

На правах рукописи

Чубаров Тимофей Валерьевич

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

3.1.21. Педиатрия
3.1.19. Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Воронеж 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России)

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Петеркова Валентина Александровна

Официальные оппоненты:

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

Никитина Ирина Леоровна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских болезней с клиникой лечебного факультета института медицинского образования, заведующая кафедрой

Петряйкина Елена Ефимовна - доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии педиатрического факультета, и. о. заведующей кафедрой

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита состоится 27 июня 2023 года в 14.00 на заседании диссертационного совета 21.2.006.01 ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

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

Автореферат разослан « ___ » _____ 20__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Звягин Александр Алексеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Проблема ожирения не теряет актуальности на протяжении уже нескольких десятилетий. В мире ожирением страдают около 312 млн чел., избыточным весом – 1,7 млрд чел. Значительную долю в этой цифре занимает детское ожирение. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) у детей 5-19 лет за 10 лет до 2016 года распространенность ожирения увеличилась на 40%, избыточного веса - на 20% (WHO European Regional Obesity Report, 2022). Ожирение участвует в патогенезе ряда заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром и т.д. (Дедов И.И. и соавт., 2021). Кроме того, ожирение может являться причиной развития опорно-двигательных нарушений, ночного апноэ, нарушения полового созревания и репродуктивной функции (Бочарова О.В., Теплякова Е.Д., 2020; Баланова Ю.А. и соавт., 2018).

Одной из причин развития большого числа осложнений при ожирении является гормональная активность жировой ткани (Облаухова В.И., Рагино Ю.И., 2020). В последние десятилетия активно изучаются гормоны, вырабатываемые жировой тканью, такие как лептин, адипонектин, спексин, и клетками пищеварительного тракта (грелин, холецистокинин, глюкагоноподобный пептид-1 и другие), играющие важную роль в прогрессировании ожирения и его осложнений (Artwohl M. et al., 2002; Cai X. et al., 2020; Coupe V. et al., 2020).

Количество детей с ожирением неуклонно увеличивается, вместе с этим возрастает частота встречаемости коморбидной патологии (Наймушина Е.С. и соавт., 2014). Неалкогольная жировая болезнь печени часто сопутствует ожирению, в том числе в детском возрасте. Заболевание протекает бессимптомно, но в некоторых случаях приводит к циррозу печени, а также повышает риск развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений во взрослом возрасте (Зильберман Л.И. и соавт., 2014). Неалкогольная жировая болезнь печени развивается у трети детей с ожирением, чаще протекает бессимптомно, но может прогрессировать до стадии фиброза (Giorgio V. et al., 2021).

Артериальная гипертензия (АГ), особенно при ожирении, способствует возникновению у пациентов хронической патологии сердечно-сосудистой системы, повреждения почек, увеличивает риск инвалидизации и летального исхода в молодом возрасте в результате развития почечной и сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, нарушений мозгового кровообращения и патологии магистральных артерий (Образцова Г.И., Гуркина Е.Ю., 2012). Согласно литературным данным, распространённость АГ среди детей и подростков с избыточной массой тела варьирует от 1% до 18% (Куличенко М.П., 2015; Максимович Н.А. и соавт., 2020). Вместе с тем, наличие ожирения предрасполагает к развитию артериальной гипертензии и является одним из самых частых факторов (57%), способствующих развитию АГ у детей и подростков (Куприенко Н.Б., Смирнова Н.Н., 2020).

Изучается проблема связи ожирения и повреждения почек у детей (Pommer W., 2018; Mount P.F., Juncos L.A., 2017). Часто повреждение почек формируется

постепенно и не сопровождается выраженной клинической симптоматикой, что затрудняет своевременную диагностику (Ding W., Mak R. H., 2015). В последнее десятилетие появились научные публикации, освещающие использование в медицинской практике новых маркеров повреждения почек. Концентрация KIM-1 (молекула повреждения почек-1), NGAL (липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой), IL-18 (интерлейкин-18), β 2m (бета-2-микроглобулин) в моче отражает повреждение почки при острых и хронических заболеваниях (Lichosik M. et al., 2015; Silva Junior G. V. et al., 2017). В некоторых работах установлено диагностическое значение KIM-1 для выявления повреждения почек у детей с ожирением (Ding W., Mak R. H., 2015; Кармакова Т.А. и соавт., 2021).

Установлено, что на лечение ожирения и ассоциированных с ним патологий приходится около 70% общих затрат на здравоохранение (Трошина Е.А., Ершова Е.В., 2018). Также следует помнить о психологических проблемах, развивающихся у детей с избыточным весом вследствие критики со стороны своих сверстников (Малкина-Пых И.Г., 2008).

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

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

Существующий в настоящее время метод лечения ожирения у детей диетотерапией и дозированными физическими нагрузками приводит к незначительному и непродолжительному снижению показателей индекса массы тела (ИМТ) (Дедов И.И. и соавт., 2021). Выбор фармакотерапии ожирения у детей в настоящее время ограничен. Одним из вариантов медикаментозной терапии ожирения является использование аналога глюкагоноподобного пептида-1 лираглутида, который показал высокую эффективность, надежные профили безопасности, хорошую переносимость в терапии взрослых пациентов и разрешен к применению у детей с ожирением старше 12 лет (Романцова Т.И., 2018). Однако оценке эффективности лираглутида при ожирении у детей посвящены единичные работы (Kelly A.S. et al., 2020; Danne T. et al., 2017).

Степень разработанности темы

Известно, что избыток массы тела и ожирение, сформировавшиеся в детском возрасте, имеют влияние на индекс массы тела в дальнейшем (Parsons T.J. et al., 2001; Ходжиева М.В. и соавт., 2015). Частота распространенности ожирения у детей достаточно широко варьирует, даже в регионах одной страны и изменяется с течением времени (Конь И.Я. и соавт., 2014). Поэтому необходимо проводить периодические профилактические осмотры детей и подростков для изучения эпидемиологии ожирения с использованием единых стандартов. Применение

международных стандартов Всемирной организации здравоохранения (WHO Reference, 2007) для определения массы и индекса массы тела у детей позволит проводить объективную оценку частоты встречаемости ожирения у детей независимо от региона проживания.

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

Выявлена связь массы тела с артериальным давлением (Посохова Н.В., Болотова Н.В., 2015), но не изучена роль генетических маркеров в формировании артериальной гипертензии при ожирении.

Требуют изучения ранние маркеры повреждения почек при ожирении. Заслуживает внимания исследование мочевого маркера KIM-1, который отражает тубулоинтерстициальные повреждения почек (Кармакова Т.А. и соавт., 2021). У детей с ожирением внедрение оценки новых «мочевых» маркеров для ранней диагностики повреждения почек необходимо для профилактики развития и прогрессирования хронической болезни почек.

В качестве профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития и прогрессирования ожирения, в настоящее время рекомендуется изменение образа жизни, диетотерапия, оптимизация физической активности (Петеркова В.А. и соавт., 2021). Имеется недостаточно данных об эффективности данных мероприятий как совместно, так и по отдельности.

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

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

Задачи исследования:

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

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

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

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

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

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

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

Научная новизна результатов исследования

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

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

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

Выявлено, что нередким осложнением ожирения у детей (43,2%) является повреждение печени: стеатогепатоз и стеатогепатит. Все дети со стеатогепатитом имели инсулиновую резистентность. Предикторами повреждения печени у детей с ожирением являются значения кортизола крови выше 337 нмоль/л и аланинаминотрансферазы (АЛАТ) более 32 ЕД/л.

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

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

Разработан комплексный подход к проблеме детского ожирения, включающий в себя прогнозирование риска развития ожирения на основе искусственного интеллекта, раннюю диагностику осложнений на базе данных о нарушении углеводного обмена, жировой болезни печени, АГ, повреждения почек

и профилактику ожирения, включающую оценку эффективности немедикаментозного лечения и медикаментозной терапии.

Показана эффективность немедикаментозных профилактических мероприятий и терапии ожирения аналогом глюкагоноподобного пептида-1 при ожирении различной степени тяжести. Эффективность немедикаментозной терапии ожирения наиболее высока при полной приверженности пациентов лечению (92,6%) и мало эффективна при малой мотивированности пациента (50%) и морбидном ожирении (41,2% пациентов). Терапия аналогом глюкагоноподобного пептида 1 высоко эффективна у детей с ожирением, все пациенты снизили массу тела уже через 3 месяца терапии, 95% детей снизили стандартное отклонение ИМТ (SDS ИМТ) на 0,25 единиц и более.

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

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

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

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

Все результаты данной работы имеют практическое применение. Разработана и внедрена в практическое здравоохранение программа по

прогнозированию степени развития ожирения у детей и программа оценки эффективности немедикаментозной терапии. Установлено, что определяющими факторами для прогрессирования и развития осложнений ожирения являются: мужской пол, возраст от 10 до 14 лет, преобладание жировой ткани при проведении биоимпедансметрии, калорийность питания более 150% возрастной нормы.

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

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

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

Методология и методы исследования

Работа проводилась на базе Воронежской детской клинической больницы федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России). Проведено ретроспективное и проспективное исследование клинико-anamnestических данных, лабораторных и инструментальных исследований у 450 детей с ожирением и 120 контрольной группы. Антропометрические измерения проведены у 5200 детей, физическое развитие оценено по методике ВОЗ. Для оптимизации профилактики ожирения у детей дошкольного и младшего школьного возраста оценена эффективность разработанной и внедренной программы, включающей информационный компонент, диету и физическую активность.

Основные положения, выносимые на защиту:

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

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

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

4. При ожирении у детей нередко (у 43,2% пациентов) выявляется повреждение печени, максимально чаще и более тяжело у мальчиков. Предикторами повреждения печени при ожирении являются уровни кортизола сыворотки крови и АЛАТ.

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

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

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

Достоверность выводов и рекомендаций

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

Связь с планом научных работ

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

Внедрение результатов работы в практику

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

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.21. Педиатрия. Результаты работы включают оптимизацию практических принципов ведения детей с хроническими болезнями, нарушениями обмена веществ с использованием искусственного интеллекта и нейросетей, что соответствует пунктам 3, 5, 7 паспорта научной специальности педиатрия (медицинские науки).

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.19. Эндокринология. Результаты работы включают исследования молекулярно-генетических маркеров предрасположенности, разработку методов прогнозирования, ранней диагностики эндокринных заболеваний, новых методов лечения и профилактики с использованием систем интеллектуального анализа

данных и современных информационных технологий, что соответствует пунктам 3, 5, 6, 7, 9 специальности эндокринология (медицинские науки).

Апробация работы

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

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XIII международном конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 11-13.10.2018), III межрегиональной конференции и школе с международным участием «Безопасность лекарственных средств - острые фундаментальные и прикладные вопросы», (Санкт-Петербург, 13-15.05.2019), XV международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 15-17.10.2020), XXIII Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 5-7.03.2021), 53-м Европейском конгрессе детских нефрологов в Нидерландах (Амстердам, 16-19.09.2021), XVI международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия «Золотая осень» (Санкт-Петербург, 14-16.10.2021), XX Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (Москва, 21-23.10.2021), конференции по орфанным заболеваниям и детским эндокринным заболеваниям с международным участием «Достижения науки в практику детского эндокринолога» (Москва, 4-5.12.2021), научно-практической конференции «Педиатрия XXI века: новые парадигмы в современных реалиях», (Санкт-Петербург, 10-12.02.2022), XVIII Российской научно-практической конференции детских эндокринологов «Достижения науки в практику детского эндокринолога», (Санкт-Петербург, 4-5.06.2022), III межрегиональной научно-практической конференции «Июльские росы: освежающий семинар клинических фармакологов» (Волгоград, 30.06.2022), IX (XXVIII) Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет и ожирение - неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (Москва, 5-8.09.2022), IX Общероссийской конференции «FLORES VITAE Контраверсии в неонатальной медицине и педиатрии» (Сочи, 7-10.09.2022), 19-м Международном конгрессе детских нефрологов в Канаде (Калгари, 7-11.09.2022), XVII международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия «Золотая осень» (Санкт-Петербург, 13-15.10.2022), X Общероссийской конференции с международным участием «FLORES VITAE. Поликлиническая педиатрия» (Санкт-Петербург, 18.11.2022), XII Российском конгрессе с международным участием «Метаболический синдром: междисциплинарные аспекты и связь с инфекцией COVID-19» (Санкт-Петербург, 09.12.2022).

Личный вклад автора

Автором лично проведен отбор больных и анализ медицинской документации, разработаны и заполнены карты первичной документации на каждого больного (в динамике) и на каждого ребенка группы сравнения. Автор

участвовал в отборе больных и анализе медицинской документации, разработке и заполнении карт первичной документации на больных детей и детей контрольной группы. Проведена оценка анамнеза, клиническое, лабораторное и инструментальное обследование детей и интерпретация полученных результатов.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 46 печатных работ, 13 из которых в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе 4 публикации в изданиях, индексируемых в международных базах данных (Scopus), 1 патент на изобретение, 4 свидетельства о государственной регистрации программ для электронных вычислительных машин, 2 свидетельства о государственной регистрации баз данных, 1 монография.

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе Воронежской детской клинической больницы ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (ректор – д.м.н., профессор И.Э. Есауленко). Проведено ретроспективное и проспективное сплошное открытое контролируемое исследование, в котором принимал участие 5821 ребенок в возрасте от 1 года до 18 лет, проживающий на территории Воронежской области. Оценка физического развития для исследования распространенности ожирения проведена у 5200 детей, 621 пациент, участвующий в проспективном этапе исследования, был разделен на 2 группы: группа пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением (450 детей) и группа сравнения: здоровые дети (100 человек) и пациенты с сахарным диабетом 1 типа (71 ребенок). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

На первом этапе проводились эпидемиологические исследования распространенности и заболеваемости ожирением среди детей Воронежской области. Использовались данные статистических отчетов по городу Воронежу и Воронежской области (форма 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации») за период 2012 – 2021 гг. и результаты собственных исследований физического развития детей в организованных детских коллективах (детских садах и школах) города Воронежа и Воронежской области. Исследования физического развития детей в возрасте от 1 года до 17 лет проводились с 2019 по 2022 гг. в поликлиниках, детских садах и школах г. Воронежа. Избыточная масса тела определялась у детей и подростков при значениях ИМТ от +1,0 до +2,0 SDS, ожирение – более +2,0 SDS («Клинические рекомендации по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков», 2021).

