

Боева Екатерина Евгеньевна

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

14.01.08 - Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Воронеж -2020

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 руководитель:

Насташева Татьяна Леонидовна - доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Ледяев Михаил Яковлевич – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских болезней, заведующий кафедрой.

Мазур Лилия Ильинична - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии, заведующая кафедрой.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 9 февраля 2021 г. в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д.208.009.02 при ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

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

Автореферат разослан « ____ » _____ 202_ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Звягин Александр Алексеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертационного исследования.

В последние десятилетия избыточная масса тела и ожирение, особенно в детском возрасте, стали одной из важнейших проблем для жителей большинства стран мира (Аметов А.С., 2002, Коваленко Т.В., Ларионова М.А., 2019, Павловская Е.В., 2019, Reilly JJ., 2006, Orsi С.М., Hale D.E., Lyncj J.L., 2011). По данным ВОЗ, в мире более 155 миллионов детей имеют избыточный вес, более 40 миллионов – клиническое ожирение, причем у 20 миллионов детей ожирение выявлено в возрасте младше 5 лет (Branca F., Nikogosian H., Lobstein T., 2009). Имеются данные, что ожирение в раннем возрасте коррелирует с факторами риска развития хронических заболеваний у взрослых, включая диабет, сердечно-сосудистые заболевания и др. (Reilly JJ., 2006, Redesell S, Atkinson P, Nathan D, et al., 2011). Наряду с этим в последнее время актуализирована проблема изучения механизмов формирования артериальной гипертензии (АГ) при ожирении у детей (Бокова Т.А., Котова Н.В., 2013, Посохова Н.В., Болотова Н.В., 2015, Куличенко М.П., 2015). Это связано с тем, что АГ, особенно при ожирении, влечет за собой такие последствия, как хроническая патология сердечно-сосудистой системы, повреждение почек, больные подвергаются большому риску инвалидизации и смерти в молодом возрасте в результате развития почечной и сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, нарушений мозгового кровообращения и патологии магистральных артерий (Ровда Ю.И. с соавт., 2010, Jadresic L. et al., 2019). По данным различных авторов, частота встречаемости АГ среди детей и подростков с избыточной массой тела варьирует от 1% до 18% (Бекезин В.В., Козлова Л.В., 2006, Посохова Н.В., 2013, Куличенко М.П., 2015, Гаврилова Е.С., Посохова Н.В., 2014). С другой стороны, ожирение является одним из самых частых факторов (57%), способствующих развитию АГ у детей и подростков. По данным суточного мониторирования АД, лабильная АГ выявлена у 35,8% детей, стойкая систолическая АГ - у 31,5%, систоло-диастолический вариант АГ - у 5,0% детей (Бокова Т.В., Лукина Е.В., 2015). Кроме того, имеется достаточно много публикаций о связи ожирения и повреждения почек у детей (M.M. Timmeren et al., 2007, W.K.Han et al., 2008, W. Ding, R.H.Mak, 2015, Mount P.F., Juncos L.A. 2017, Pommer W., 2018). Данное осложнение развивается незаметно, без клинических симптомов. В последнее десятилетие появились работы, посвященные изучению новых маркеров повреждения почек. Такие маркеры, как KIM-1 (молекула повреждения почек-1), NGAL (липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой), IL-18 (интерлейкин-18), β_2m (бета-2- микроглобулин) в моче отражают повреждение почки при острых и хронических заболеваниях (Devarajan P., 2008, Silva Junior G.B., Bentes A.C., Daber E.F. et al., 2017, Lichosik M. et.al., 2015). В единичных работах показано диагностическое значение KIM-1 для повреждения почек у детей с ожирением (Wanders F. et.al., 2010, W. Ding, R.H. Mak, 2015).

Степень разработанности темы.

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

маркеры повреждения почек при ожирении. Заслуживает внимания изучение мочевого маркера KIM -1, который отражает тубулоинтерстициальные повреждения почек (Greenberg J.H. et al., 2018). Поэтому оценка новых «мочевых» маркеров для ранней диагностики повреждения почек у детей с ожирением необходима для профилактики развития и прогрессирования хронической болезни почек.

В связи с вышеизложенным сформулированы цель и задачи исследования.

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

Задачи исследования:

1. Установить частоту встречаемости избыточной массы тела и ожирения у детей дошкольного и младшего школьного возраста, проживающих в г. Липецке, сравнить ее с данными официальной статистики.
2. Проанализировать клинико-anamнестические данные детей с ожирением и детей контрольной группы, сравнить их, а также сравнить данные лабораторных (особенности липидного профиля и углеводного обмена) и инструментальных исследований у детей данных групп.
3. Проанализировать данные суточного профиля артериального давления у детей дошкольного и младшего школьного возраста с избыточной массой тела и ожирением на амбулаторном этапе, сравнить с данными контрольной группы детей.
4. Сравнить данные исследованных клинико-лабораторных параметров и АД у детей с ожирением, соблюдавших и не соблюдавших рекомендации педиатра по снижению массы тела, в динамике через 2-3 года наблюдения.
5. Исследовать маркеры повреждения почек у детей с ожирением: KIM-1, NGAL, IL-18, $\beta 2m$, установить возможное влияние наличия ожирения на их уровень.

Научная новизна результатов исследования.

Впервые получены данные о частоте встречаемости ожирения и избыточной массы тела среди детей дошкольного и младшего школьного возраста в одном из регионов России – городе Липецке, которые составили у дошкольников 9,0% и 21,1% соответственно; у младших школьники – 10,2% и 27,8%, у подростков – 12,0% и 35,1%, соответственно, что значимо больше приводимых в официальной статистике данных. Выявлены значимые различия по ряду лабораторных параметров у детей с ожирением по сравнению с детьми контрольной группы: при ожирении были значимо выше показатели холестерина, триглицеридов, ЛПНП, индекса атерогенности, глюкозы крови натощак и в глюкозотолерантном тесте, а также показатели мочевины. Среди возможных факторов риска развития ожирения у детей отмечены: отягощенная наследственность, раннее назначение кефира. При проведении суточного мониторинга АД у детей с ожирением обнаружено достоверное возрастание показателей как САД, так и ДАД к вечеру каждого дня. Было доказано, что значения всех измерений как САД, так и ДАД – утренних, дневных и вечерних – повышаются от первого к седьмому дню, то есть к концу недели. Впервые определены коэффициенты корреляции между одновременными значениями АД в течение дня и показателями ФР детей, наибольшее количество значимых коэффициентов корреляции выявлено между весом ребенка и значениями САД и ДАД в течение дня. Утренние и вечерние значения САД и ДАД коррелировали также с ростом детей, а значения ИМТ – с утренними измерениями САД и ДАД, и в меньшей степени – с вечерним измерением САД. Прослежены изменения показателей суточного мониторинга АД у детей с ожирением в динамике через 2-3 года, обнаружены положительные тенденции изменений АД при условии занятий спортом и соблюдения диеты.

Выявлено диагностическое значение KIM-1 мочи для раннего выявления повреждения почек при ожирении у детей. Значения данного маркера повреждения почек достоверно выше при ожирении у детей, по сравнению с пациентами, имеющими заболевания почек без ожирения. Другие исследуемые маркеры повреждения почек в моче (NGAL, IL-18) значимо не различались у детей с ожирением и без него, а $\beta 2m$ был выше при заболеваниях почек у детей без ожирения.

Теоретическая и практическая значимость работы.

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

Методология и методы исследования.

