1). – P. 153.
32. Александров, А.А. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков [Текст]: монография / А.А. Александров, В.А. Петеркова, О.В. Васюкова, И.Я. Конь, З.Г. Ларионова, И.В. Леонтьева, Е.В. Павловская, Г.И. Порядина, В.Б. Розанов, А.В. Стародубова, М.Ю. Щербакова. - М., Практика, 2015. - 136 с.
33. Павловская, Е.В. Ожирение у мальчиков и девочек: клинические, биохимические и метаболические различия [Текст] / Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, А.Г. Сурков, А.И.

- Зубович, М.В. Зейгарник, М.Э. Багаева, Е.Н. Кутырева // Вопросы детской диетологии. – 2015. – Т. 13. - №3. – С. 5-13.
34. Бородина, Г.В. Результаты суточного рН-мониторирования при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением [Текст] / Г.В. Бородина, Т.В. Строкова, Е.В. Павловская, М.Э. Багаева, М.В. Зейгарник, А.Г. Сурков, А.И. Зубович, Е.Н. Кутырева // Вопросы детской диетологии. – 2015. –Т. 13. - №3. – С. 22-26.
35. Павловская, Е.В. Влияние диетотерапии на клинико-биохимические показатели и состав тела у детей с избыточной массой тела и ожирением [Текст] / Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, А.Г. Сурков, М.Э. Багаева, М.С. Павлючкова // Альманах клинической медицины. – 2015. - №42. – С. 51-57.
36. Таран, Н.Н. Оценка биоэлектрической активности головного мозга в комплексной диагностике ожирения у детей и подростков [Текст]. Н.Н.Таран, Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, А.Г. Сурков, М.Э. Багаева, А.И. Зубович, М.В. Зейгарник // Вопросы детской диетологии. – 2015. – Т. 13. - №6. – С. 5-9.
37. Павловская, Е.В. Влияние диетотерапии на клинико-биохимические показатели и состав тела у детей с ожирением различного возраста [Текст] / Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, А.Г. Сурков, Е.Н. Кутырева, М.Э. Багаева, А.И. Зубович // Terra Medica. – 2015. – Т. 81. - №3. – С. 40-44.
38. Павловская, Е.В. Современные подходы к диетотерапии ожирения у детей [Текст] / Е.В. Павловская, А.Г. Сурков, Н.М. Шилина, А.И. Зубович, Т.В. Строкова // Вопросы детской диетологии. – 2016. – Т. 14. - №1. – С. 41-46.
39. Строкова, Т.В. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита у детей [Текст] / Т.В. Строкова, А.Г. Сурков, Е.В. Павловская, А.И. Зубович, М.Э. Багаева, Е.Н. Кутырева // Вопросы детской диетологии. – 2016. – Т. 14. - №4. –С. 23-30.
40. Павловская, Е.В. Нарушения пищевого поведения у детей с ожирением [Текст] / Е.В. Павловская, А.Г. Сурков, О.Н. Кузьмичева, Т.В. Строкова, Б.С. Каганов // Вопросы диетологии. – 2016. – Т. 6. - №3. – С. 22-27.
41. Косюра, С.Д. Поражение поджелудочной железы при ожирении [Текст] / С.Д. Косюра, Е.В. Павловская, А.В. Стародубова, Т.В. Строкова, А.А. Красилова, Н.В. Поленова // Лечебное дело. – 2016. - №3. –С. 100-104.
42. Павловская, Е.В. Возможности применения аргинина в диетотерапии ожирения [Текст] / Е.В. Павловская, А.Г. Сурков, Г.Ю. Мальцев, Т.В. Строкова, Т.Б. Сенцова // Вопросы детской диетологии. – 2016. – Т. 14. - №5. – С. 26-30.
43. Павловская, Е.В. Состояние поджелудочной железы при ожирении у взрослых и детей [Текст] / Е.В. Павловская, А.В. Стародубова, Т.В. Строкова, М.В. Зейгарник, С.Д. Косюра, А.Г. Сурков, М.Э. Багаева, Б.С. Каганов // Вопросы диетологии. – 2016. – Т. 6. - №4. – С. 10-16.
44. Павловская, Е.В. Влияние избыточного потребления сахара на здоровье детей [Текст] /