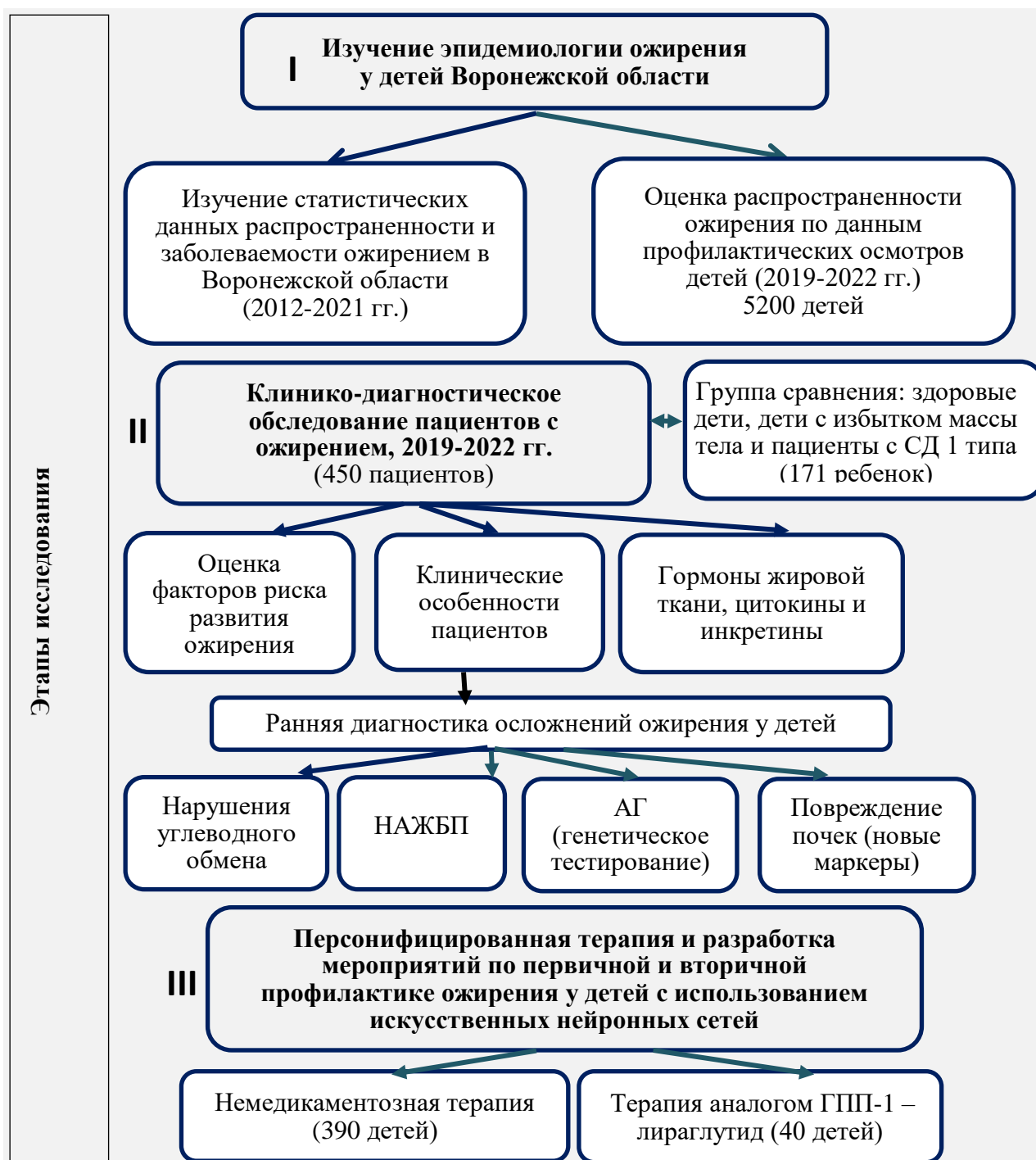


Рисунок 1 – Дизайн исследования

К первой степени ожирения относили значения SDS ИМТ от 2,0 до 2,5, ко второй степени – от 2,6 до 3,0, к третьей степени – 3,1 – 3,9. Значения SDS ИМТ $\geq 4,0$ соответствовали морбидному ожирению. Антропометрические измерения проводились с помощью ростомера с точностью измерения 0,1 см и медицинских весов (шкала веса с точностью изменения 50 гр.) специально обученным медицинским персоналом.

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

Клинико-лабораторных показатели изучены у 450 пациентов, госпитализированных в Воронежскую детскую клиническую больницу ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко с 2019 по 2022 гг.

Критерии включения пациентов в группу исследования:

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

Критерии исключения:

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

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

У 80 пациентов с ожирением, которые имели АГ и 50 здоровых детей (таблица 1) проводилось исследование крови на выявление генетических маркеров АГ методом ПЦР: ген AGTR1 (кодирует ангиотензиновый рецептор 1), ген AGTR2 (кодирует ангиотензиновый рецептор-2), гены ангиотензиногена (AGTC521T и AGTT704C), гены ангиотензиновых рецепторов 1 и 2 типа (AGTR1 (A1166C) и AGTR2 (G1675A), ген альдостерон-синтазы CYP11B2 (C(-344) T), ген ADD1 (G1378T), кодирующий белок альфа-аддуцин, ген GNB3, кодирующий G-белок, ген NOS3 (эндотелиальной синтазы азота).

Таблица 1 – Группы пациентов для проведения генетических исследований артериальной гипертензии (возрастно-половой состав)

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

В исследование маркеров повреждения почек включены 155 детей в возрасте от 3 до 18 лет, распределенные на 3 группы: дети с ожирением (34 ребенка), здоровые дети (50 человек) и пациенты с сахарным диабетом 1 типа (71 ребенок), таблица 2. Исследовались следующие маркеры повреждения почек: молекула повреждения почек-1 (KIM-1), нейтрофильная желатиназа, ассоциированная с липокалином (NGAL), β 2-микроглобулин, интерлейкин-18 (IL-18).

Таблица 2 - Группы обследованных детей (возрастно-половой состав)

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

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

Критерии соответствия для включения пациентов в группу исследования:

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

Критерии исключения:

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

2. Возраст младше 1 года и старше 18 лет.

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

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

Критерии исключения:

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

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

3. Возраст младше 3 и старше 18 лет.

Для прогнозирования степени риска развития ожирения у детей и оценки эффективности немедикаментозной терапии ожирения использованы данные 50 здоровых детей и 441 пациента с ожирением. Для обработки данных применяли метод машинного обучения – искусственную нейронную сеть.

Анализ эффективности лечения проведен у 441 ребенка с конституционально-экзогенным ожирением. Сравнивались клиничко-лабораторные данные пациентов при первой госпитализации по поводу ожирения и при повторной спустя 9,3 мес [6,6; 16,9] месяцев с оценкой эффективности проводимой

терапии. Немедикаментозная терапия ожирения включала диетотерапию и дозированные физические нагрузки, формирование мотивации к снижению массы тела. Часть пациентов (11 детей) с сахарным диабетом 2 типа и нарушением толерантности к глюкозе получала метформин. Терапию аналогом глюкагоноподобного пептида-1 лираглутидом получали 40 пациентов (таблица 3).

Таблица 3 – Группы пациентов с учетом получаемой терапии для лечения ожирения

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

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

Критерии включения детей в группу пациентов для медикаментозной терапии лираглутидом: возраст от 12 до 18 лет, SDS ИМТ \geq 2,0, масса тела 60 кг и более. Препарат лираглутид вводился подкожно один раз в сутки в любое время, независимо от приема пищи. Начальная доза составляла 0,6 мг в сутки. Дозу увеличивали до 3,0 мг в сутки, прибавляя по 0,6 мг с интервалами не менее одной недели для улучшения желудочно-кишечной переносимости.

Биоимпедансный анализ выполнялся на приборе «Диамант-АИСТ», производства ООО «Диамант», г. Санкт-Петербург. Метод исследования - импедансометрия. Измерения проводились у пациентов после 10-минутного покоя в состоянии лежа с наложенными по инструкции электродами. Предупреждали пациента о необходимости лежать спокойно и расслабленно, дышать естественно без форсирования дыхания.

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

Тест толерантности к глюкозе или оральная глюкозотолерантная проба (ОГТТ) был проведен по стандартизированной методике, исследование проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе Accent 200 (CORMAY, Польша). Концентрацию инсулина в сыворотке крови определяли с помощью автоматического ИХЛА анализатора Immulite 2000XpiSiemens, США и наборов реагентов для определения инсулина в сыворотке крови, Siemens, США.

Для оценки инсулинорезистентности рассчитывали индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) по формуле: НОМА-IR = инсулин натощак (мкЕд/мл) x глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5.

Выделение ДНК для исследования генетических маркеров артериальной гипертензии проводилось с использованием набора реагента «Проба-рапид-

генетика» (производство ДНК-Технология, Россия), этап амплификации был выполнен в формате «Real-time» с использованием набора реагента «КардиоГенетика Гипертония» (производитель ДНК-Технология, Россия) на амплификаторе DT-Lite (ДНК-Технология, Россия). Кровь пациентов была собрана стандартизованным методом с использованием вакуумных пробирок с наполнителем К2ЭДТА.

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

Для определения концентрации адипокинов и инкретинов было выполнено взятие венозной крови у пациентов методом венепункции с использованием двух вакуумных пробирок с активатором свертывания и с К2ЭДТА. Взятие крови проводилось строго натощак, после 12-ти часового голодания. После центрифугирования с ускорением 1000g (3000 об/мин) 15 мин, полученная сыворотка и плазма была разделена на 4 одноразовые пробирки по 1,5 мл типа Эппендорф для последующей заморозки и хранения при температуре -20Сo (до 3 месяцев) и -80Сo (более 3 месяцев).

Для определения концентрации интерлейкина-8, грелина, 25-ОН-витамина Д, гастроингибирующего полипептида (инкретина, ГИП), лептина, кальцитонина, глицентина, оксинтомодулина была использована сыворотка крови. Для определения концентрации спексина, обестатина, глюкагоноподобного пептида, глюкагона была использована плазма крови. Для проведения данных исследований использовался метод конкурентного иммуноферментного анализа (ИФА, enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), проведенный на автоматическом ИФА анализаторе открытого типа Awareness Technology ChemWell 2910 (Combi), США.

Методы статистической обработки результатов исследования

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

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

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

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

При проверке статистических гипотез принимался 5% уровень значимости.

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эпидемиология ожирения у детей Воронежской области

Оценка эпидемиологической ситуации по Воронежской области, выполненная на основании отчетной формы 12, представлена на рисунке 2. Распространенность ожирения среди детского населения Воронежской области в течение 2012-2021 гг. выросла у детей до 14 лет с 1341 до 2089 на 100 тыс. детского населения, у подростков 15-17 лет – от 3137 до 4924 на 100 тыс. детского населения соответственно, что превышает средние показатели по Российской Федерации («Здравоохранение в России», 2021).

Заболеваемость ожирением детей в возрасте до 14 лет на протяжении 10 лет имела постоянную тенденцию к прогрессированию. Пиковые значения заболеваемости отмечались в 2015 и 2019 годах. Заболеваемость ожирением подростков 15-17 лет увеличивалась с 2014 по 2019 год, в 2020-2021 годах наблюдалось снижение.

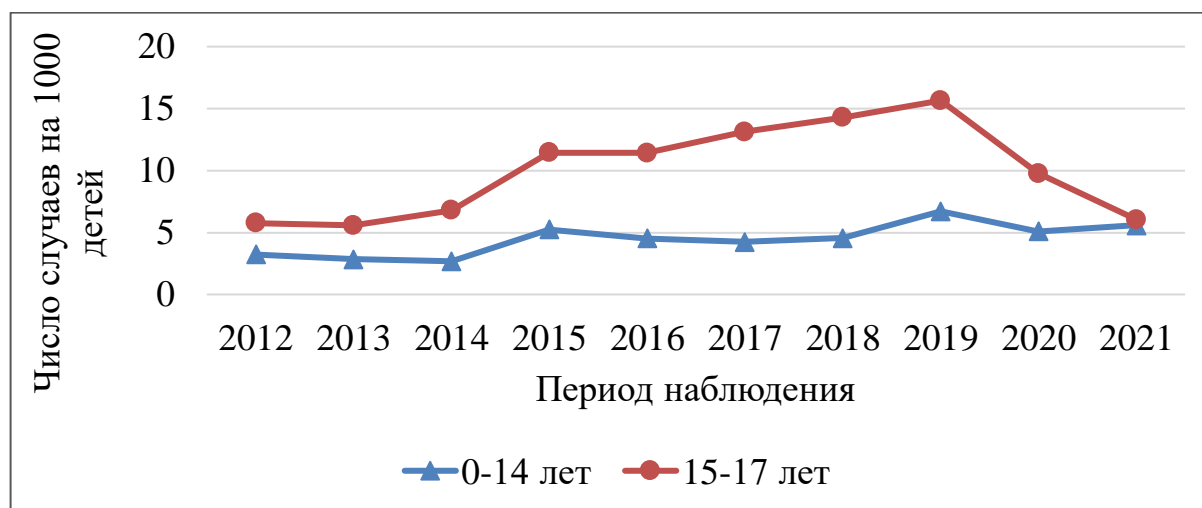


Рисунок 2 - Число впервые выявленных случаев ожирения среди детей до 14 лет и подростков 15-17 лет в Воронежской области в 2012-2021 гг. (на 1000 детского населения)

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

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

Наименьшая распространенность отмечалась в Новохоперском районе (среднее значение для детей в возрасте от рождения до 14 лет – 4,9 на 1000 детей и 15-17 лет – 12,17 на 1000 детей). Выявлена более высокая распространенность ожирения среди детей, проживающих в сельской местности по сравнению с городским населением ($p=0,0001$).