Работа проводилась на базе ГУЗ ЛГБ №3 детской поликлиники «Свободный сокол», БУЗ ВО ВОДКБ №1. Выполнены ретроспективное и проспективное исследования клинико-анамнестических данных, лабораторные исследования у 100 детей: 50 с ожирением и 50 контрольной группы. Мочевые маркеры повреждения почек изучены у 106 детей (из них у 50 с ожирением). Антропометрические измерения проведены у 3023 детей с определением физического развития по методике ВОЗ. Для оптимизации профилактики ожирения у детей дошкольного и младшего школьного возраста оценена эффективность разработанной и внедренной программы, включающей информационный компонент, диету и физическую активность.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Реальная распространенность ожирения и избыточной массы тела у детей Липецкой области гораздо выше данных, указываемых в официальной статистике.
2. При ожирении у детей значимо выше такие показатели жирового обмена, как холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой плотности, индекс атерогенности, а также показатели углеводного обмена - глюкоза крови натощак и в глюкозотолерантном тесте, также были более высокими показатели мочевины.
3. Значения всех динамических измерений систолического и диастолического АД (утро, день, вечер) у детей с ожирением достоверно возрастают к вечеру. Значения утренних, дневных и вечерних измерений АД повышаются от первого к седьмому дню, то есть к концу недели. Выявлены значимые коэффициенты корреляции между весом ребенка и значениями САД и ДАД в дневное время.
4. Занятия спортом оказывают достоверное благоприятное влияние на Z-оценки ИМТ детей с ожирением: они достоверно снижаются. Только при одновременном соблюдении диеты и занятиях спортом отмечается достоверное снижение значений глюкозы в глюкозотолерантном тесте и индекса атерогенности у детей с ожирением.
5. Определение КИМ-1 в моче имеет диагностическое значение для раннего выявления повреждения почек у детей с ожирением, отражая изменения в проксимальном отделе нефрона.

Достоверность выводов и рекомендаций.

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

Внедрение результатов работы в практику.

Материалы исследования включены в учебную программу кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии ВГМУ им. Н.Н.Бурденко. Результаты проведенных исследований

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

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

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

Апробация работы состоялась на расширенном заседании кафедр госпитальной и поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и педиатрии, детских инфекционных болезней, педиатрии ИДПО ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на II Межвузовском студенческом форуме «Фестиваль здоровья» (Воронеж, 2014), VIII Таболинских чтениях «Актуальные вопросы педиатрии. Конференция молодых ученых» (Москва, 2014), на конференциях молодых ученых ВГМУ им. Н.Н.Бурденко (2016, 2017 г.г.), на конференциях в детских поликлиниках г.Липецка (2018г.), на Всероссийской конференции с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (май 2019г., г.Санкт-Петербург), XVIII Международном конгрессе детских нефрологов (Италия, Венеция, 2019), XVII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2018), Научно-практической конференции Российско-Китайской ассоциации медицинских университетов (Китай, Харбин, 2019), Научно-практической конференции, посвященной всемирному дню почки (Москва, 2019), на Международной научно-практической конференции, посвященной 10-летию заместительной почечной терапии в Беларуси (Минск, 2019), IV Съезде нефрологов Юга России (Ростов на Дону, 2019).

Личный вклад автора.

Автором лично проведен отбор больных и анализ медицинской документации, разработаны и заполнены карты первичной документации на каждого больного (в динамике) и на каждого ребенка группы сравнения. Проведена оценка анамнеза, клиническое обследование всех детей, измерение АД на приеме в динамике, неоднократные беседы с родителями и детьми по профилактике и лечению ожирения, осуществлено проспективное наблюдение. Разработана и внедрена в амбулаторно-поликлиническое звено программа по профилактике ожирения у детей; прочитаны лекции в детских поликлиниках г.Липецка.

Публикации.

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

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3-х глав собственных наблюдений, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 32 таблицами, 31 рисунком. Список литературы включает 211 источников, из которых 130 отечественных и 81 зарубежный.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материал и методы исследования

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

возраста, значения массы тела выше 97 центиля (по длине тела ребенка) расценивались как ожирение, значения между 90 и 97 центилями – как избыток массы тела.

Для проведения исследования была разработана карта больного, которая включила в себя следующие сведения: пол и возраст ребенка, адрес, образование и место работы родителей, их возраст на момент рождения ребенка, полнота семьи, индекс и направленность наследственной отягощенности, место учебы и успеваемость ребенка, наличие проблем в школе, течение беременности и родов у матери, вскармливание на первом году жизни, динамика длины и массы тела от рождения до настоящего времени, наличие сопутствующей патологии. Каждому пациенту, включенному в исследование, выполнены общие анализы крови, мочи, определена глюкоза крови натощак (неоднократно), проведен тест толерантности к глюкозе, сделан биохимический анализ крови, который включал исследование показателей функции печени, почек, состояние белкового и жирового обмена – общий белок с фракциями, общие липиды, холестерин, липопротеиды высокой и низкой плотности, триглицериды и индекс атерогенности. Дети, не пришедшие вовремя на повторные исследования и имеющие какие-либо другие пропуски в данных по карте, были исключены из исследования.

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

В начале исследования средний ИМТ в основной группе составил $24,11 \pm 4,0$ кг/м², а в контрольной $15,7 \pm 0,8$ кг/м². Описательные статистики Z-оценок массы, длины и индекса массы тела (ИМТ) представлены в таблице 1.

Таблица 1.

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

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

Для анализа отобрано 50 детей (основная группа), страдающих ожирением, в возрасте от 5 до 10 лет (средний возраст - $7,1 \pm 1,1$ лет). Половой состав детей практически не отличался – 26 (52,0%) мальчиков и 24 (48,0%) девочки. Контрольную группу составили 50 детей того же возраста, не имевших избыточной массы тела и ожирения. Возраст их был от 5 до 9 лет (средний возраст - $6,7 \pm 1,1$ лет). Половой состав детей не отличался от детей основной группы - 26 (52,0%) мальчиков и 24 (48,0%) девочки. Была разработана карта для сбора сведений о детях. Карта больного ожирением, равно как и карта ребенка контрольной группы, включала в себя следующие сведения: пол и возраст ребенка, адрес, возраст, образование и место работы родителей, полнота семьи, наследственность (оценивался индекс и направленность наследственной отягощенности), место учебы и успеваемость ребенка, наличие проблем в школе, течение беременности и родов у матери, вскармливание на первом году жизни, динамика длины и массы тела от рождения до настоящего времени, наличие сопутствующей патологии. Дети были обследованы: выполнены общие анализы крови, мочи (неоднократно), определена глюкоза крови натощак (неоднократно), проведен тест толерантности к глюкозе, сделан биохимический анализ крови, который включал исследование показателей функции печени, почек, состояние белкового и жирового обмена – общий белок с фракциями, общие липиды, холестерин, липопротеиды высокой и низкой плотности, триглицериды и индекс атерогенности. Проведено и оценено ультразвуковое исследование внутренних органов (печени, желчного пузыря, селезенки, почек).

В динамике проведено обследование 49 детей (25 мальчиков и 24 девочки), имевших ожирение, через 2-3 года от сроков первичного обследования (1 ребенок выбыл из-под

наблюдения). Средний возраст детей составил $9,16 \pm 1,06$ лет. Среди них были выполнявшие рекомендации педиатра для снижения массы (мотивированные) и не выполнявшие (не мотивированные). Разработанная программа первичной и вторичной профилактики ожирения включала: 1) информацию (лекции, беседы, памятки родителям), 2) соблюдение диеты, указанной в памятках, 3) занятия спортом (спортивные секции или физическая активность – быстрая ходьба минимум 30 минут/день). В результате дети разделились на 3 группы – 18 детей, полностью выполнявших рекомендации, 23 ребенка, не выполнявшие рекомендаций. Выделено также 8 детей, выполнявших одну рекомендацию – физические нагрузки. В группах детей, соблюдавших и не соблюдавших рекомендации (во вторую группу были отнесены также и соблюдавшие рекомендации частично), через 2-3 года динамического наблюдения были проведены те же исследования: выполнены общие анализы крови, мочи (неоднократно), определена глюкоза крови натощак (неоднократно), проведен тест толерантности к глюкозе, сделан биохимический анализ крови, который включал исследование показателей функции печени, почек, состояние белкового и жирового обмена – общий белок с фракциями, общие липиды, холестерин, липопротеиды высокой и низкой плотности, триглицериды и индекс атерогенности. Проведено и оценено УЗИ-исследование внутренних органов (печени, желчного пузыря, селезенки, почек). Данные были сравнены с первоначальными (по каждой из групп) и между группами.