- Е.В. Павловская // Вопросы практической педиатрии. – 2017. Т. 12. - №6 – С. 65-69.**
- 45. Бородина, Г.В. Распространенность и факторы риска гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей с избыточной массой тела и ожирением [Текст] / Г.В. Бородина, Т.В. Строкова, Е.В. Павловская, А.Г. Сурков, М.Э. Багаева, А.И. Зубович, Н.Н. Таран // Вопросы детской диетологии. – 2017. – Т. 15. - №6. – С. 31-36.**
46. Стародубова, А.В. Программа диагностики поражения поджелудочной железы при ожирении [Текст] / А.В. Стародубова, О.С. Шифрин, Т.В. Строкова, С.Д. Косюра, Е.В. Павловская, А.Г. Сурков // Методические рекомендации. М., 2017. - 29 с.
47. Starodubova, A. Body weight stabilization (plateau) as a treatment goal in adolescents with obesity [Text] / A. Starodubova, E. Pavlovskaya, T. Strokova, S. Kosyura // Obesity Facts. – 2017. – Vol. 10 (suppl 1)/ - P. 225.
48. Starodubova, A. Effects of weight management intervention on cardiometabolic risk factors in children and adolescents [Text] / A. Starodubova, E. Pavlovskaya, T. Strokova, O. Kisliak, S. Kosyura // European Heart Journal 2017. - Vol. 38. - Issue suppl_1, ehx502. - P2304.
- 49. Строкова, Т.В. Эффективность аргинина и омега-3 ПНЖК в лечении ожирения у детей [Текст] / Т.В. Строкова, Е.В. Павловская, А.Г. Сурков, А.И. Зубович, М.Э. Багаева, Н.Н. Таран, Н.М. Шилина, Г.Ю. Мальцев // Вопросы практической педиатрии. – 2018. – Т. 13.- №1. – С. 12-20.**
- 50. Павловская, Е.В. Значение стабилизации массы тела в лечении ожирения у детей и подростков [Текст] / Е.В. Павловская, А.В. Стародубова, Т.В. Строкова // Лечебное дело. – 2018. - №2. – С. 86-93.**
- 51. Павловская, Е.В. Обеспеченность витамином D детей с ожирением [Текст] / Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, А.Г. Сурков, М.Э. Багаева, В.М. Коденцова, А.А. Сокольников // Вопросы детской диетологии. – 2018. – Т. 16. - №5. – С. 16-22.**
52. Павловская, Е.В. Гендерные различия ожирения у подростков [Текст] / Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, А.Г. Сурков, А.И. Зубович, М.Э. Багаева, Н.Н. Таран // Медицинский оппонент. – 2018. - №3. – С. 34-40.
53. Строкова, Т.В. Диетическая коррекция избыточного веса и ожирения у детей и подростков [Текст] / Т.В. Строкова, Е.В. Павловская. В кн.: Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей / Под ред. В.П. Новиковой, М.М. Гуровой. Санкт-Петербург. Спецлит. 2018.- С. 432-439.
54. Павловская, Е.В. Ожирение у детей и подростков: длительное наблюдение [Текст] / Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, А.Г. Сурков, М.Э. Багаева, А.И. Зубович, Н.Н. Таран // Вопросы детской диетологии. – 2018. - Т. 16. – Прил. 1. – С. 40.
- 55. Павловская, Е.В. Динамика показателей липидного и углеводного обмена при лечении ожирения у детей и подростков [Текст] / Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, А.Г. Сурков, А.В. Стародубова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. Т. 98. - №1. – С. 108-115.**
- 56. Павловская, Е.В. Роль физической активности в лечении ожирения у детей и подростков [Текст] / Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, М.И. Шавкина, А.Г. Сурков, М.Э.**

Багаева, Н.Н. Таран, А.И. Zubovich // Вопросы детской диетологии. – 2019. – Т. 17. - №2. – С. 27-35.

57. Бекетова, Н.А. Обеспеченность витаминами детей школьного возраста с ожирением [Текст] / Н.А. Бекетова, Е.В. Павловская, В.М. Коденцова, О.А. Вржесинская, О.В. Кошелева, А.А. Сокольников, Т.В. Строкова // Вопросы питания. – 2019. – Т. 88. - №4. – С. 66-74.

58. Павловская, Е.В. Эффективность аэробной физической активности и аргинина в комплексном лечении ожирения у детей [Текст] / Е.В. Павловская, М.И. Шавкина, Т.В. Строкова, А.В. Стародубова, М.Э. Багаева, Н.Н. Таран, А.Г. Сурков, А.И. Zubovich // Вопросы детской диетологии. – 2019. – Т. 17. - №5. – С. 12-19.

Список условных обозначений

АГ – артериальная гипертензия	ОТ – окружность талии
АЛТ – аланинаминотрансфераза	ОХС – общий холестерин
АСТ – аспарагинаминотрансфераза	РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
ГВ – грудное вскармливание	САД – систолическое артериальное давление
ГГН – гипергликемия натощак	СГТТ – стандартный глюкозотолерантный тест
ГИ – гиперинсулинемия	СД - сахарный диабет
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	СМАД – суточное мониторирование артериального давления
ДАД - диастолическое артериальное давление	СОБ – скорость окисления белка
ДЛП – дислипидемия	СОЖ – скорость окисления жиров
ЖКБ – желчнокаменная болезнь	СОУ – скорость окисления углеводов
ЖМ – жировая масса	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ТГ – триглицериды
ИзБМТ – избыточная масса тела	ТМ – тощая масса
ИМТ – индекс массы тела	УЗИ ОБП – ультразвуковое исследование брюшной полости
ИР – инсулинорезистентность	ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
МК – мочевая кислота	ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
МС – метаболический синдром	ЭТП – энерготраты покоя
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	