В Воронежской области прирост заболеваемости ожирением у детей до 14 лет с 2012 по 2021 год составил 72,2%, у подростков 15-17 лет с 2012 по 2019 год – 171,7%, в 2020-2021 гг. отмечалось снижение данного показателя.

Распространенность ожирения у детей города Воронежа, выявленная при профилактических осмотрах, представлена в таблице 4. Избыточная масса тела чаще регистрировалась у мальчиков 4-6 лет, 11-12 лет и 15-17 лет по сравнению с девочками. Ожирение чаще наблюдалось у мальчиков практически всех возрастных групп, достоверные отличия получены в 4-6, 7-8, 9-10, 11-12 и 15-17 лет.

Таблица 4 - Распространенность ожирения и избыточной массы тела у детей города Воронежа в 2019-2021 гг.

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

Получены достоверные различия распространенности ожирения у детей от рождения до 14 лет по результатам проведенного выборочного обследования детей и данным официальной статистики (рисунок 3).

Сравнительный анализ распространенности ожирения у детей по данным проведенного выборочного обследования детей и данным официальной статистики показал достоверные различия у детей от рождения до 14 лет.

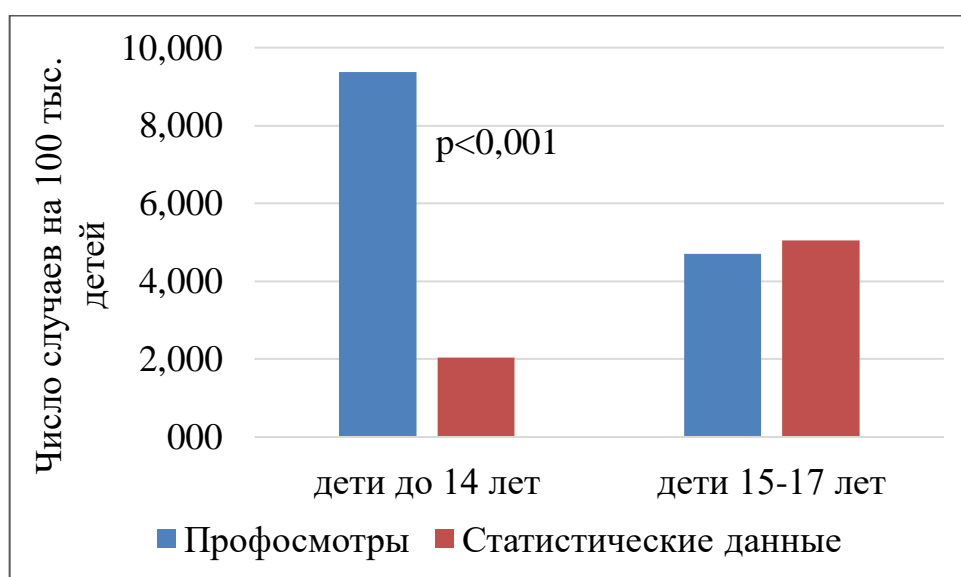


Рисунок 3 - Сравнительная характеристика распространенности ожирения у детей по статистическим данным и результатам обследований (2019-2021 гг., число случаев на 100 тыс. детского населения)

Оценка физического развития детей, выполненная при проведении профилактических осмотров в детских учреждениях города Воронежа выявила больше случаев ожирения (в 4,6 раз у детей до 14 лет), чем подано в данные официальной статистики ($p < 0,001$). Распространенность ожирения среди

подростков, выявленная при профилактических осмотрах, практически не отличалась от статистических данных.

Оценка факторов риска развития ожирения

Анкетирование детей с ожирением в возрасте от 8 до 17 лет (406 пациентов) и их родителей проводилось для определения основных факторов риска развития заболевания. Анализ проведен в двух группах респондентов. В первую группу включены дети с ожирением, во вторую – их родители.

Большая часть детей - 178 пациентов (43,8%) - указывала на наличие ожирения у родителей и других близких родственников. Родители реже информированы о наличии ожирения в семейном анамнезе ребенка ($p < 0,001$). Но родители имели больше информации о наличии у себя или ближайших родственников патологии, связанной с ожирением, такой как артериальная гипертензия, НАЖБП, сахарный диабет и другая), рисунок 4.

Большинство из опрошенных детей - 270 пациентов (66,5%) - старались соблюдать диетические рекомендации в основных приемах пищи, но часто употребляли продукты быстрого приготовления (фастфуд) – 82,3% опрошенных школьников (334 ребенка). Дети до 14 лет реже соблюдали диетические рекомендации (107 пациентов, 48,0%) по сравнению с детьми старшего возраста - 40 детей, 21,9% ($p < 0,001$).

Соблюдение детьми рекомендаций по питанию было связано с выполнением требований по правильному питанию родителями. При опросе родителей, на вопрос, разрешаете ли вы своему ребенку фаст-фуд, только 73 человека (18,0%) ответили «нет», остальные 82,0% ответили «иногда» и «часто». Получены достоверные отличия в ответах детей и родителей на вопросы о том, кто выбирает продукты для перекусов ребенку – дети чаще отмечали, что сами выбирают продукты для перекусов (262 пациента, 64,5%) по сравнению с родителями (185 человек, 45,6%), $p < 0,001$.

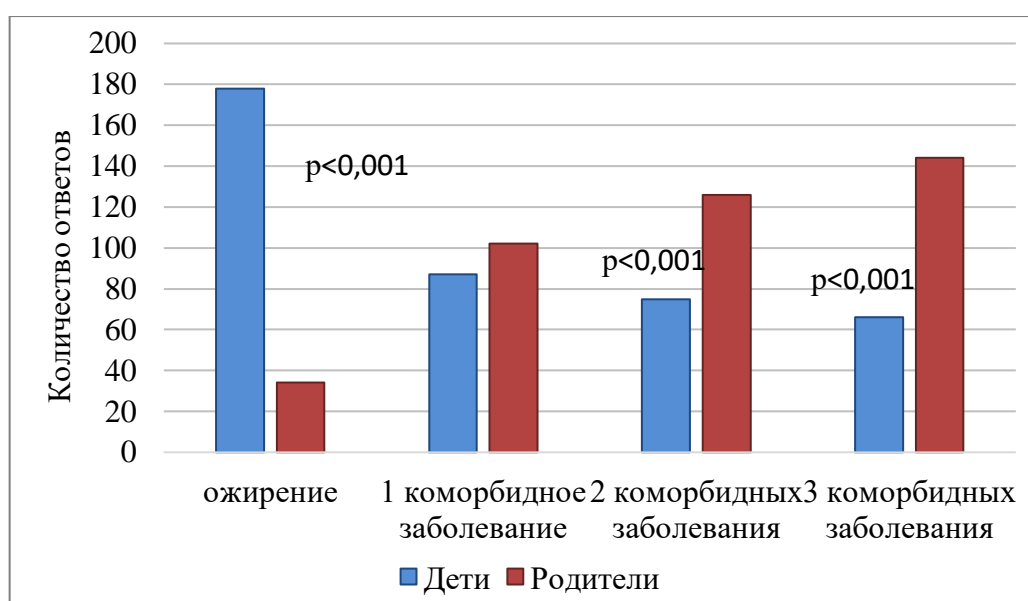


Рисунок 4 – Наличие ожирения и сопутствующей патологии в семьях детей с ожирением (по данным ответов детей и родителей)

Значимым компонентом профилактики и немедикаментозного лечения ожирения является достаточная физическая активность ребенка. Большинство детей занимались спортом от 1 до 4 раз в неделю (288 детей, 71,0%).

Важным фактором риска развития и прогрессирования ожирения может являться недостаточное информирование родителей и значительно меньшая мотивация к профилактическим мероприятиям в отношении развития и прогрессирования ожирения у родителей (30%) по сравнению с детьми (70%). Большинство детей (360 пациентов, 88,7%) считали, что у них есть ожирение, среди родителей только 47 человек (11,6%) видели проблему лишнего веса своего ребенка при заполнении анкеты во время первичной госпитализации ($p < 0,001$). Не информированы о последствиях ожирения дети младше 14 лет (29 детей, 58,0%), и подростки 15-17 лет (42 ребенка, 21,0%). Регулярно посещали эндокринолога только 54 пациента (13,3% опрошенных родителей).

Клинические особенности пациентов с ожирением

Среди 450 пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением, находившихся на лечении в эндокринологическом отделении ВДКБ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко в 2019 – 2021 гг., преобладали мальчики (278 детей, 61,8%). Средний возраст - 13,0 лет [3 года; 17 лет]. Жителей города было 345 (76,7%), села – 105 (23,3%). Ожирение первой степени диагностировано у 124 больных (27,6%), второй степени - у 132 пациентов (29,3%), третьей степенью ожирения страдали 130 детей (28,9%), морбидное ожирение наблюдалось у 64 детей (14,2%). Средний показатель ИМТ составил 30,9 кг/м², средний SDS ИМТ = +3,01. Мальчики чаще имели более тяжелую степень ожирения: средний SDS ИМТ составил 3,15, у девочек – 2,79, $p = 0,015$.

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

При оценке структуры коморбидной патологии выявлено, что нарушение углеводного обмена отмечалось у 140 детей (31,2%), сахарный диабет 2 типа установлен у 5 детей (1,2%). Дислипидемия сопутствовала ожирению у 76 детей (16,9%). Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) была у 194 пациентов (43,2%), чаще среди мальчиков ($p < 0,05$), стеатогепатоз – у 62,4%, стеатогепатит – у 37,6% пациентов, что может быть обусловлено более частой встречаемостью у мальчиков тяжелой степени ожирения. Также у мальчиков отмечались более высокие значения трансаминаз – средний уровень АЛАТ составил $33,9 \pm 3,3$ Ед/л против $22,5 \pm 1,7$ Ед/л в группе девочек ($p < 0,001$), средний уровень АСАТ $27,1 \pm 1,5$ Ед/л, в группе девочек – $23,7 \pm 2,8$ Ед/л ($p = 0,021$). Артериальная гипертензия сопутствовала ожирению у 80 обследованных детей (17,3%), достоверно чаще в группе мальчиков – 62 человека ($p = 0,017$), что составило 77,5% всех детей с артериальной гипертензией. Задержка полового развития наблюдалась у 4 человек

(0,9%), данную группу составили исключительно мальчики. Преждевременное половое развитие выявлено у 10 детей (2,2%), все из них были девочками ($p < 0,001$). Дефицит витамина Д отмечен у 15 пациентов, что составило 3,3%.

Структура коморбидной патологии у мальчиков и девочек с ожирением представлена на рисунке 5.

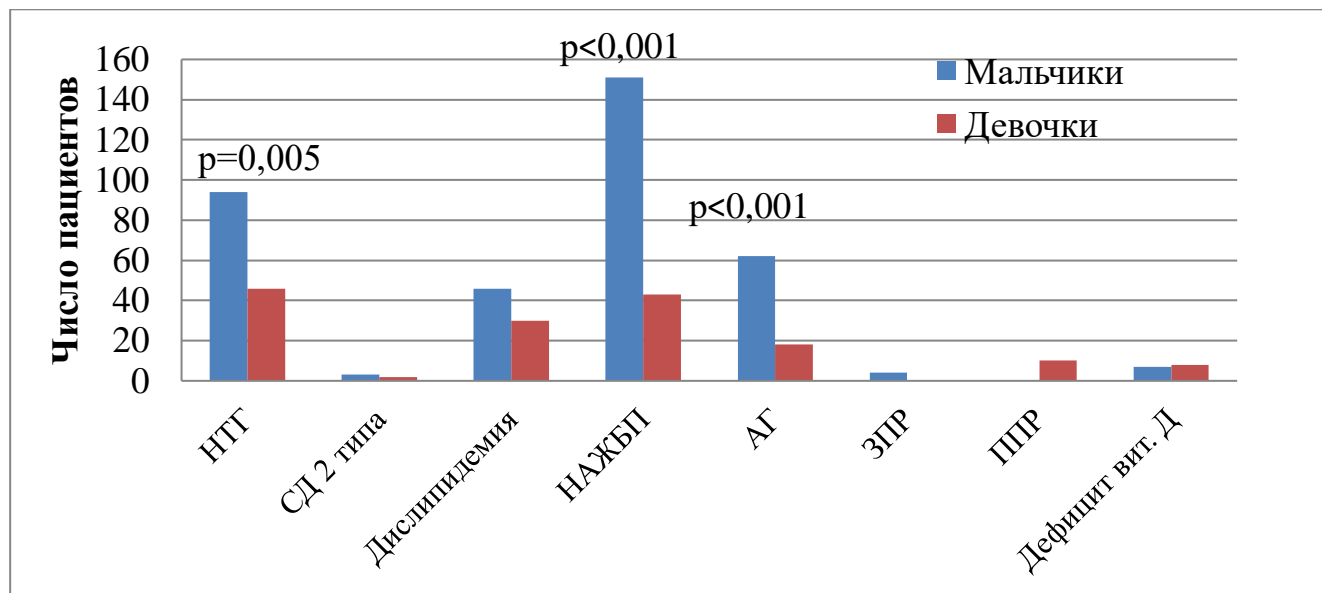


Рисунок 5 - Структура коморбидной патологии при ожирении у мальчиков и девочек

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

В ходе проведения перорального глюкозотолерантного теста в группе мальчиков выявлены более высокие показатели глюкозы натощак ($5,16 \pm 0,08$ ммоль/л, у девочек – $4,90 \pm 0,08$ ммоль/л, $p < 0,001$), инсулина натощак ($20,59 \pm 2,42$ мМЕ/л против $15,92 \pm 1,88$ мМЕ/л в группе девочек, $p = 0,005$). В группе девочек достоверно чаще выявлялись диффузные изменения в поджелудочной железе по данным УЗИ ($p = 0,002$).