Показатели систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) измерялись у всех детей как основной, так и контрольной групп на приеме (неоднократно – 4-5 раз) и дома трижды в день (утром, в обед и вечером) на протяжении всей недели – с понедельника по воскресенье. Для измерения использовали тонометр – полуавтомат фирмы «OMRON», измерение проводилось после 5-минутного пребывания в покое, на левой руке трижды, проводился подбор манжеток согласно окружности плеча ребенка, учитывались средние данные из 3-х измерений.

Проведен сравнительный анализ полученных данных как внутри каждой группы, так и групп между собой. При динамическом наблюдении САД и ДАД измерялось неоднократно на приемах, данные сравнивались с первоначальными измерениями в группах детей, соблюдавших и не соблюдавших рекомендации педиатра.

В группах больных при исследовании мочевых маркеров повреждения почек, кроме клинического обследования с определением физического развития, исследовался клинический и биохимический анализ крови, анализы мочи, посевы мочи, причем посев мочи на микрофлору исследовали трижды, к патологической относили бактериурию, составляющую более или равной 100 тыс. микробных тел в 1 мл мочи не менее, чем в 2-х из 3-х исследованных посевов. УЗИ почек и мочевого пузыря осуществляли при наполненном мочевом пузыре и после микции, по показаниям проводили цистографию, внутривенную урографию, радиоизотопную (с Tc⁹⁹) сцинтиграфию почек, компьютерную (КТ) или магниторезонансную (МРТ) томографию почек. Параметры функционального состояния почек оценивали по пробе с сухоедением или пробе Зимницкого (у младших детей) и по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле Шварца.

Определение мочевых маркеров повреждения почек.

Моча больных собиралась в пластиковые пробирки и хранилась в морозильной камере при температуре - 70°C, максимально до 6 месяцев. На каждого исследуемого моча собиралась в 2 пробирки (для мочевых маркеров и для креатинина). Исследование проводили на анализаторе «Multiskan Go», (Thermo Fisher Scientific, Финляндия). Промывку планшета осуществляли с помощью планшета-отмывателя для иммуноферментного анализа Wellwash (Thermo Fisher Scientific, Финляндия), инкубацию (в случае необходимости) – с использованием термошейкера PST-60HL-4 (Biosan, Латвия). Анализатор биохимический фотометрический кинетический АБхФк-02 "НПП-ТМ" со встроенным принтером по ТУ 9443-010-11254896-2002 (определение содержания креатинина) (ООО НПП «Техномедика», Россия).

Забор мочи осуществляли в пробирки «Vacuette» с красной крышкой («Greiner bio-one», Австрия). Мочу центрифугировали при 3000 об/мин. 10 минут для получения надосадочной жидкости для дальнейшего использования в работе.

Исследование специфических маркеров в моче проводили с использованием наборов реагентов для: 1) определения содержания креатинина кинетическим методом в моче методом реакция Яффе без депротенизации, колориметрический, кинетика по двум точкам. Длина волны в пределах диапазона 490-510 нм, линейность в диапазоне от 35,4 до 1350 мкмоль/л. Чувствительность 25 мкмоль/л. Мочу разводили в 50 раз (полученные концентрации умножили на 50). Серия 0190818, годен до 22.02.2020 АО «Диакон-ДС», Россия. (Креатинин ДДС, 500мл, год выпуска 2018); 2) количественного определения липокалина - NGAL в моче методом иммуноферментного анализа (набор на 96 определений, 2018). Длина волны – 450 нм. Чувствительность 0,02 нг/мл Разведение мочи 1:10 (полученные концентрации умножили на 11). Годен до 09.2019, LOT E18-057, произведено: BioVendor Research and Diagnostic Products, Чешская Республика; 3) количественного определения бета-2-микроглобулина в моче методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа (96 определений). Фотометрия при длине волны 450 нм. Чувствительность – 0,1 мкг/мл. 2018, Германия. Разведение в 10 раз (полученные концентрации умножили в 10 раз). (Произведено: ORGENTEC Diagnostika GmbH, Germany, LOT 1814648, годен до 2020г.); 4) количественного определения KIM-1 в моче методом иммуноферментного анализа (96 определений). Фотометрия при длине волны 450 нм. Чувствительность – 3,13 пг/мл. 2018, Clouf-Clone-Corp. SEA785Hu, LOT L181112208, годен до 07.2019, Китай. Разведение 1:4 (полученные концентрации умножили на 5). 5) количественного определения человеческого интерлейкина 18 (ИЛ-18, IL-18) в моче методом иммуноферментного анализа (96 определений). Фотометрия при длине волны 450 нм. Чувствительность – 9 пг/мл. 2018, Австрия. Разведение не требуется.

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

В случае опровержения гипотезы о нормальности распределения анализируемого показателя в выборке вместо дисперсионного анализа использовался его непараметрический аналог – ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса с использованием U-критерия Манна-Уитни для проведения попарных сравнений.

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

При проверке статистических гипотез принимался 5% уровень значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детей различного возраста, проживающих в Липецкой области. Проанализированы данные ФР 3023 детей

дошкольного и школьного возраста, проживающих на территории Липецкой области: 1318 детей дошкольного возраста, 557 – младших школьников и 1148 подростков (старше 10 лет), рассчитывался индекс массы тела. Обнаружена следующая распространенность ожирения и избыточной массы тела: среди дошкольников – 9,0% и 21,1%, соответственно; среди младших школьников – 10,2% и 27,8%, среди подростков – 12,0% и 35,1%, соответственно, то есть количество детей с ожирением, равно как и с избыточной массой тела, с возрастом прогрессивно увеличивалось. Официальные статистические данные по Липецкой области (2015-2018 г.г.) были меньше выявленных нами в 6-10 раз: среди детей от 0 до 14 лет диагноз «Ожирение» установлен у 0,2%-0,9%, среди подростков - у 0,5% - 2,2%. Данные о детях с избыточной массой тела вообще нигде не были отражены, хотя этих детей примерно в 2-3 раза больше, чем детей с ожирением. По всей видимости, в официальную статистику попадают данные о детях и подростках с высокими степенями ожирения, которые уже наблюдаются у эндокринолога и имеют диагноз, отраженный в документации. Все остальные дети, имеющие ожирение, уточненного диагноза в амбулаторной документации не имеют. Тем не менее, даже по данным официальной статистики замечено увеличение количества детей с ожирением, и особенно детей подросткового возраста.

2. Клинико-anamnestические особенности группы детей с ожирением.

Проанализированы данные 50 детей с ожирением (24 девочки и 26 мальчиков) со средним возрастом $7,1 \pm 1,1$ лет (от 5 до 10 лет) и данные контрольной группы детей (50 детей контрольной группы) где также было 24 девочки и 26 мальчиков со средним возрастом $6,62 \pm 1,1$ лет (от 5 до 9 лет). Большинство семей детей основной и контрольной групп были полными (94,0%, 90,2%). Образование родителей детей обеих групп в основном было средним специальным (56%- 66% случаев), в 44%-34% случаев кто-то из родителей имел высшее образование. Сравнительная характеристика наследственности в основной и контрольной группах детей представлена в таблице 2.

Таблица 2.

Наследственная отягощенность
в основной и контрольной группах детей

Виды патологии у родственников	Дети с ожирением (n, %)	Дети контрольной группы (n, %)
Ожирение мамы	31 (62,0%)*	4 (8,0%)
Ожирение папы	26 (52,0%)*	1 (2,0%)
Ожирение бабушек и дедушек	48 (96,0%)*	18 (36,0%)
Гипертоническая болезнь у родственников	38 (76,0%)*	22 (44,0%)
Ишемическая болезнь сердца	10 (20,0%)*	0
Сахарный диабет	13 (26,0%)*	0
Мочекаменная, желчекаменная болезни	19 (38,0%)*	0
Хронический пиелонефрит	21 (42,0%)*	0
Бронхиальная астма	9 (18,0%)*	0
Патология щитовидной железы	4 (8,0%)	0

Примечание: * - различия с контрольной группой при $P < 0,05$, ** - при $P < 0,01$, *** - при $P < 0,001$. Как видно из таблицы 2, у детей основной группы наследственность была отягощена в 100% случаев; в контрольной группе детей ожирение родителей встречалось почти в 10 раз реже, чем у родителей группы детей с ожирением, ожирение бабушек и дедушек - в 2,5-3 раза реже. Значимо реже в контрольной группе встречалась гипертоническая болезнь у родственников, сахарный диабет, мочекаменная и желчекаменная болезни; и другие виды патологии. Сравнение некоторых клинико-anamnestических и лабораторных показателей в основной и контрольной группах детей приведено в таблице 3.

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

Показатели	Контрольная группа	Ожирение	Коэфф. Стьюдента	Р
Масса тела при рождении (г)	3380±64,4	3605,2* ± 69,9	2,19	0,04
Длина тела при рождении (см)	52,5 ± 2,1	52,1 ± 2,4	0,89	0,376
Длительность естеств. вскармливания, мес	4,4 ± 4,1	4,5±4,1	-0,16	0,875
Кефир, мес. введения	9,5 ± 3,0	7,3±2,7*	3,92	0,000
Общие липиды (мкмоль/л)	12,0±2,4	12,4±2,6	-0,65	0,519
Холестерин (ммоль/л)	4,2±0,3	4,6±0,6*	-4,01	0,000
ТГ(ммоль/л)	1,0±0,3	1,4±0,5*	-4,36	0,010
ЛПВП (ммоль/л)	1,5±0,3	1,5±0,2	1,33	0,185
ЛПНП (ммоль/л)	2,2±0,5	2,5±0,6*	-2,91	0,004
Креатинин	72,4±4,3	70,0±11,3	1,38	0,169
Мочевина (ммоль/л)	4,6±0,6	5,5±1,3*	-4,36	0,000
Глюкозо-толерантный тест - макс. уровень глюкозы, ммоль/л)	5,6±0,6	6,2±1,0*	-3,81	0,000
Индекс атерогенности	1,9±0,5	2,4±0,8*	-3,83	0,001
Глюкоза крови натощак (ммоль/л)	5,1±0,2	5,8±0,4*	-11,57	0,001

Примечание: * - статистически значимые различия.

Из нее видно, что средние значения массы тела при рождении у детей с ожирением были достоверно больше аналогичных значений у детей контрольной группы ($p < 0,05$), средние значения длины тела не различались. По длительности естественного вскармливания достоверных различий между группами детей не наблюдалось, но срок введения кефира в группе детей с ожирением был значимо более ранним - $7,3 \pm 2,7$ мес против $9,5 \pm 3,0$ мес в контрольной группе. Также выявлены значимые различия по ряду лабораторных параметров у детей с ожирением по сравнению с детьми контрольной группы: при ожирении были значимо выше показатели холестерина, триглицеридов, ЛПНП, индекса атерогенности, глюкозы крови натощак и в глюкозотолерантном тесте, а также показатели мочевины.

Сроки начала ожирения: у многих детей ожирение начиналось уже с 2-х лет, у некоторых позже – от 3-х до 7 лет, среднее значение составило $4,1 \pm 1,3$ лет.

С помощью коэффициента корреляции Пирсона нами были проанализированы возможные связи Z-оценок массы, длины тела и ИМТ с различными клинико-anamнестическими и лабораторными показателями (табл.4). Как видно из таблицы 4, выявлены статистически значимые связи между такими параметрами, как Z-оценки массы, длины тела и ИМТ и показатели теста толерантности к глюкозе (максимальное повышение глюкозы в тесте); Z-оценка ИМТ коррелировала с уровнем глюкозы крови натощак. Между другими показателями и Z - оценками массы, длины тела и ИМТ статистически значимых связей не было обнаружено.

Таблица 4.

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

Показатели	Z-оценки массы тела (WAZ)	Z-оценки длины тела (HAZ)	Z-оценки ИМТ (BAZ)
Масса тела при рождении	0,14	0,07	0,19
Длина тела при рождении	0,21	0,18	0,21
Естественное вскармливание (кол-во мес)	-0,03	0,06	-0,06
Начало введения кефира	0,14	0,06	0,13
Год начала ожирения	-0,20	-0,08	-0,23
Общие липиды	0,10	-0,02	0,15
Холестерин	0,08	0,14	0,02
Триглицериды (ТГ)	0,08	-0,11	0,21
ЛПВП	-0,20	-0,12	-0,18
ЛПНП	0,17	0,24	0,06
Индекс атерогенности (ИА)	0,05	-0,18	0,03
Креатинин крови	0,22	- 0,0 1	0,28
Мочевина	0,18	0,04	0,23
Глюкоза крови натощак	0,24	- 0,07	0,33*
Максимальное повышение глюкозы в ГТТ	0,52*	0,39*	0,39*

Мы проанализировали также частоту встречаемости патологии в анализах мочи, патологии при УЗИ почек и органов брюшной полости (гепато-панкреатодуоденальной зоны - ГПДЗ) в контрольной группе детей и у детей с ожирением, данные сравнения представлены в таблице 5. Из нее видно, что в группе детей с ожирением значительно чаще присутствовали соли в моче и отмечалась патология по данным УЗИ ГПДЗ.

Таблица 5.

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

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

Примечание * - достоверные отличия

3. Изменения артериального давления у детей с ожирением. Для устранения вариабельности значений САД и ДАД по дням недели нами было проведено усреднение утренних, дневных и вечерних измерений за 7 дней наблюдений (таблицы 6,7).

Таблица 6.

Усредненное САД у детей с ожирением за 7 дней наблюдений

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

Таблица 7.

Усредненное ДАД у детей с ожирением за 7 дней наблюдений

	Среднее	СКО	Min	Max	25 процентиль	75процентиль	Р
ДАД_утро	63,9	4,4	56,4	75,7	61,4	65,7	Р = 0,03034
ДАД_обед	64,8	4,0	57,9	76,0	62,1	67,9	
ДАД_вечер	66,1	3,7	59,3	77,3	63,6	68,3	

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

Проведены также попарные сравнения усредненных результатов САД и ДАД (утро-день, день-вечер, утро-вечер). Они выявили статистически значимые различия между утренними и вечерними измерениями САД ($p = 0,00003$ по Ньюмену-Кейлсу), а также между дневными и вечерними его значениями ($p = 0,004$). При анализе ДАД выявлены статистически значимые различия только между утренними и вечерними его измерениями ($p = 0,03$ по Ньюмену-Кейлсу), то есть у детей с ожирением как САД, так и ДАД достоверно возрастали к вечеру (рис.1).