Особенности метаболизма жировой ткани у детей с ожирением

Лептин, рецепторы к лептину и индекс лептинорезистентности

Проведено исследование уровня лептина, растворимых рецепторов лептина, индекса свободного лептина, уровня креатинина в сыворотке крови в группах детей с ожирением (80 детей), ожирением и АГ (80 детей) и у здоровых детей (50 человек), таблица 5. Гиперлептинемия (у мальчиков более 5,6 нг/мл; у девочек более 11,1 нг/мл) в группе с ожирением и АГ выявлена у 74 детей (92,5%), в группе с ожирением без АГ – у всех детей (100%). В контрольной группе уровень лептина оказался выше нормы у 14 девочек (53,8% девочек).

Таблица 5 - Сравнение гормональной активности жировой ткани и уровня креатинина в группах, Ме (IQR)

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

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

По результатам исследования выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем растворимых рецепторов лептина и креатинином сыворотки крови у детей, как с ожирением, так и с ожирением и АГ ($r = -0,71$, $p < 0,05$).

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

Гормональные и биохимические показатели у детей с разной степенью ожирения

Выявлена положительная корреляционная связь между SDS ИМТ и лептином ($r = 0,4$, $p = 0,002$), в также индексом свободного лептина ($r = 0,5$, $p = 0,0004$), отрицательная с растворимыми рецепторами лептина ($r = -0,4$, $p = 0,007$). Содержание инсулина и индекс инсулинорезистентности HOMA-IR был выше у детей с морбидным ожирением, однако в группах с 1-3 степенью ожирения значимо не различался (таблица 6). Артериальная гипертензия чаще встречалась у детей с морбидным ожирением, по сравнению с пациентами с 1 степенью ($P = 0,04$).

Таблица 6 - Гормональные и биохимические показатели при разной степени ожирения у детей

Показатель, единица измерения	1 степень n=51	2 степень n=31	3 степень n=48	Морбидное ожирение n=30
	1	2	3	4
ИМТ	26,6 (24,8-28,7)	29,8 (27,4-33,6)	37,0 (32,7-38,3)	41,6 (31,7-43,8)
SDS ИМТ	2,1 (2,0-2,3)	2,8 (2,7-3,0)	3,5 (3,3-3,6)	4,5 (4,3-6,3)
глюкоза, ммоль/л	5,2 (5,1-5,4)	5,2 (5,0-5,3)	5,4 (5,0-5,7)	4,9 (4,5-4,9)
инсулин натощак, мМЕ/л	17,1 (10,8-26,5)	18,5 (10,2-23,4)	16,6 (12,2-29,3)	23,6 (19,0-30,1)
НОМА IR	3,9 (0,5-4,9)	3,8 (2,4-4,8)	3,8 (2,8-8,6)	4,9 (3,8-5,8)
ТТГ, uIU/ml	1,4 (1,1-2,1)	2,1 (1,4-3,3)	2,0 (1,6-3,6)	2,9 (1,8-3,9)
Кортизол, нмоль/л	287 (254,5-357,5)	262 (215-326)	381,5 (266-477)	403 (345-466)
АКТГ, pg/ml	13,3 (8,0-18,0)	9,0 (5,6-10,9)	17,4 (10,8 – 25,4) p<0,01*	14,8 (11,2 – 20,2) p<0,03*
АГ (%)	4 (26,7%)	3 (33,3%)	2 (14,3%)	5 (55,6%) p1и4=0,04*
САД max, мм рт.ст.	114 (102-130)	128 (110-130)	129 (118-135)	129 (116-140)
ДАД max, мм рт.ст.	71 (60-80)	78 (73-80)	80 (75-86)	79 (73-90)
ЛПВП (ммоль/л)	1,1 (0,9-1,2)	1,0 (0,9-1,4)	1,0 (1,0-1,1)	1,2 (1,0-1,2)
ЛПНП (ммоль/л)	2,3 (2,0-2,5)	2,1 (1,8-2,4)	2,5 (2,4-2,7)	2,0 (1,8-2,3)
триглицериды, ммоль/л	0,9 (0,9-1,1)	1,3 (1,1-1,5)	1,3 (1,1-1,4)	1,0 (0,9-1,2)
холестерин, ммоль/л	5,2 (5,1-5,4)	4,1 (3,7-5,1)	4,9 (4,5-4,9)	4,4 (4,0-5,1)
лептин, нг/мл	38,4 (26,3-65,9)	53,2 (36,5-63,7)	61,5 (51,3-100,0) p1и3=0,04*	100,0 (53,0-100,0) p1и4=0,01*
растворимые рецепторы лептина, нг/мл	4,7 (4,4-6,5)	3,6 (3,4-4,3)	3,5 (2,3-4,6)	3,9 (2,4-4,3)
индекс свободного лептина, ед	833,7 (404,1-1402,1)	1616,8 (883,9-2309,5) p1и2=0,008*	1865,8 (1346,5-3309,9) p1и3=0,02*	2518,9 (1366,0-4184,1) p1и4=0,05*
креатинин, мкмоль/л	68,4 (62,7-79,8)	74,9 (69,9-82,9)	75,0 (64,7-83,7)	66,9 (56,5-76,5)

Примечание. *-указаны достоверные различия между группами

При увеличении степени ожирения достоверно растет концентрация плазменного лептина ($r=0,48$, $p=0,03$) и уменьшается количество его растворимых рецепторов ($r=-0,48$, $p=0,02$). Показатель индекса свободного лептина также достоверно увеличивается с ростом ИМТ ($p=0,03$).

ОСЛОЖНЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Нарушения углеводного обмена

Всем пациентам, участвующим в исследовании, было проведено исследование углеводного профиля, которое включало определение глюкозы крови натощак, проведение ОГТТ с определением глюкозы и инсулина в сыворотке крови натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой, расчет индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) (таблица 7).

Таблица 7 – Сравнительная характеристика показателей углеводного профиля у пациентов с разной степенью ожирения

Показатели	1 степень	2 степень	3 степень	Морбидное ожирение	p*
глюкоза крови натощак, ммоль/л	4,9 [4,7;5,3]	5,0 [4,8;5,3]	5,0 [4,8;5,4]	4,9 [4,7;5,2]	0,073
глюкоза крови через 120 минут, ммоль/л	5,6 [4,9;6,4]	5,5 [4,8;6,5]	5,8 [4,9;6,7]	5,6 [5,1;6,2]	<0,001
инсулин натощак, мМЕ/л	13,6 [7,3;22]	16,8 [9,4;23,2]	17,9 [12,5;28]	20,1 [12,8;28,4]	<0,001
НОМА-IR, индекс	2,7 [1,6;4,7]	3,6 [2,1;5,4]	4,1 [2,7;6,4]	4,4 [2,7;5,8]	<0,001

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

Сахарный диабет 2 типа, был обнаружен у 4 мальчиков (0,95%) с морбидным ожирением. В группе детей с 1 степенью ожирения инсулинорезистентность (ИР) была у 46 детей (48%), нарушенная гликемия натощак (НГН) у 2 детей (2%), нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) у 4 детей (8%). При 2 степени ожирения инсулинорезистентность выявлена у 87 детей (66%), нарушенная толерантность к глюкозе - у 8 (6%), нарушенная гликемия натощак - у 4 (3%) детей. При 3 степени ожирения - 88 детей (72%), 2 пациента (1,6%) и 12 детей (9,8%) соответственно. Инсулинорезистентность диагностирована у 52 детей (74%), нарушенная толерантность к глюкозе у 2 пациентов (3%) в группе морбидного ожирения. С увеличением степени ожирения увеличивалась частота встречаемости инсулинорезистентности у обследуемых пациентов ($p<0,001$).

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

Неалкогольная жировая болезнь печени

Проведен сравнительный анализ показателей общего анализа крови у детей со стеатогепатитом (44 ребенка) и стеатогепатозом (75 детей). Уровень гематокрита был выше у пациентов первой группы ($p=0,007$). Значение АЛАТ >80 ед/л в группе 1 наблюдалось у мальчиков в возрасте от 6 до 13 лет. Уровень АСАТ был достоверно выше в 1 группе ($p=0,0001$). Показатели индекса инсулинорезистентности (ИР) НОМА-ИР более 3,1 были выявлены в обеих группах. Значения инсулина и индекса НОМА-ИР в ГР1 были достоверно выше, чем в ГР2 ($p=0,007$). Повышение уровня инсулина натощак больше 24 мМЕ/л при стеатогепатозе и стеатогепатите было у 17 пациентов (38,6% и 23,3% соответственно). Показатели кортизола находились в рамках референсных значений (>690 нмоль/л), но выше в группе стеатогепатита ($p=0,01$).

Проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ клиничко-лабораторных показателей, выбранных в качестве возможных предикторов наличия стеатогепатита. Для многофакторного регрессионного анализа отобраны критерии: гематокрит ($p=0,024$), АЛАТ ($p < 0,0001$), АСАТ ($p < 0,0001$), кортизол ($p=0,015$). По данным многофакторного анализа значимыми предикторами стеатогепатита были АЛАТ и Кортизол ($p < 0,0001$).

Для данных показателей (отдельно для АЛАТ и Кортизола) была построена ROC-кривая (рисунок 6). Уровень 0,661 соответствует среднему качеству модели. Значение 0,978 отличному качеству.

Для результатов многофакторного анализа так же была построена ROC-кривая (рисунок 7). Значение 0,989 соответствует отличному качеству модели.

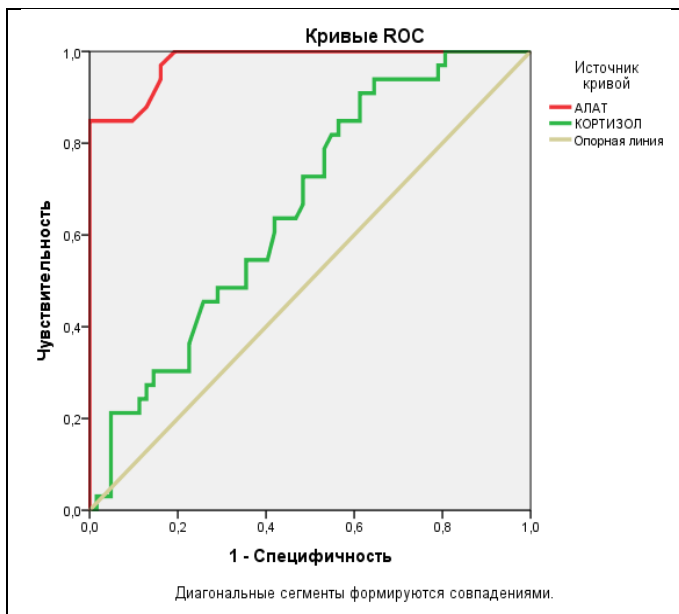


Рисунок 6 - ROC-кривая для показателей Кортизол (вен. кровь), АЛАТ

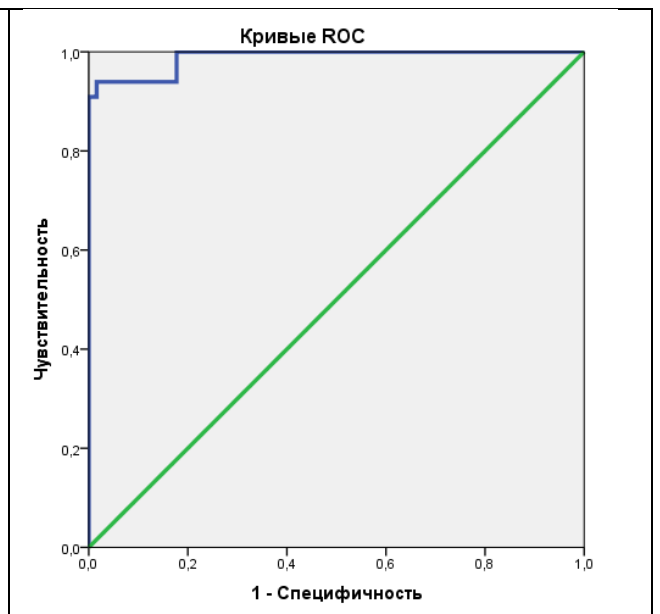


Рисунок 7 - ROC-кривая для показателей многофакторного анализа

Предикторами повреждения печени у детей с ожирением являются значения кортизола крови выше 337 нмоль/л и уровень АЛАТ более 32 ЕД/л.

Артериальная гипертензия

В группу детей с нормальной массой тела включены 50 пациентов (31,25%), медиана возраста 16,4 лет (10,7; 17,9 лет), с ожирением – 80 детей (31,25%), медиана возраста 14,8 лет (9,2; 17,9 лет), $p=0,029$.

По данным СМАД патологический уровень систолического артериального давления днем (среднее значение выше 95-го перцентиля) среди детей с нормальной массой тела наблюдались у 22 пациентов (44%), среди детей с ожирением данный показатель составил 32 человека (64%), $p=0,031$. Высокое среднее САД ночью отмечалось у 16 детей с нормальной массой (32%), среди пациентов с ожирением – у 28 человек (56%), $p=0,130$.