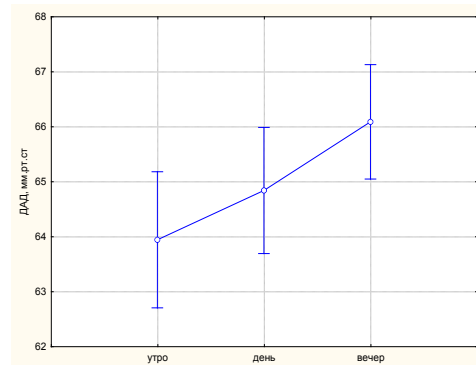
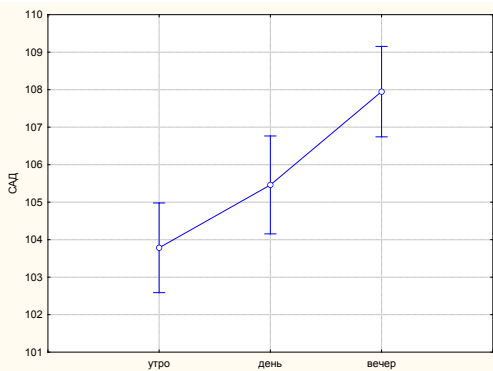


Рис 1. Средние значения САД (слева) и ДАД (справа) с 95% доверительным интервалом

Результаты параметрического ANOVA с повторными наблюдениями также доказали значимость различий измерений САД и ДАД у детей с ожирением утром, днем и вечером.

При проведении корреляционного анализа результатов измерения САД и ДАД утром, днем и вечером с Z-оценками массы, роста и ИМТ выявлено, что наибольшее количество значимых коэффициентов корреляции имелось между весом ребенка и значениями САД и ДАД в течение дня. Утренние и вечерние значения САД и ДАД коррелировали также с ростом детей, а значения ИМТ – с утренними измерениями САД и ДАД, и в меньшей степени – с вечерним измерением САД. Наибольшие значения достоверных коэффициентов корреляции отмечены при измерении САД и ДАД в утренние часы (табл.8).

Таблица 8.

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

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

Примечание: * - указаны статистически значимые коэффициенты корреляции

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

Проанализирована динамика САД и ДАД по дням недели (в динамике от 1-го к 7-му дню). Результаты представлены на рис. 2-7.

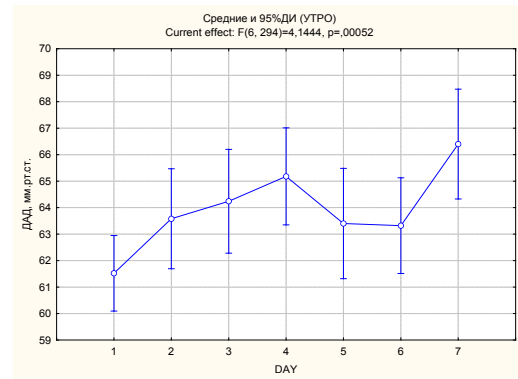
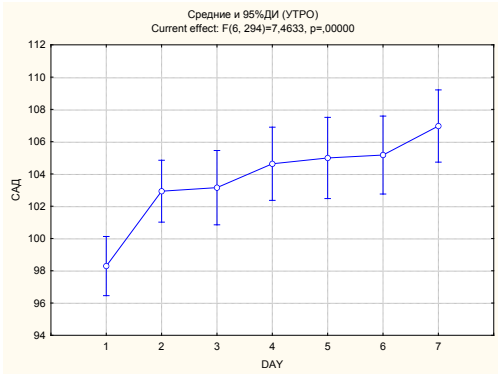


Рис.2. Средние значения утреннего САД (слева) и ДАД (справа) в динамике (с 1 по 7-й дни).

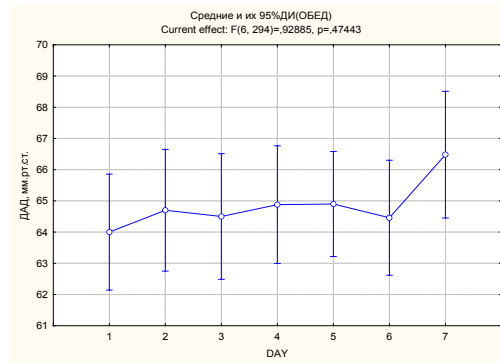
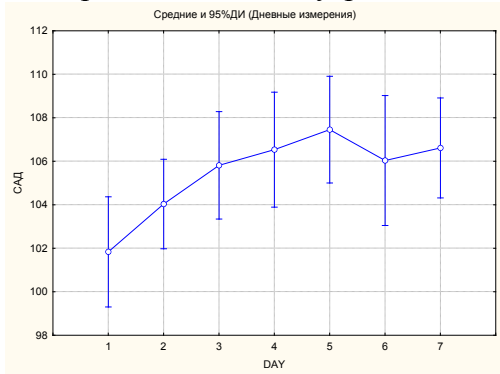


Рис.3. Средние значения дневного САД (слева) и ДАД (справа) в динамике с 1-го по 7-й дни.

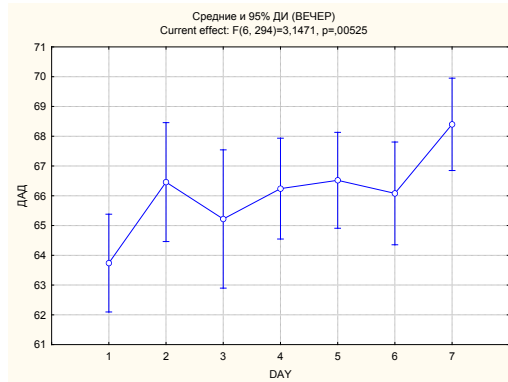
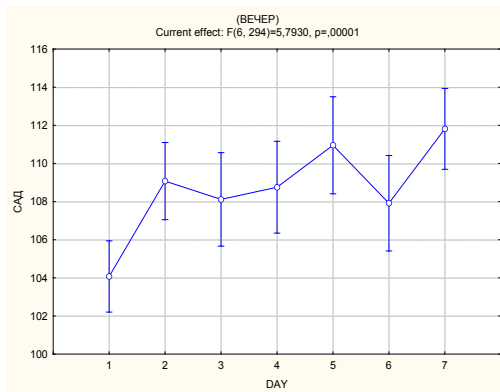


Рис.4. Средние значения вечернего САД (слева) и ДАД (справа) в динамике с 1-го по 7-й дни. Как видно из рис. 2-4, значения всех измерений как САД, так и ДАД – утренних, дневных и вечерних - повышаются от первого к седьмому дню, то есть к концу недели.

4. Сравнение показателей артериального давления у детей с ожирением и у детей контрольной группы. Мы сравнили данные АД у детей контрольной группы и у детей с ожирением в трех точках - утро, день, вечер (таблицы 9-11).

Таблица 9.

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

Значения САД и ДАД по дням недели	Контрольная группа (n=50)		Ожирение (n=50)		t-value	P
	Среднее значение АД	СКО	Среднее значение АД	СКО		

(1-7)						
1. САД	95,5	3,7	98,3	6,5	-2,704	0,00801*
1. ДАД	57,7	3,9	61,5	5,0	-4,233	0,0001*
2. САД	98,8	5,0	103,0	6,7	-3,518	0,0007*
2. ДАД	59,2	4,3	63,6	6,6	-3,906	0,0002*
3. САД	97,6	4,5	103,2	8,1	-4,263	0,00004*
3. ДАД	59,1	3,9	64,2	6,9	-4,597	0,00003*
4. САД	99,8	5,7	104,7	8,0	-3,516	0,00065*
4. ДАД	59,3	3,9	65,2	6,4	-5,514	0,00000*
5. САД	100,7	6,3	105,0	8,9	-2,823	0,00572*
5. ДАД	60,2	4,4	63,4	7,3	-2,646	0,00947*
6. САД	99,4	5,3	105,2	8,5	-4,106	0,00008*
6. ДАД	61,2	4,4	63,3	6,4	-1,946	0,05456
7. САД	100,2	6,2	107,0	7,9	-4,804	0,00006*
7. ДАД	60,2	4,4	66,4	7,3	-5,146	0,00001*

Примечание: * - статистически значимые различия по критерию Стьюдента

Как видно из таблицы 9, средние значения измеренных утром как САД, так и ДАД у детей с ожирением были достоверно выше аналогичных значений у детей контрольной группы во все дни недели, кроме 6-го дня (субботы), когда данные измерений ДАД статистически не различались.

Для более точного статистического анализа нами применен аналог критерия Стьюдента для независимых выборок - U-критерий Манна-Уитни, применение которого подтвердило выявленные различия по каждому дню измерения САД и ДАД утром, за исключением 6-го дня измерения (субботы), когда значения ДАД в группе контроля и в группе с ожирением статистически значимо не различались.

Таблица 10.

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

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

Примечание: * - статистически значимые различия по критерию Стьюдента

Как видно из таблицы 10, средние значения измеренных днем как САД, так и ДАД у детей с ожирением были достоверно выше аналогичных значений у детей контрольной группы во все дни недели, кроме 4-го дня (субботы), когда данные измерений САД статистически не различались.

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

Таблица 11.

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

Значения САД и ДАД по дням недели (1-7)	Контрольная группа (n=50)		Ожирение (n=50)		t-value	P
	Среднее значение АД	СКО	Среднее значение АД	СКО		
1. САД	101,1	5,2	104,1	6,6	-2,53	0,013*
1. ДАД	61,0	3,9	63,7	5,8	-2,78	0,007*
2. САД	103,1	5,7	109,1	7,1	-4,65	0,000*
2. ДАД	61,7	5,6	66,5	7,0	-3,75	0,000*
3. САД	102,9	5,1	108,1	8,6	-3,70	0,000*
3. ДАД	61,2	4,2	65,2	8,2	-3,09	0,003*
4. САД	123,7	127,5	108,8	8,5	0,83	0,410
4. ДАД	63,8	5,3	66,2	6,0	-2,16	0,033*
5. САД	103,9	6,4	111,0	9,0	-4,53	0,000*
5. ДАД	61,7	5,3	66,5	5,7	-4,39	0,000*
6. САД	103,5	6,4	107,9	8,8	-2,88	0,005*
6. ДАД	62,3	4,8	66,1	6,1	-3,46	0,001*
7. САД	105,6	6,4	111,8	7,5	-4,47	0,000*
7. ДАД	63,5	5,6	68,4	5,5	-4,45	0,000*

Примечание: * - статистически значимые различия по критерию Стьюдента

Как видно из таблицы 11, средние значения измеренных вечером как САД, так и ДАД у детей с ожирением были достоверно выше аналогичных значений у детей контрольной группы во все дни недели, кроме 4-го дня (четверг), когда данные измерений САД статистически не различались. То же подтвердилось сравнением по критерию Манна-Уитни.

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

Влияние занятий спортом на показатели Z-оценок массы и длины тела детей приведено в таблице 12. Из нее видно, что занятия спортом (n=8) оказывали достоверное благоприятное влияние на Z-оценки ИМТ детей с ожирением: они значимо снижались. Z-оценки длины тела при этом несколько возросли (рис. 5).

Таблица 12.

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

Z-оценки	SS - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	P
WAZ (масса)	1,9466	1,9466	26,76807	37	0,723461	2,69	0,109
HAZ (длина)	1,8433	1,8433	24,64023	47	0,524260	3,52	0,067
BAZ (ИМТ)	7,1408	7,1408	36,06261	47	0,767290	9,31	0,004*

Примечание: * - достоверные отличия

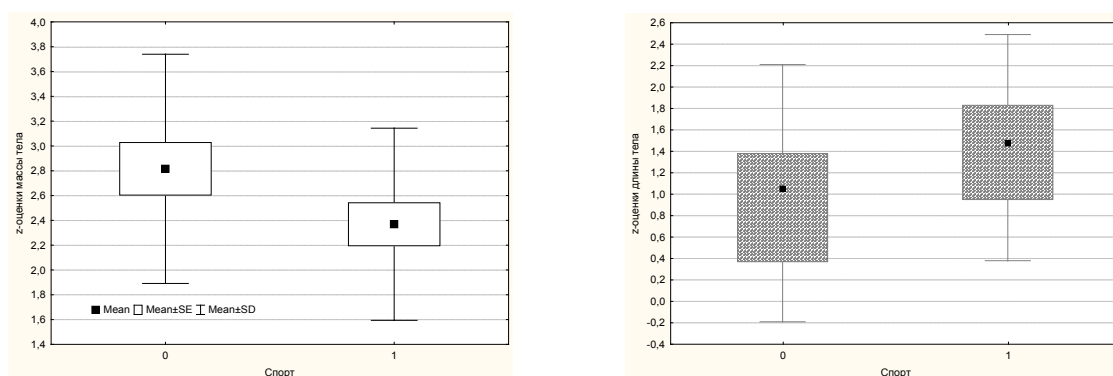


Рис. 5. Влияние занятий спортом на Z - оценки массы (слева) и длины (справа) тела детей с ожирением

Влияние одновременно и спорта, и диеты (n=18) на показатели Z-оценок массы и длины тела детей приведено в таблице 13. Из нее видно, что соблюдение диеты при занятиях спортом оказывало достоверное благоприятное влияние на Z-оценки ИМТ детей с ожирением: они значительно снижались.

Таблица 13.

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

Z-оценки	SS – Effect	MS – Effect	SS – Error	df – Error	MS – Error	F	P
WAZ (масса)	1,8855	1,885552	26,8291	37	0,72511	2,60	0,115
HAZ (длина)	0,6721	0,672198	25,8114	47	0,54917	1,22	0,274
BAZ (ИМТ)	5,6816	5,681601	37,5219	47	0,79833	7,12	0,010*

Примечание: * - достоверные отличия

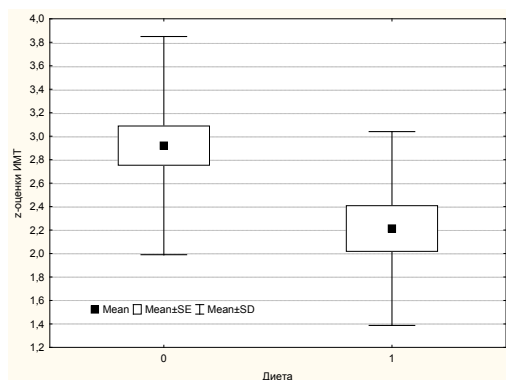


Рис.6. Влияние соблюдения диеты и занятий спортом на Z-оценки индекса массы

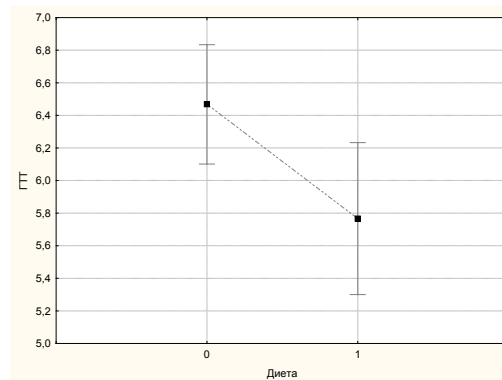


Рис.7. Влияние соблюдения диеты и занятий спортом на максимальные значения глюкозы в ГТТ у детей с ожирением

Влияния только занятий спортом ($n=8$) на значения лабораторных показателей у детей с ожирением не выявлено. При оценке влияния одновременного соблюдения диеты и занятий спортом на значения лабораторных показателей ($n=18$) выявлено статистически значимое влияние ($P=0,01934$) соблюдения диеты и занятий спортом на значения максимального значения глюкозы в глюкозотолерантном тесте (рис 7). Дисперсионный анализ совместного влияния двух факторов – диеты и спорта - также выявил парные различия максимального уровня глюкозы в ГТТ и индекса атерогенности (ИА).