Анализ стойкости артериальной гипертензии проводился с помощью величины индекса времени (ИВ) более 50%. В группе детей с нормальной массой тела ИВ САД днем >50% наблюдался у 20 детей (40%), ночью - у 16 детей (26,67%), в группе детей с ожирением - у 28 человек (56%) днем, ночью - у 22 человек (44%), $p=0,006$. ИВ ДАД днем >50% был отмечен только в группе детей с ожирением – 8 пациентов (16%) ($p=0,042$). Суточный индекс (СИ) САД менее 10% (недостаточное снижение ночного АД) в группе детей с нормальной массой наблюдался у 12 человек (24%), среди детей с ожирением – у 16 человек (32%).

Результаты генетического тестирования для выявления патологических аллелей генов артериальной гипертензии представлены на рисунке 8.

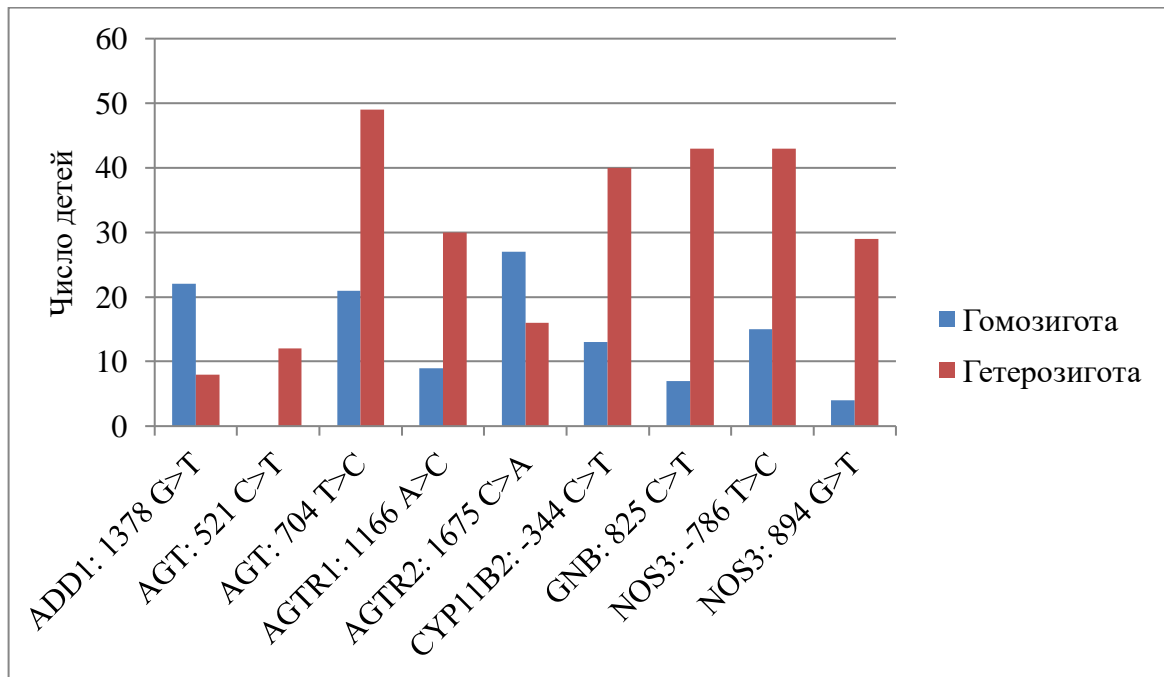


Рисунок 8 - Частота встречаемости патологических аллелей генов, ассоциированных с АГ среди детей с ожирением и артериальной гипертензией

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

Большая часть обследованных (61,25%) имели гетерозиготный патологический аллель гена AGT: 704 T>C, кодирующего ангиотензиноген,

гомозиготный вариант выявлен у 26,25% детей, не имели патологического аллеля лишь 12,5%. Данный вариант гена может проявляться повышенным уровнем ангиотензиногена в крови. Патологические аллели гена, кодирующего рецепторы к ангиотензину 1 и 2 (AGTR1, AGTR2), которые активируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, встречались в гетерозиготном варианте у 37,5% и 20,0% детей соответственно, в гомозиготном варианте – у 11,25% и 33,75%. Аллель гена альдостерон-синтазы CYP11B2 (C(-344)T), который, согласно литературным данным, увеличивает базальную секрецию альдостерона и ассоциирован с увеличением массы миокарда и расширением полости левого желудочка, выявлен в гомозиготном варианте у 16,25% пациентов, в гетерозиготном – у 50,0%. Ген GNB: 825 C>T кодирует гуанин-связывающий протеин, который повышает сосудистый тонус, определялся у 57,75% обследованных в гетерозиготном варианте, у 8,75% - в гомозиготном.

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

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

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

Повреждение почек

Мочевые маркеры у детей контрольной группы

С учетом неоднозначных показателей мочевых маркеров у здоровых детей, согласно данным зарубежной литературы, нами было решено исследовать их в группе контроля (таблица 8). Концентрация мочевых маркеров приведена в двух значениях: в виде уровня маркера в 1 мл мочи и в виде отношения к мг креатинина мочи (нормированные значения). Для NGAL и β 2-м разброс нормированных значений был меньше, чем разброс показателей их концентрации в моче. При сравнении нормативных значений мочевых маркеров с показателями пациентов с ожирением и СД1 мы не учитывали возраст и пол детей.

Таблица 8 - Уровень NGAL, KIM-1, IL-18, β 2-mg мочи у детей контрольной группы

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

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

Мочевые маркеры повреждения почек у детей с ожирением

Данные, полученные при исследовании маркеров повреждения почек (KIM-1, NGAL, IL-18, β 2-m) в моче у пациентов с ожирением и детей контрольной группы представлены в таблице 9. Установлены статистически значимые различия NGAL, KIM-1 и IL-18 у детей с ожирением и контрольной группы.

Таблица 9 - Маркеры повреждения почек: NGAL, KIM-1, IL-18, β 2-m мочи у обследованных детей

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

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

Данные нормированных показателей мочевых маркеров у детей 2-х групп представлены в таблице 10. Статистически значимые различия между двумя группами детей выявлены в отношении NGAL/Cru, ng/mg, KIM-1/Cru, pg/mg и IL-18/Cru, pg/mg. Разброс этих показателей оказался большим, чем у здоровых детей.

Таблица 10 - Маркеры повреждения почек (нормированные показатели): NGAL/Cru, KIM-1/Cru, IL-18/Cru, β 2-m/Cru у обследованных детей

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

Примечания. Значения приведены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [25-75, 1-3 квартиль]. K-S: для определения достоверности различий применялся метод Колмогорова - Смирнова. M-W: для определения достоверности различий применялся U критерий Манна-Уитни.

Учитывая, что ни у одного ребенка в группе с ожирением не было патологии мочевой системы, повышения АД, отсутствовала протеинурия, можно указать на маркеры KIM-1, NGAL, IL-18, как ранние показатели функциональных изменений в канальцах почек, связанных с ожирением.

Мочевые маркеры повреждения почек у детей с СД1

У детей с СД1 нами были изучены мочевые маркеры повреждения почек в общей группе и с учетом стажа диабета: до 1 года – 8 детей, стаж от 1 до 3-х лет – 10 детей, стаж заболевания больше 3-х до 5 лет - 12 пациентов, свыше 5 лет - 21 больной. Все дети с СД1 были обследованы в период декомпенсации без кетоацидоза. Данные, полученные при исследовании маркеров повреждения почек (KIM-1, NGAL, IL-18, β 2-m) в моче у пациентов с СД1 и здоровых детей представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Маркеры повреждения почек: NGAL, KIM-1, IL-18, β 2-m мочи у обследованных детей с СД1

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

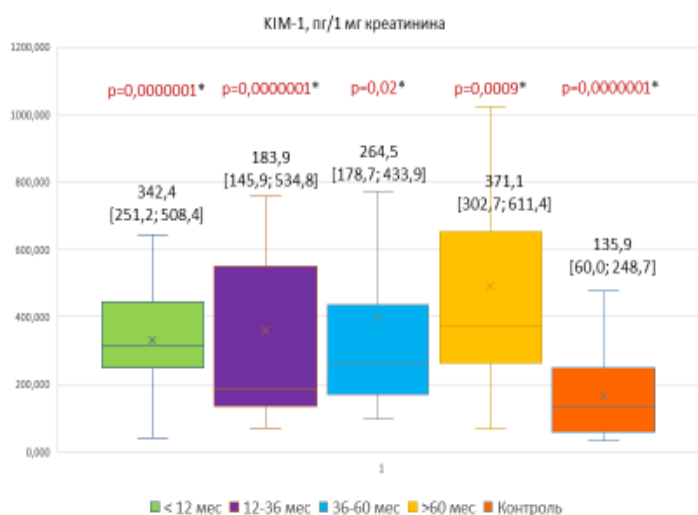
Примечания. Значения приведены медианы и интерквартильного размаха – Me, [25-75, 1-3 квартиль]. M-W: критерий Манна-Уитни.

Значения NGAL, KIM-1, IL-18 в группе детей с СД1 имели статистически значимо более высокий уровень по сравнению с группой здоровых детей. Нормированные показатели маркеров у детей с СД1 отличались от группы контроля только в отношении: KIM-1/Cru и IL-18/Cru ($p < 0,001$ и $0,04$ соответственно). Повышенный уровень данных маркеров повреждения почек у детей с СД1 при отсутствии клинических и лабораторных признаков поражения почек позволяет расценить их диагностическим признаком функциональных нарушений в канальцевой системе почек.

Сравнительная характеристика уровней мочевых маркеров у детей с различным стажем СД1

Нормированные значения KIM-1 в моче при любом стаже диабета были значимо выше, чем в группе контроля (рисунок 9).

Маркеры повреждения почек: KIM-1



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

23

Рисунок 9 - Нормированные значения KIM-1 у детей с разным стажем СД1

IL-18/Cru повышался во все периоды СД недостоверно, по сравнению с детьми контрольной группы. $\beta 2$ -m/Cru у больных детей был даже несколько ниже показателя контрольной группы, а NGAL/Cru достоверно повышался только после пятилетнего стажа диабета.

ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Прогнозирование риска развития ожирения у детей

Для прогнозирования риска развития ожирения отбирались параметры, которые оказывают значимое влияние на степень риска развития ожирения у детей: стандартное отклонение индекса массы тела от нормы, пол, возраст, ожирение у родителей, отклонение содержания жировой ткани от нормы (%), вес при рождении

(г), длительность грудного вскармливания (количество месяцев), калорийность питания (% отклонения от нормы).

Данные параметры использовались в качестве входных параметров для искусственной нейронной сети. Используя балльную оценку факторов, присвоили от 0 до 4 баллов, где 0-риск отсутствует, 4-максимально высокий риск. Функцией отклика (выходным параметром) являлась степень риска развития ожирения у детей в баллах по шкале от 1 до 10.

Выходной параметр принимал значения от 7 до 10 баллов, если риск развития ожирения у детей – высокий, 4-6 баллов – риск умеренный, до 4 баллов – минимальный. С целью прогнозирования степени риска развития ожирения у детей закодированные входные параметры были обработаны с использованием пакета прикладных программ StatisticaNeuralNetworks и получены нейросетевые модели. В качестве стратегии построения моделей была выбрана автоматизированная нейронная сеть со следующими настройками: тип сети – многослойный персептрон, минимальное и максимальное количество скрытых нейронов – 4 и 12, соответственно.

После обучения выбрана нейронная сеть MLP-8-7-1 с высокими коэффициентами детерминации 0,999999; 0,999407; 0,984930 для обучающей, тестовой и контрольной выборки. Такие коэффициенты свидетельствуют о высокой производительности обученной сети. Ошибка обучения составила 0,000006, был выбран алгоритм обучения второго порядка точности – BFGS. Функция активации скрытых и выходных нейронов - тождественная. Адекватность обученной нейронной сети проверяли графическим методом. Для этого строили гистограмму остатков, т.е. разности введенных и полученных сетью значений степени риска развития ожирения у детей.

При прогнозировании степени риска развития ожирения целесообразно учитывать граничные условия действия факторов. На рисунке 10 представлены поверхности отклика выходного параметра (степени риска развития ожирения) в зависимости от попарного влияния различных факторов. Степень риска развития ожирения увеличивалась при возрастании стандартного отклонения индекса массы тела от нормы, возраста и наличия ожирения у обоих родителей (рисунок 10а, 10б). При минимальном весе при рождении, но с ИМТ более 2,6, степень риска развития ожирения составляла свыше 11 баллов (рисунок 10в). Грудное вскармливание защищает детей от развития ожирения (рисунок 10г). При калорийности питания более 50% и ИМТ менее 1,6, возрастала степень риска развития ожирения (рисунок 10д). Ожирение у родителей незначительно влияло на степень риска развития ожирения у детей, и при калорийности питания свыше 50% данный показатель не превышал значение в 8 баллов (рисунок 10е).

После анализа запустили модель по новым введенным данным. Сгенерировали аналогичную выборку, загрузили сохраненную модель с идентификатором сети MLP 8-7-1, которая ранее была выбрана как лучшая. Сравнили оценки степени риска развития ожирения, полученные в ходе обследования врачом - эндокринологом и предсказанные нейронной сетью MLP 8-7-1. При сравнении этих данных рассчитаны значения абсолютного отклонения, которые по всей выборке не превышали 0,604849. Сумма квадратов остатков

(остаточная сумма квадратов) минимальна и колебалась в диапазоне от 0 до 0,36584. Вероятность точного прогнозирования – 99,8%. Полученные результаты свидетельствуют о высокой точности прогнозирования степени развития ожирения у детей.

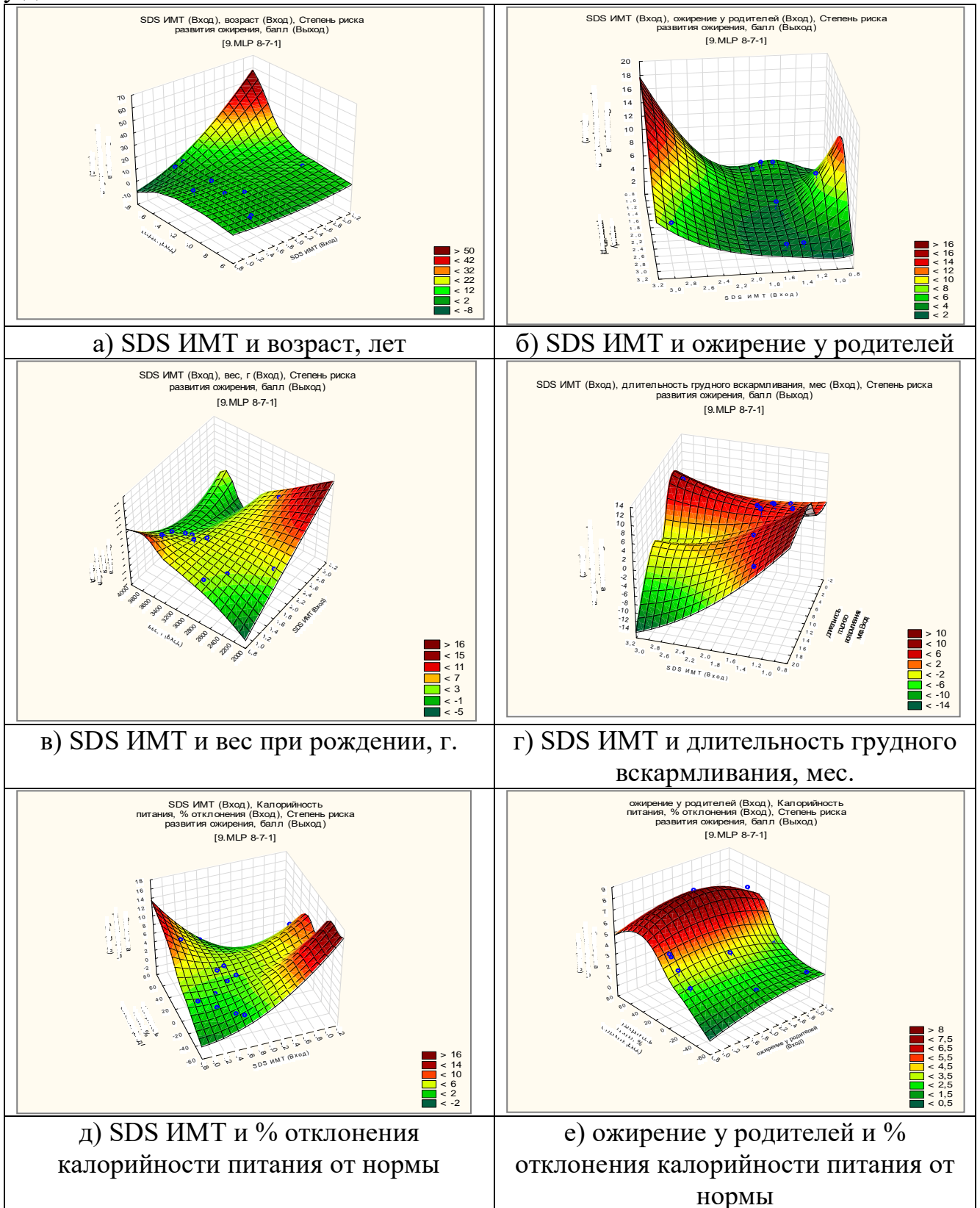


Рисунок 10 - Поверхность отклика степени риска развития ожирения от попарного влияния факторов

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

Оценка эффективности немедикаментозного лечения

На этапе планирования исследования перед обучением ИНС были выбраны параметры, оказывающие значимое влияние на эффект немедикаментозного лечения: частота проведения стационарного лечения; наличие осложнений ожирения; соблюдение режима физической активности; соблюдение режима диетотерапии; предыдущая динамика массы тела.

Функцией отклика (выходным сигналом) являлся эффект немедикаментозного лечения, оцениваемый в баллах по шкале от 0 до 10: максимальное количество баллов, равное 10 – неудовлетворительный результат, эффективность немедикаментозной терапии равна 0; с отрицательным ответом на терапию – 5-9 баллов; с положительным ответом на терапию – 1-4 балла; минимальное количество баллов – 0 (хороший результат, эффективность немедикаментозной терапии максимальна).

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

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

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

На рисунке 11 приведены поверхности отклика выходного сигнала (эффекта немедикаментозного лечения) в зависимости от попарного влияния различных входных факторов.

Наблюдаем усиление эффекта влияния стационарного лечения и осложнений ожирения (рисунок 11а). Положительного эффекта на немедикаментозную терапию, согласно графику 0,75-3,75 баллов, можно достичь при следующих значениях: осложнения от ожирения менее 1,6; стационарное лечение менее 1,8. Увеличение параметра «предыдущая динамика массы тела» приводит к получению отрицательного эффекта немедикаментозного лечения (рисунок 11б).

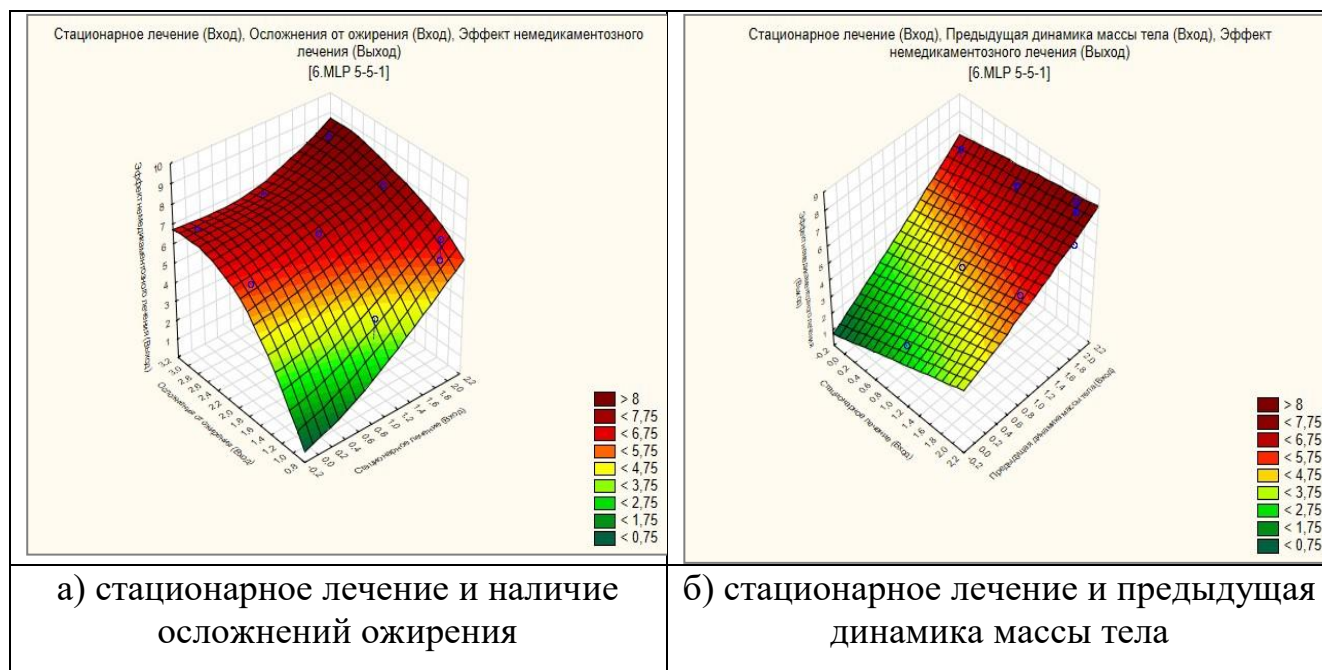


Рисунок 11 - Зависимость эффекта немедикаментозного лечения от попарного влияния факторов

После анализа запустили модель по новым введенным данным. Сгенерировали аналогичную выборку, загрузили сохраненную модель с идентификатором сети MLP5-5-1, которая ранее была отобрана как лучшая. Небольшое значение среднеквадратичной ошибки (0,040980) свидетельствует о хорошем качестве построенной модели на введенных новых данных.

При сравнении данных оценки эффекта немедикаментозного лечения врачом-эндокринологом и предсказанных нейросетью, рассчитаны значения абсолютного отклонения, которая по всей выборке не превышает 0,337647567 (3 колонка). Также получены значения относительного отклонения. Сумма квадратов остатков (остаточная сумма квадратов) минимальна – колеблется в диапазоне от 0 до 0,11400588. Обученная нейронная сеть может быть применена для оценки эффекта немедикаментозного лечения с высокой точностью.

Эффективность терапии ожирения у детей

Из всей группы детей 262 пациента (59,4%) снизили SDS ИМТ на 0,32 [0,13; 0,63]. У 162 из обследованных повторно детей (36,7%) отмечалась отрицательная динамика массы тела, SDS ИМТ увеличился на 0,24 [0,13; 0,35]. У 17 пациентов (3,9%) при повторной госпитализации SDS ИМТ не изменился.

В качестве критерия оценки эффективности лечения использовали критерий снижения SDS ИМТ на 0,25 (Reinehr T. и соавт., 2016).

Характеристика эффективности немедикаментозного лечения детей в зависимости от степени ожирения представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Эффективность немедикаментозного лечения детей в зависимости от степени ожирения, абс. (%)

Степени ожирения	Снизили SDS ИМТ			p***
	≥0,25*	<0,25*	Всего**	
1 степень (132 пациента)	78 (59,1)	54 (40,9)	66 (50,0)	<0,001
2 степень (126 пациента)	67 (53,2)	59 (46,8)	84 (66,7)	
3 степень (81 пациент)	49 (60,5)	32 (39,5)	75 (92,6)	
Морбидное ожирение (51 пациент)	36 (71,4)	15 (28,6)	21 (41,2)	
Всего (390 пациентов)	48 (58,5)	34 (41,5)	82 (63,1)	

Примечание. * - указано % пациентов среди детей, снизивших SDS ИМТ; ** - указан % от всех пациентов с данной степенью ожирения; *** - сравнение детей с разной степенью ожирения, снизивших SDS ИМТ, критерий χ^2

Дети с ожирением третьей степени были больше мотивированы к мероприятиям по изменению образа жизни и в данной группе пациентов снизили массу тела 25 детей (92,6%), из них более, чем на 0,25 SDS ИМТ – 15 детей (55,6%). Дети, не придерживающиеся принципов немедикаментозной терапии, не всегда обращались для повторного обследования. Большинство пациентов из группы с морбидным ожирением увеличили SDS ИМТ – 10 детей (58,8%). Но среди детей, снизивших ИМТ, преобладали дети с более выраженным снижением ИМТ - более чем 0,25 SDS ИМТ.

Медикаментозная терапия ожирения включала использование препарата лираглутид. Динамика уменьшения массы тела пациентов на фоне терапии лираглутидом представлена в таблице 13.

Таблица 13 - Динамика изменений SDS ИМТ на фоне терапии лираглутидом (Ме, 25, 75 перцентили)

Показатель	До лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 8 месяцев
Масса тела, кг	101 (92; 116,5)	94 (86,5; 112,5)	92 (81,5; 112,5)	75,8 (71,5; 85,2)
Уменьшение массы тела, кг	-	6 (4,5; 7,5)	9 (6,5; 12,0)	11,7 (10,0; 14,1)
%	-	6,5 (4,2; 7,6)	9,9 (5,0; 12,7)	13,6 (11,9; 15,3)
p	-	<0,001	<0,001	0,004
SDS ИМТ	3,44 (3,06; 3,96)	3,24 (2,84; 3,65)	2,81 (2,5; 3,48)	2,61 (2,19; 2,88)
Уменьшение SDS ИМТ, абс.	-	0,26 (0,14; 0,35)	0,51 (0,35; 0,66)	0,81 (0,68; 0,89)
%	-	8,7 (3,6; 11,1)	16,0 (8,5; 19,9%)	23,7 (20,7; 27,7)
p	-	<0,001	<0,001	0,008

Большинство пациентов - 38 детей (95%) снизили SDS ИМТ на 0,25 единиц и более, что достоверно отличается от динамики массы тела пациентов на немедикаментозной терапии ($p < 0,001$).

Установлены достоверные отрицательные корреляционные связи между уровнем свободного и связанного билирубина и SDS ИМТ (-0,288 и -0,326 соответственно, $p < 0,05$), отрицательная корреляционная связь между дефицитом витамина Д у пациентов с динамикой снижения ИМТ (-0,373, $p < 0,05$). Снижение SDS ИМТ сопровождалось уменьшением дефицита и увеличением содержания витамина Д в организме.

Для установления дополнительных показателей эффективности терапии ожирения у детей выполнен анализ динамики адипокинов у детей с ожирением разной степени выраженности, по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. Проведено исследование сыворотки и плазмы крови, взятой натощак у 40 детей до назначения лираглутида и через 3 месяца после применения стандартной схемы терапии лираглутидом. В диагностическую группу вошли: 21 мальчиков и 16 девочек в возрасте от 12 до 17 лет, из которых: 5 детей (13,5%) – на немедикаментозной терапии с отрицательной динамикой по SDS ИМТ, 12 детей (32,4%) – на немедикаментозной терапии с положительной динамикой по SDS ИМТ, похудевшие за счет модификации образа жизни, 20 детей (54,1%) – контрольная группа с нормальным диапазоном SDS ИМТ.

В рамках проведенной работы были подтверждены различия в базальной секреции эндогенных биорегуляторов пищевого поведения таких как: лептин, грелин, спексин, глюкагоноподобный пептид-1, гастроингибирующий полипептид (инкретин), глюкагон, глицентин, оксинтомодулин, интерлейкин-8, кальцитонин как у пациентов с ожирением до применения лираглутида и через 3 месяца после применения стандартной схемы терапии лираглутидом, так и у детей с нормальной массой тела (таблица 14).