Нами было проведено сравнение показателей САД и ДАД у детей с ожирением до воздействия влияющих факторов (диеты и спорта) и через 2-3 года их воздействия (в динамике). Учитывались показатели АД, измеренные на приеме у педиатра неоднократно, из них выведен усредненный результат (медиана), который и подвергся сравнению. Необходимо было учесть, что дети повзрослели на 2-3 года, и возрастные значения их АД могли увеличиться. Чтобы нивелировать возрастные зависимости, исходные измерения АД были заменены на нормированные по формуле «(значение АД минус нормативное АД для данного возраста), разделенное на нормативное АД для данного возраста, умноженное на 100», т.е. выявлялся процент отклонений АД от нормы. В качестве нормы были взяты формулы расчета нормального АД: систолическое АД = $90+2 \cdot \text{число полных лет}$; диастолическое АД = $60+\text{число полных лет}$.

Проанализированы данные 2-х вышеупомянутых подгрупп детей: подгруппа 1 – 23 наблюдения (без соблюдения диеты и занятий спортом); подгруппа 2 – 18 наблюдений (при соблюдении диеты и занятий спортом)

Статистические характеристики выборки подгруппы 1 приведены в таблице 14, подгруппы 2 - в таблице 15.

Таблица 14.

Статистические характеристики выборки подгруппы 1 ($n=23$).

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

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

Статистические характеристики выборки подгруппы 2 (n=18).

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

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

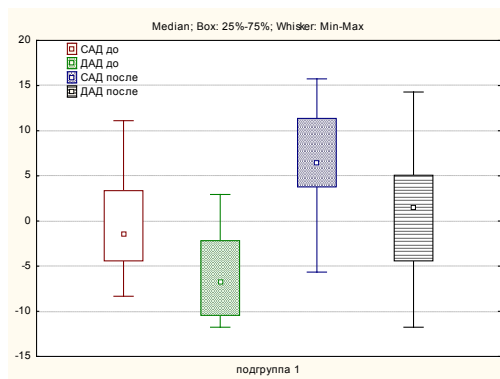


Рис.8. Медиана, интерквартильный размах и минимальные и максимальные значения САД* и ДАД* в подгруппе 1.

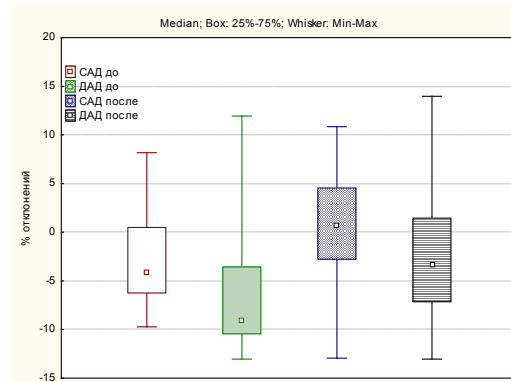


Рис.9. Медиана, интерквартильный размах, минимальные и максимальные значения САД* и ДАД* в подгруппе 2.

Обнаружено, что различия между отклонениями САД от нормы в % до и после наблюдения в 1 подгруппе были статистически значимы ($p < 0,001$, $t = -3,9$), то же наблюдалось и для отклонений ДАД ($p < 0,001$, $t = -4,1$), то есть отклонения от нормального АД в данной подгруппе достоверно увеличились (рис.8). В подгруппе 2 различия между отклонениями САД от нормы также достоверно увеличились, хоть и в меньшей степени (рис.9), а различия же между отклонениями ДАД от нормы в начале и в конце наблюдения были уже статистически незначимы ($p = 0,10$, $t = -1,7$). Проверка по непараметрическим критериям также не выявила значимых различий между отклонениями ДАД от нормы в начале и в конце наблюдения.

6. Маркеры повреждения почек у детей с ожирением. В исследование включены 106 детей: 50 детей с ожирением экзогенно-конституциональной этиологии (SDS ИМТ $\geq +2$), 51 пациент с заболеваниями почек или мочевых путей на фоне нормальной массы тела (SDS ИМТ ± 1) и 5 здоровых детей в возрасте от 4-х до 17 лет. Все дети (кроме здоровых) находились на обследовании и лечении в БУЗ «ВОДКБ№1» в эндокринологическом или нефрологическом отделении. На всех пациентов заполняли разработанные карты, куда включались анамнестические данные и клиничко-лабораторные параметры (показатели артериального давления, показатели клинического и биохимического анализов крови, анализов мочи, посевов мочи, параметры функционального состояния почек, клиничко-инструментального исследования почек и мочевых путей: ультразвуковое исследование (УЗИ), внутривенная урография, цистография, КТ/МРТ почек, урофлоуметрия, нефросцинтиграфия и пр.). Пациенты с патологией почек или мочевых путей имели следующие заболевания: 30 детей страдали инфекцией мочевой системы, включая пиелонефрит (22 пациента), гломерулонефрит имели 3 больных, тубулоинтерстициальный нефрит наблюдался у 6 детей, нефротический синдром – у 2-х. Мочекаменной болезнью страдали 3 больных, гидронефрозом – 2, диагноз протеинурии и гематурии отмечен у 3-х и 2-х, соответственно. Все больные с нефрологической патологией

имели нормальную функцию почек, нормальный уровень сывороточного креатинина. Исследование было проспективным, период исследования составил 9 месяцев (с 09.2018г. по 05.2019 года). Все дети с экзогенно-конституциональным ожирением имели нормальные показатели анализов мочи и данные УЗИ почек. В исследование не включены дети с синдромальным ожирением, ожирением эндокринной природы и ожирением, связанным с лекарственной терапией. Группу здоровых составили дети, снятые с учета по поводу вегетативной дисрегуляции с нормальными показателями физического развития, АД, мочи и УЗИ почек.

Мы исследовали маркеры повреждения почек (KIM-1, NGAL, IL-18, β 2m) в моче у детей вышеуказанных 3-х групп: с ожирением, с поражением почек без ожирения и у здоровых. Установлено, что группы детей с и без ожирения не различались по возрасту, мальчиков было больше в группе детей с ожирением, а девочек – в группе детей с заболеваниями почек без ожирения, табл.16-18.

Таблица 16.

Распределение детей с ожирением по полу и степени ожирения

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

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

Таблица 17.

Возраст детей с ожирением

Показатель	Все дети с ожирением	Мальчики	Девочки	Ожирение 1ст	Ожирение 2 ст	Ожирение 3ст
n	50 (100%)	32 (64,0%)	18 (36,0%)	16 (32,0%)	21 (42,0%)	13 (26,0%)
медиана возраста	11,50	13,00	11,00	13,00	12,00	11,00
25 перцентиль	10,00	10,00	9,75	10,00	10,50	9,00
75 перцентиль	14,00	15,00	13,00	15,00	15,50	14,00
среднее знач.	12,13	12,66	11,43	12,56	12,52	11,35
СКО	2,95	2,94	3,14	2,86	2,79	3,39

Распределение детей с заболеваниями почек без ожирения
по полу и возрасту

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

Как представлено в табл.17 и 18, медиана возраста детей в двух группах была идентичной и составила 11,0 лет.

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

Таблица 19.

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

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

Примечания: значения приведены в виде медианы – Me и интерквартильного размаха – 25-75

*Достоверные различия группы 2 с 3 p<0,007 W, 0,001K-C.

**Достоверные различия группы 2 с 3 p<0,02W, 0,05K-C.

Как видно из табл. 19, установлены достоверные различия KIM-1 мочи у детей с ожирением и без него. В группе детей с ожирением данный мочевой маркер имел большие значения по сравнению с группой больных без ожирения. Такие маркеры, как NGAL, IL-18 значимо не различались в исследуемых группах. β 2-m мочи был достоверно выше у детей с заболеваниями почек по сравнению с детьми без патологии почек, но с ожирением.

Мы также представили результаты исследуемых маркеров по отношению к креатинину мочи, то есть «нормированные» данные (табл. 20). Результаты оказались теми же. Достоверные различия выявлены в отношении KIM-1/Cru pg/mg. Это подтверждает, что именно данный маркер повреждения почек связан с ожирением у детей.

Таблица 20.

Маркеры повреждения почек :NGAL/Cru, KIM-1/Cru, IL-18/Cru, β 2-m/Cru у детей.

Показатели группы	NGAL/Cru/mg	KIM-1/Crupg/mg	IL-18/Cru pg/mg	β 2-m/Cru mkg/mg
1. Здоровые (n=5)	7,79 [2,74; 13,69]	677,39 [234,24; 3693,83]	0,08 [0,05; 0,42]	9,46 [6,82;15,14]

2. Ожирение (n=51)	1,27 [0,47; 9,57]	1327,78* [822,16; 2433,3]	0,06 [0,04; 0,12]	4,03 [1,41; 9,56]
3. Заболевания почек (n=52)	1,6 [0,66; 11,68]	131,27 [628,28; 1727,69]	0,08 [0,04; 0,14]	5,16 [2,55; 18,8]

Примечания: значения приведены в виде медианы – Ме и интерквартильного размаха – 25-75

*Достоверные различия группы 2 с 3 $p < 0,006$ M-U.

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

ВЫВОДЫ

1. Среди детского населения Липецкой области обнаружена следующая распространенность ожирения и избыточной массы тела: дошкольники – 9,0% и 21,1%, соответственно; младшие школьники – 10,2% и 27,8%, подростки – 12,0% и 35,1%, соответственно, что значимо больше приводимых в официальной статистике данных. Это свидетельствует о гиподиагностике ожирения у детей.
2. Выявлены различия по ряду лабораторных параметров у детей с ожирением по сравнению с детьми контрольной группы: при ожирении были значимо выше показатели холестерина, триглицеридов, ЛПНП, индекса атерогенности, глюкозы крови натощак и в глюкозотолерантном тесте, а также показатели мочевины. В группе детей с ожирением значимо чаще присутствовали соли в моче и отмечалась патология по данным УЗИ ГПДЗ.
3. При динамическом измерении АД у детей с ожирением отмечена статистическая значимость различий в измерениях как САД, так и ДАД утром, днем и вечером. Парные сравнения выявили статистически значимые различия между утренними и вечерними измерениями САД ($p=0,00003$ по Ньюмену-Кейлсу), а также между дневными и вечерними его значениями ($p=0,004$). Также были различия между утренними и вечерними измерениями ДАД; то есть у детей с ожирением как САД, так и ДАД достоверно возрастали к вечеру. Также было доказано, что значения всех измерений как САД, так и ДАД – утренних, дневных и вечерних - повышаются от первого к седьмому дню, то есть к концу недели.
4. Наибольшее количество значимых коэффициентов корреляции выявлено между весом ребенка и значениями САД и ДАД в течение дня. Утренние и вечерние значения САД и ДАД коррелировали также с ростом детей, а значения ИМТ – с утренними измерениями САД и ДАД, и в меньшей степени – с вечерним измерением САД.
5. Выявлены статистически достоверные различия показателей как САД, так и ДАД у детей с ожирением по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы детей. Различия касались практически всех точек измерения («Утро», «День», «Вечер») во все дни недели: у детей с ожирением показатели как САД, так и ДАД были достоверно выше.
6. Занятия спортом оказывали благоприятное влияние на Z-оценки ИМТ детей с ожирением, которые достоверно снижались. Соблюдение диеты при занятиях спортом оказывало достоверное благоприятное влияние на Z-оценки ИМТ детей с ожирением: они также значимо снижались. Выявлено статистически значимое положительное влияние одновременно двух факторов: соблюдения диеты и занятий спортом на значения глюкозы в глюкозотолерантном тесте и на индекс атерогенности (они достоверно снижались).
7. У детей, не соблюдавших диету и не занимавшихся спортом, отклонения от нормы как САД, так и ДАД с возрастом увеличились, у детей же, соблюдавших диету и занимавшихся спортом, отклонения от нормы САД также достоверно увеличились, но в меньшей степени, а отклонения ДАД достоверно не изменились.
8. У детей с ожирением экзогенно-конституциональной этиологии маркер повреждения почек - КИМ-1 мочи был достоверно выше по сравнению с пациентами с заболеваниями почек без

ожирения. Такие мочевые маркеры, как NGAL и IL-18, не имели достоверных различий при исследовании мочи у пациентов с ожирением и заболеваниями почек или мочевых путей без ожирения, а β_2m мочи был достоверно выше у больных с заболеваниями почек и нормальной массой тела.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

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

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ:

Перспективой дальнейшей разработки темы диссертации является изучение эффективности разработанной программы профилактики ожирения у детей через 5 лет и более, то есть у подростков. Важной составляющей дальнейших исследований может быть анализ качества жизни детей и подростков, выполняющих рекомендации по профилактике ожирения, в сравнении с пациентами, игнорирующими эти рекомендации. Необходимо продолжать изучение новых мочевых маркеров повреждения почек у детей с ожирением различной этиологии для выработки алгоритма ранней диагностики и профилактики хронической болезни почек, связанной с ожирением.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Оценка длины и массы тела детей Воронежа с использованием стандартов ВОЗ / О. А. Жданова, Т. Л. Настаушева, Л. И. Стахурлова, Е. Е. Горчева // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 491–497.
2. Молекула-1 повреждения почек (КИМ-1) при рецидивирующем пиелонефрите у детей на фоне ожирения / Н. С. Настаушева, Л. И. Стахурлова, Т. Л. Настаушева, Е. Н. Кулакова, И. В. Кондратьева, Е. Е. Горчева, Г. Г. Волосовец, И. В. Гребенникова // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 94–100.
3. Маркер почечного повреждения КИМ-1 в моче у детей с хронической болезнью почек на фоне ожирения / Л. И. Стахурлова, Н. С. Настаушева, Е. Е. Горчева, Г. Г. Волосовец // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2018. – № 72. – С. 12–16.
4. Течение пиелонефрита у детей с ожирением / Г. Г. Волосовец, Е. В. Стеньшинская, Л. И. Стахурлова, Н. С. Настаушева, О. В. Гурович, Е. Е. Горчева, А. Ю. Вербенко // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2018. – № 72. – С. 9–11.
5. Negative influence of obesity on non-glomerular chronic kidney disease in children / Т. Л. Настаушева, Е. Н. Кулакова, Г. Г. Волосовец, Т. Г. Звягина, Е. Е. Боева, О. В. Гурович, И. И. Логвинова // Research journal of pharmaceutical, biological and chemical sciences. – 2018. – Т. 9, № 6. – С. 1518–1521.
6. Влияние терапии преднизолоном на физическое развитие детей с нефротическим синдромом / Т. Л. Настаушева, Е. Е. Боева, Т. Г. Звягина, Е. Н. Кулакова, Н. С. Настаушева, Г. Г. Волосовец // Нефрология. – 2019. – Т. 23, № 5. – С. 88–95.
7. Клинико-лабораторные особенности и артериальное давление у детей дошкольного и младшего школьного возраста с ожирением / Т. Л. Настаушева, Е. Е. Боева, Г. Г. Волосовец, О. В. Минакова // Педиатр. – 2020. – Т. 11, № 1. – С. 19–26.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ФР – физическое развитие

ИМТ – индекс массы тела

АД – артериальное давление

САД – систолическое артериальное давление

ДАД – диастолическое артериальное давление

ГПДЗ – гепатопанкреатодуоденальная зона

ГТТ – глюкозотолерантный тест

ЛП – липопротеиды

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ИА – индекс атерогенности

АГ – артериальная гипертензия

УЗИ – ультразвуковое исследование

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

β 2m – бета 2 микроглобулин

IL-18 – интерлейкин -18

KIM -1 – молекула повреждения почки -1

NGAL – нейтрофильный желатиназа ассоциированный липокалин 2

СКФ – скорость клубочковой фильтрации