Таблица 14 – Сравнительная характеристика уровня адипокинов у здоровых детей и пациентов с ожирением (Me, 25, 75 перцентили)

Показатель	Здоровые дети	Дети с ожирением	p
лептин	9,4 [6,37; 24,37]	49,5 [36,12; 74,025]	0,005
ГПП-1	1,126 [0,7; 2,366]	10,401 [4,471; 15,117]	0,013
глюкагон	0,02 [0,013; 0,02]	340,66 [132,52; 510,00]	0,011
обестатин	5,95 [4,56; 7,98]	7,27 [6,01; 18,80]	0,346
глицентин	109,72 [100,24; 136,06]	170,85 [97,24; 223,41]	0,378
оксинтомодулин	170,97 [159,68; 180,22]	164,57 [140,36; 171,30]	0,201
спексин	0,42 [0,41; 0,43]	0,57 [0,56; 0,59]	<0,05
интерлейкин-8	3,21 [2,59; 3,48]	9,04 [5,46; 19,41]	0,002
кальцитонин	3,27 [2,103; 13,98]	6,8 [1,17; 11,54]	0,927

У пациентов с ожирением по сравнению со здоровыми детьми достоверно выше уровни лептина, глюкагоноподобного пептида-1, глюкагона, спексина и интерлейкина-8. В отношении обестатина, глицентина, оксинтомодулина, кальцитонина достоверных отличий между двумя группами не получено. В

таблице 15 представлены значения исследуемых показателей до и после применения лираглутида.

Таблица 15 – Сравнительная характеристика уровня адипокинов до и после терапии лираглутидом (Ме, 25, 75 перцентили)

Показатель	До лечения	Через 3 месяца	p*
лептин	49,5 [36,12; 74,025]	43,85 [24,6; 48,2]	0,062
грелин	3582,43 [2434,81; 6052,83]	2197,23 [1554,97; 5599,47]	0,155
ГПП-1	10,401 [4,471; 15,117]	3,921 [2,647; 8,990]	0,218
ГИП (инкретин)	0,54 [0,36; 0,66]	0,35 [0,33; 0,44]	0,727
глюкагон	340,66 [132,52; 510,00]	99,5 [17,26; 347,00]	0,448
обестатин	7,27 [6,01; 18,80]	15,80 [5,13; 34,50]	0,002
глицентин	170,85 [97,24; 223,41]	213,45 [94,72; 306,07]	0,946
оксинтомодулин	164,57 [140,36; 171,30]	143,72 [134,75; 171,97]	0,541
спексин	0,57 [0,56; 0,59]	0,58 [0,58; 0,59]	0,388
интерлейкин-8	9,04 [5,46; 19,41]	6,29 [2,89; 10,26]	0,035
кальцитонин	6,8 [1,17; 11,54]	5,6 [1,91; 8,22]	0,387

* - парный критерий Стьюдента

На фоне терапии лираглутидом у пациентов с ожирением достоверно снижался уровень интерлейкина-8 и повышалась концентрация обестатина в крови.

У пациентов с отрицательной динамикой и без применения комплексной терапии лираглутидом наблюдается увеличение концентрации ГПП-1, лептина, глицентина, оксинтомодулина, интерлейкина-8 в сравнении с исходными данными. Количество обестатина в сыворотке крови у пациентов с отрицательной динамикой и без применения терапии лираглутидом снижен в сравнении с исходными значениями. Исходя из полученных данных, уровень обестатина выше у детей, принимающих лираглутид, по сравнению с результатами у группы пациентов, похудевших за счет модификации образа жизни и у группы детей с нормальной массой тела.

Получены достоверные корреляционные связи SDS ИМТ и концентрацией лептина (0,558, $p < 0,001$), глюкагоноподобного пептида-1 (0,366, $p = 0,026$) и обестатина в крови (-0,364, $p = 0,023$).

Изначально высокий уровень ИЛ-8 в плазме крови у пациентов с ожирением (от 1 степени до морбидного), при назначении агониста рецепторов ГПП-1 лираглутида в стандартной дозировке 3 мг, снижается к нормальным значениям уже через 3 месяца терапии.

Исходные уровни лептина, грелина, глюкагоноподобного пептида-1, обестатин, гастроингибирующего полипептида (инкретин), глюкагона, интерлейкина-8, глицентина, оксинтомодулина, а также исследование данных показателей в динамике, дает возможность уже через 3 месяца спрогнозировать вероятность эффективности комплексной терапии ожирения с использованием агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 лираглутида.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги выполненного исследования

Диссертационное исследование содержит решение актуальной проблемы педиатрии и клинической фармакологии по оптимизации Ожирение – гетерогенное хроническое и неуклонно прогрессирующее заболевание, связанное с избыточным отложением жировой ткани, сопровождающееся многочисленными метаболическими и нейрогуморальными расстройствами. Актуальность проблемы свидетельствует о необходимости изучения эпидемиологических, клинико-метаболических особенностей течения и совершенствованию методов профилактики и лечения данного заболевания.

Проведен анализ особенностей ожирения у детей Воронежского региона за последние 10 лет. Цифры распространенности указывают на значительное превышение частоты ожирения у детей по сравнению с официальной статистикой. В результате анкетирования больных детей и их родителей установлены причины, способствующие развитию ожирения и его осложнений, основной из которых является недостаточное знание проблемы ожирения и его осложнений, что приводит к нарушению количества и качественного состава пищевого рациона ребенка. Выявлены гендерные различия уровней лептина, индекса свободного лептина и растворимых рецепторов лептина у здоровых детей и детей с ожирением. Проведен подробный анализ молекулярно-генетического исследования патологических аллелей генов, связанных с АГ и установлена генетическая предрасположенность у детей с ожирением к развитию гипертензии. Выявлено, что нередким осложнением ожирения у детей является повреждение печени: стеатогепатоз и стеатогепатит. Установлена связь SDS ИМТ с развитием стеатогепатоза и стеатогепатита. Все дети со стеатогепатитом имели инсулиновую резистентность. Определено увеличение концентрации и нормированных показателей KIM-1, NGAL, IL-18 у детей с экзогенно-конституциональным ожирением без клинических и других лабораторных признаков поражения почек. Выявлено, что значения β_2 -m в моче у детей с ожирением значимо не отличались от показателей здоровых детей. У детей с СД1 также выявлено повышение KIM-1, IL-18 в моче, по сравнению с показателями здоровых детей. Такой мочевой маркер как KIM-1 повышается независимо от стажа СД1, а уровень NGAL в моче увеличивался после 5-летнего стажа болезни. Сравнивая диагностические возможности исследуемых мочевых маркеров при разных эндокринопатиях, установлено, что при ожирении имеются свои особенности в отношении этих маркеров. Показана эффективность немедикаментозных профилактических мероприятий и терапии ожирения аналогом глюкагоноподобного пептида-1 при ожирении различной степени тяжести.

Разработана и внедрена в практическое здравоохранение программа по прогнозированию степени развития ожирения у детей и программа оценки эффективности немедикаментозной терапии.

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

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективой дальнейшей разработки темы диссертации является изучение эффективности разработанной программы профилактики ожирения у детей и подростков. Важной составляющей дальнейших исследований может быть анализ качества жизни детей и подростков, выполняющих рекомендации по профилактике ожирения, в сравнении с пациентами, игнорирующими эти рекомендации. Необходимо продолжать изучение новых мочевых маркеров повреждения почек у детей с ожирением различной этиологии для выработки алгоритма ранней диагностики и профилактики хронической болезни почек. Также представляет интерес дальнейшие разработки по применению искусственного интеллекта для прогноза ожирения и развития его осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Среди детского населения Воронежской области в течение 2012-2021 гг. распространенность ожирения выросла у детей до 14 лет с 1341 до 2089 на 100 тыс. детского населения, у подростков 15-17 лет – от 3137 до 4924 на 100 тыс. детского населения соответственно, что превышает средние показатели по Российской Федерации, пики заболеваемости отмечены в 2015 и 2019 гг. Частота выявления ожирения при профилактических осмотрах у детей до 14 лет в 4,6 раз выше статистических данных.

2. По данным проведенного анкетирования среди детей с ожирением и их родителей установлено, что значимыми факторами риска являются значительно меньшая мотивация к профилактическим мероприятиям в отношении развития и прогрессирования ожирения у родителей (30%) по сравнению с детьми (70%), отсутствие контроля родителей при составлении рациона питания детей, низкая физическая активность.

3. Коморбидная патология у детей с ожирением включает неалкогольную жировую болезнь печени (43,2% пациентов), нарушения углеводного обмена (32,4%), дислипидемию (16,9%), артериальную гипертензию (17,3%). По мере увеличения степени ожирения достоверно растет концентрация плазменного лептина ($R=0,48$, $p=0,03$), уменьшается количество его растворимых рецепторов ($R=-0,48$, $p=0,02$) и увеличивается индекс свободного лептина ($p=0,03$). Установлена связь концентрации креатинина сыворотки крови с уровнем растворимых рецепторов лептина у наблюдаемых нами пациентов ($r=-0,71$, $p<0,05$).

4. Повреждение печени, связанное с ожирением, чаще развивалось у мальчиков, при этом стеатогепатоз – у 62,4%, стеатогепатит – у 37,6%. У мальчиков с повреждением печени, связанным с ожирением, выявлены максимальные показатели АЛАТ (более 80 нг/мл). Предикторами повреждения печени у детей с ожирением являются значения кортизола крови выше 337 нмоль/л и уровень АЛАТ более 32 ЕД/л.

5. Установлены более высокие цифры артериального давления (преимущественно САД) у мальчиков с ожирением по сравнению с девочками. При выявлении патологических аллелей генов, отвечающих за избыточную активацию

ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, проводится персонализированная терапия препаратами группы блокаторов рецепторов ангиотензина, а при выявлении аллелей эндотелиальной синтазы азота 3 типа назначается препарат, стимулирующий высвобождение оксида азота в эндотелии сосудов.

6. Диагностическое значение для функциональных изменений в канальцах почек, связанных с ожирением, имеют KIM-1, NGAL и IL-18 мочи: концентрация и нормированные значения данных маркеров значимо повышались у детей с экзогенно-конституциональным ожирением по сравнению с установленными референсными значениями у здоровых детей.

7. Эффективность немедикаментозной терапии у детей с ожирением составляет 63,1% и максимальна у пациентов, родители которых активно участвовали в лечении и придерживались рекомендаций вместе с детьми. Применение лираглутида в течение 3-8 месяцев приводит к достоверному уменьшению SDS ИМТ на 0,25 единиц и более у 95% пациентов.

Практические рекомендации

1. Выявленная распространенность ожирения у детей и подростков позволит прогнозировать объем стационарной и амбулаторной помощи пациентам.

2. Педиатрам необходимо повысить мотивацию к проведению профилактических мероприятий со стороны родителей детей с ожирением.

3. Определение патологических аллелей генов, связанных с АГ, поможет выбрать антигипертензивную терапию.

4. При разработке профилактических мероприятий у детей с ожирением необходимо учитывать частое поражение печени.

5. Исследование KIM-1, NGAL, IL-18 в моче будет способствовать ранней диагностике повреждения почек, связанного с ожирением. Рекомендовано определение растворимых рецепторов лептина для выявления групп риска повреждения почек при ожирении у детей.

6. Проведенные исследования, доказанная эффективность немедикаментозной и медикаментозной терапии, позволят персонифицировать профилактические мероприятия, направленные на снижение распространенности ожирения и его осложнений у детей.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Организация реабилитации и лечения в Воронежской области у детей с ожирением на базе ЭЦ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко / Т.В. Чубаров, В.И. Бородин, О.Г. Шаршова, Н.В. Ершов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2016. - Т. 15, № 4. - С. 715-717.

2. Чубаров, Т.В. Некоторые особенности развития вторичного остеопороза на фоне эндокринопатий / Т.В. Чубаров, Е.В. Рублева, И.А. Сутормина // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2016. - Т. 15, № 4. - С. 582-588.

3. Эндокринологический аспект, определяющий уровень стоматологического здоровья у детей / Ж.В. Вечеркина, Н.В. Чиркова, А.А.

Смолина, С.В. Мушенко, Т.В. Чубаров // Наука России: цели и задачи. - Сборник научных трудов по материалам VIII международной научной конференции. - Международная Объединенная Академия Наук, 2018. - С. 58-61.

4. О культуре питания детей и подростков, как факторе риска возникновения эндокринных нарушений и стоматологических заболеваний / Ж.В. Вечеркина, А.А. Смолина, Н.В. Чиркова, Н.Г. Картавцева, Т.В. Чубаров // Medicus. - 2018. - № 3 (21). - С. 68-72.

5. **Современные представления о патогенезе, этиологии и терапии ожирения / С.О. Коржова, О.Ю. Ширяев, И.С. Махортова, Т.В. Чубаров // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2018. - Т. 17, № 2. - С. 338-346.**

6. **Факторы нарушения питания, имеющие потенциал развития стоматологических заболеваний и ожирения у детей / Ж.В. Вечеркина, А.А. Смолина, Н.В. Чиркова, Т.В. Чубаров, Т.П. Калиниченко // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2018. - Т. 17, № 3. - С. 782-788.**

7. Ожирение: возможные предикторы развития / С.О. Коржова, О.Ю. Ширяев, И.С. Махортова, Т.В. Чубаров // Прикладные информационные аспекты медицины. - 2018. - Т. 21, № 2. - С. 51-55.

8. **Оценка стоматологического статуса у детей подросткового возраста с избыточной массой тела / Ж.В. Вечеркина, Н.В. Чиркова, А.Н. Морозов, Т.В. Чубаров, А.А. Смолина // Вестник новых медицинских технологий. - 2018. - № 4. - С. 52-56.**

9. Критерии выбора антигипертензивной терапии при артериальной гипертензии у подростков с ожирением / Г.А. Батищева, А.А. Гусарева, О.А. Жданова, Т.В. Чубаров // XIII Международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия», октябрь 2018 года: сборник научных материалов / под общей редакцией Главного клинического фармаколога Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга А.К. Хаджидиса. – СПб. : Изд-во СПбГЭУ, 2018. - С. 9-11.

10. Особенности антигипертензивной терапии у детей с ожирением / Г.А. Батищева, О.А. Жданова, Т.В. Чубаров, А.А. Гусарева, Ю.А. Пахомова, Д.О. Платонов // Сб. тезисов III Межрегиональной конференции с международным участием «Безопасность лекарственных средств – острые фундаментальные и прикладные вопросы», Санкт-Петербург. – 2019. – С. 32-34.

11. Роль генетического тестирования в подборе антигипертензивной терапии у подростков с ожирением / А.А. Гусарева, Г.А. Батищева, О.А. Жданова, Т.В. Чубаров, Ю.А. Пахомова, Д.О. Платонов // Сборник материалов XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Тезисы докладов. – М.: Видокс, 2019. – С. 43.

12. Значение генетического тестирования в лечении артериальной гипертензии у подростков / А.А. Гусарева, Г.А. Батищева, О.А. Жданова, Т.В. Чубаров // Сборник тезисов XXI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» - Москва, 15-17 февраля 2019 г. – С. 70.

13. Воспитание навыков культуры питания у детей и подростков для предупреждения нарушения стоматологического и эндокринологического статусов организма / Ж.В. Вечеркина, Н.В. Чиркова, Т.В. Чубаров, А.А. Смолина // Актуальные вопросы социальной педагогики и психологии: теория и практика. - Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции. - 2019. - С. 47-52.

14. Influence of obesity on course of chronic kidney diseases in children / Nastausheva T.L., Nastausheva N., Chubarov T.V., Stenshinskaya E.V., Boeva E.E. // Pediatric Nephrology. - 2019. - Т. 34, № 10. - С. 1982-1983.

15. Сравнительный анализ тревожно-депрессивных проявлений у детей с ожирением и их родителей при эпизодах переедания / Коржова С.О., Ширяев О.Ю., Махортова И.С., Чубаров Т.В. // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. - 2019. - № 76. - С. 72-77.

16. Фармакотерапия артериальной гипертензии у подростков с избытком массы тела и ожирением / Гусарева А.А., Батищева Г.А., Жданова О.А., Чубаров Т.В., Пахомова Ю.А., Платонов Д.О. // Прикладные информационные аспекты медицины. - 2019. - Т. 22, № 3. - С. 22-27.

17. Фармакогенетические аспекты артериальной гипертензии у подростков с ожирением / Чубаров Т.В., Батищева Г.А., Жданова О.А., Артющенко А.И. // Рациональная фармакотерапия «Золотая осень». Сборник материалов XV международного научного конгресса. Под общей редакцией А.К. Хаджидиса. - 2020. - С. 140-143.

18. Анализ эпизода переедания и тревожно-депрессивных проявлений у детей с ожирением и их родителей в условиях стационара / Коржова С.О., Ширяев О.Ю., Махортова И.С., Чубаров Т.В. // Дети. Общество. Будущее. - Сборник научных статей по материалам III Конгресса «Психическое здоровье человека XXI века». - Москва, 2020. - С. 257-259.

19. Структура коморбидной патологии у детей с ожирением различной степени / Чубаров Т.В., Жданова О.А., Шаршова О.Г., Артющенко А.И., Крутских А.В. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2021. - Т. 66, № 4. - С. 331-332.

20. Факторы риска развития ожирения в различные периоды детства / Чубаров Т.В., Бессонова А.В., Жданова О.А., Артющенко А.И., Шаршова О.Г. // Ожирение и метаболизм. - 2021. - Т. 18, № 2. - С. 163-168.

21. Стеатогепатит у детей с ожирением / Звягин А.А., Фатеева Н.Ю., Чубаров Т.В., Жданова О.А. // Вопросы современной педиатрии. - 2021. - Т. 20, № 3. - С. 238-244.

22. Новые маркеры повреждения почек у детей с ожирением / Т.Л. Настаушева, Т.В. Чубаров, А.В. Хан, Е.Н. Кулакова, Г.Г. Волосовец, Е.М. Чичуга, А.О. Николаев // Нефрология и диализ. - 2021. - Т. 23, № 4. - С. 499-507.

23. Steatohepatitis in childhood and adolescents / Fateeva N.Yu., Zvyagin A.A., Chubarov T.V., Stebletsova A.O. // Современные медицинские исследования на языке мировой науки. Материалы научно-практической конференции. - Воронеж, 2021. - С. 38-45.

24. Urinary markers of kidney injury in children with obesity / Nastausheva T.L., Savchenko A., Chubarov T.V., Zhdanova O.A., Khan A. // *Pediatric Nephrology*. - 2021. - Т. 36, № 10. - С. 3390.

25. Анкетирование как метод выявления факторов риска ожирения у детей / Чубаров Т.В., Шаршова О.Г., Жданова О.А., Крутских А.В., Киргуев Г.А. // Сборник тезисов конференции по орфанным заболеваниям и детским эндокринным заболеваниям с международным участием «Достижения науки в практику детского эндокринолога» 4-5 декабря 2021 г. – С. 67-68.

26. Персонализированный подход к терапии артериальной гипертензии у детей с ожирением на основе данных генетического тестирования / Батищева Г.А., Жданова О.А., Чубаров Т.В., Артющенко А.И. // *Материалы Российского национального конгресса кардиологов 2021*. 21-23 октября 2021 г. Санкт-Петербург. С. 195.

27. Современные возможности терапии ожирения у детей / Чубаров Т.В., Батищева Г.А., Жданова О.А., Шаршова О.Г. *Рациональная фармакотерапия «Золотая осень» : сборник материалов XVI международного научного конгресса*. Санкт-Петербург 14-16 октября 2021 г. / под общей редакцией главного клинического фармаколога Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга А.К. Хаджидиса. – СПб. : Изд-во СПбГЭУ, 2021. – С. 160-162 .

28. Управление реабилитационными мероприятиями в детской клинической больнице / Чубаров Т.В., Смотровая Т.И. // *Инновационные подходы в современной науке*. Сборник статей по материалам CVIII международной научно-практической конференции. Москва, 2021. - С. 183-188.

29. Оценка характера питания детей с ожирением методом анкетирования / Чубаров Т.В., Настаушева Т.Л., Жданова О.А., Шаршова О.Г., Артющенко А.И. // *Тезисы VIII Общероссийского конференц-марафона «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству»*. Москва, 2022. - С. 84.

30. Причины развития ожирения у детей, основные направления диагностики и перспективы современной терапии / Чубаров Т.В., Настаушева Т.Л., Жданова О.А., Шаршова О.Г., Патрицкая М.В. // *Тезисы VIII Общероссийского конференц-марафона «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству»*. Москва, 2022. - С. 84-85.

31. **Стеатогепатоз и стеатогепатит у детей с ожирением: терапевтические подходы / А.А. Звягин, Н.Ю. Фатеева, Т.В. Чубаров, О.А. Жданова // *Русский медицинский журнал*. – 2022. – № 3. – С. 9-12.**

32. **Характеристика уровня артериального давления у детей с различной массой тела / Чубаров Т.В., Петеркова В.А., Батищева Г.А., Жданова О.А., Шаршова О.Г., Артющенко А.И., Бессонова А.В. // *Ожирение и метаболизм*. - 2022. - Т. 19, № 1. - С. 27-34.**

33. **Искусственный интеллект в прогнозировании степени риска развития ожирения у детей / Чубаров Т.В., Жданова О.А., Шаршова О.Г., Патрицкая М.В., Галда О.Г., Нифталиев К.С. // *Аспирантский вестник Поволжья*. – 2022. – Т. 22, №1. – С. 64-70.**

34. **Возможности искусственного интеллекта в оценке эффективности немедикаментозного лечения ожирения у детей / Т.В. Чубаров, О.А. Жданова, О.Г. Шаршова, О.Г. Галда, М.В. Патрицкая, К.С. Нифталиев // Медицинский алфавит. – 2022. – № 18. – С. 20-24.**

35. Оценка эффективности немедикаментозной терапии ожирения у детей / Т.В. Чубаров, Т.Л. Настаушева, О.А. Жданова, О.Г. Шаршова, М.В. Патрицкая // В сборнике: Сахарный диабет и ожирение - неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века. сборник тезисов IX (XXVIII) Национального диабетологического конгресса с международным участием. ОО «Российская ассоциация эндокринологов»; ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Москва, 2022. – С. 207.

36. Неалкогольная жировая болезнь печени как ассоциированное с ожирением состояние у детей и подростков / Т.В. Чубаров, О.А. Жданова, А.А. Звягин, О.Г. Шаршова, О.Г. Галда // В сборнике: Сахарный диабет и ожирение - неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века. сборник тезисов IX (XXVIII) Национального диабетологического конгресса с международным участием. ОО «Российская ассоциация эндокринологов»; ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Москва, 2022. – С. 206.

37. Персонализированный подход в лечении ожирения у детей: роль искусственного интеллекта и перспективы фармакотерапии / Т.В. Чубаров, О.А. Жданова, О.Г. Шаршова, М.В. Патрицкая // Рациональная фармакотерапия «Золотая осень»: сборник материалов XVII международного научного конгресса. Санкт-Петербург 13-15 октября 2022 г. / под общей редакцией Главного клинического фармаколога Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга А.К. Хаджидиса. – СПб. : Изд-во СПбГЭУ, 2022. – С. 167-169

38. **Мочевые биомаркеры у детей с заболеваниями почек с учетом ожирения / Т.Л. Настаушева, А.В. Хан, Е.Н. Кулакова, Г.Г. Волосовец, Е.М. Чичуга, Т.В. Чубаров, О.В. Гурович, И.В. Гребенникова // Педиатр. - 2022. - Т. 13, № 4. - С. 65-74.**

39. Детское ожирение : монография / И.И. Дедов, В.А. Петеркова, Т.В. Чубаров [и др.] ; под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. – Воронеж : Истоки, 2022. – 240 с.

40. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU 2021611639. Программа для расчета, графического представления и мониторинга данных «Эндокринный скор» : № 2021610694 : заявл. 25.01.2021 : опубл. 02.02.2021 / Т.А. Кучменко, А.Н. Майка, Д.Ю. Филиппов, Т.В. Чубаров, В.А. Петеркова.**

41. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных RU 2021620532. Клинико-метаболические параметры при различной степени ожирения в детском возрасте : № 2020622599 : заявл. 12.12.2020 : опубл. 19.03.2021 / Т.В. Чубаров, В.А. Петеркова, Т.Л. Настаушева, Г.А. Батищева, О.А. Жданова, А.А. Звягин, О.Г. Шаршова, Н.Ю. Фатеева.**

42. Свидетельство о государственной регистрации базы данных RU 2021621230. Артериальная гипертензия у детей с нормальной массой тела и ожирением : № 2021620475 : заявл. 22.03.2021 : опубл. 08.06.2021 / Т.В. Чубаров, В.А. Петеркова, Т.Л. Настаушева, Г.А. Батищева, О.А. Жданова, О.Г. Шаршова, А.А. Гусарева, А.И. Артющенко.

43. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU 2022618269. Калькулятор основного обмена и рациона питания у пациентов детского возраста : № 2022617325 : заявл. 25.04.2022 : опубл. 05.05.2022 / Т.В. Чубаров, М.А. Скрыльникова, Т.Л. Настаушева, О.А. Жданова, В.А. Петеркова, О.Г. Шаршова.

44. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU 2022683981. Прогнозирование степени риска развития ожирения у детей : № 2022683789 : заявл. 06.12.2022 : опубл. 09.12.2022 / Т.В. Чубаров, В.А. Петеркова, О.А. Жданова, О.Г. Шаршова, К.С. Нифталиев, О.Г. Галда

45. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU 2022683994. Эффективность немедикаментозного лечения ожирения у детей : № 2022683730 : заявл. 06.12.2022 : опубл. 09.12.2022 / Т.В. Чубаров, В.А. Петеркова, Т.Л. Настаушева, О.Г. Шаршова, К.С. Нифталиев, М.В. Патрицкая.

46. Патент 2787390 С1 Российская Федерация. Способ терапии артериальной гипертензии у детей с ожирением на основании исследования патологических аллелей генов : № 2022100922 : заявл. 13.01.2022 : опубл. 09.01.2023 / Т.В. Чубаров, В.А. Петеркова, Т.Л. Настаушева, О.А. Жданова, О.Г. Шаршова, А.И. Артющенко.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АЛАТ - аланинаминотрансфераза
АСАТ – аспартатаминотрансфераза
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГИП - глюкозозависимый инсулиотропный пептид
ГПП-1- глюкагоноподобный пептид-1
ДАД -диастолическое артериальное давление
ДИ – доверительный интервал
ЗПР – задержка полового развития
ИВ – индекс времени
ИМТ – индекс массы тела
ИР - инсулинорезистентность
ИФА – иммуноферментный анализ
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
НАЖБП - неалкогольная жировая болезнь печени
НГН – нарушенная гликемия натощак
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
ППР – преждевременное половое развитие
ПЦР – полимеразная цепная реакция
САД – систолическое артериальное давление
СД1 – сахарный диабет 1 тип
СИ – суточный индекс
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
ADD1 – белок альфа-аддуцин
AGT – ангиотензиноген
AGTR1 - ангиотензиновый рецептор 1
AGTR2 - ангиотензиновый рецептор-2
 β 2-m - бета-2 микроглобулин
НОМА-IR - Homeostatic model assessment – оценка гомеостатической модели,
индекс инсулинорезистентности
IL-18 – интерлейкин-18
KIM-1 – kidney injury molecule-1, молекула повреждения почек -1
NGAL - липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов
NOS – эндотелиальная синтаза азота
SDS – standard deviation score (стандартное отклонение)