

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО  
РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Бердышева Оксана Ивановна

КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И  
ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ ПРЕ- И  
ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА

14.01.08 - Педиатрия

Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

ВАХЛОВА И.В.

Екатеринбург – 2012

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЕ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОЖИРЕНИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	10
1.1. Эпидемиология ожирения в детском возрасте	10
1.2. Предикторы развития ожирения у детей	11
1.3. Современные критерии диагностики ожирения у детей	14
1.4. Клинические аспекты ожирения у детей	17
1.5. Патогенетические механизмы развития ожирения у детей	18
1.6. Современные представления о метаболическом синдроме у детей	28
1.7. Коррекция метаболических нарушений у детей с ожирением	32
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	35
ГЛАВА III. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ	45
ГЛАВА IV. МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ	61
4.1. Характеристика углеводного обмена у детей с ожирением	61
4.2. Характеристика липидного обмена у детей с ожирением	73
4.3. Характеристика гормонального обмена у детей с ожирением	86
4.4. Метаболический синдром у детей с ожирением	88
4.5. Оценка взаимосвязи клинико-метаболических показателей у детей с ожирением	104
ГЛАВА V. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРРЕКЦИИ КЛИНИКО- МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	117
ВЫВОДЫ	129
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	131
УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ	132

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АО	абдоминальное ожирение
ГТГ	гипертриглицеридемия
ГСПП	гипоталамический синдром пубертатного периода
ДАД	диастолическое артериальное давление
ИА	индекс атерогенности
ИМТ	индекс массы тела
ИР	инсулинорезистентность
ИРИ	иммунореактивный инсулин
МС	метаболический синдром
МФС	морфофункциональный статус
НГН	нарушение гликемии натощак
НОМА-R	индекс инсулинорезистентности
НТГ	нарушение толерантности к глюкозе
НУО	нарушения углеводного обмена
ОАА	отягощённый акушерский анамнез
ОБ	окружность бёдер
ОГТТ	оральный глюкозотолерантный тест
ОТ	окружность талии
ОХС	общий холестерин
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
СЖК	свободные жирные кислоты
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	триглицериды
ФР	физическое развитие
ХС-ЛПВП	холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС-ЛПНП	холестерин липопротеидов низкой плотности
ХС-ЛПОНП	холестерин липопротеидов очень низкой плотности
ХФПН	хроническая фетоплацентарная недостаточность
ЧМТ	черепномозговая травма

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность**

Ожирение у детей приобретает характер всемирной эпидемии с непрерывным увеличением распространённости в течение трёх последних десятилетий (Ogden C.L., Carroll M.D., Tabak C., 2006; Savino A., Pelliccia P., 2010). По мнению экспертов международной рабочей группы по ожирению (IDF, 2007) распространённость детского ожирения к 2020 году достигнет в Европе более 35%, в США более 45%, Юго-восточной Азии – до 20% (Wang Y., Chen X., Klag M.J., 2006). Это вызывает определенную тревогу, так как метаболические и сердечно-сосудистые осложнения, связанные с ожирением, возникают именно в детском и подростковом возрасте, задолго до клинической манифестации (Decsi T., 2003; Li Y.P., 2005; J Jolliffe C.J., Jansen I., 2006; Kim H.M., 2006; Chiarelli F., Marcovecchio M.L., 2008; Ameniya S., 2008). По результатам эпидемиологического исследования, проведённого в России в 2005-2006 гг., частота встречаемости избыточной массы тела среди подростков 12-17 лет составила 11,6%, в том числе ожирение выявлено у 2,3% детей (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А., Савельева Л.В., Зайкова И.О., 2006). Каждый девятый ребёнок с ожирением потенциально входит в группу риска развития ССЗ и СД 2 типа (Петеркова В.А., Ремезов О.В., 2004; Дедов И.И., 2006).

На сегодняшний день продолжается обсуждение подходов к диагностике детского ожирения; ведётся поиск методов и маркёров прогнозирования ожирения и связанного с ним метаболического синдрома у детей (Kiess W., 2001; Boudailliez B., 2004; Baker S., 2005; Jang J.X., 2005; Мамедов М.Н., 2010). Оценка взаимосвязи нарушений углеводного и липидного обмена лежит в основе понимания механизмов развития гипергликемии, толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности тканей

при ожирении. Рядом исследователей ключевая роль в развитии дислипидемии, СД 2 типа, артериальной гипертензии и других болезней сердечно-сосудистой системы при ожирении отводится инсулинорезистентности (Waine С., 2002; Xu Н., Barnes T.G., Yang Q., et al., 2003; Lobstein T., 2004; Joseph J.W., Koshkin V., Saleh M.C. et al., 2004).

Определённая роль в развитии обменных нарушений при ожирении отводится свободным жирным кислотам (Вельков В.В., 2008). Во взрослой популяции у пациентов с ожирением установлена роль свободных жирных кислот как фактора риска развития нарушенной толерантности к глюкозе (Stein D.T. et.al., 2002), СД 2 типа, артериальной гипертензии (J.P.H Wilding, 2007), сердечно-сосудистых заболеваний (S.Pilz and W.März, 2007). Сведения об оценке уровня свободных жирных кислот в детской популяции практически отсутствуют. В то же время растущая распространенность ожирения и высокая частота нарушений углеводного и жирового обмена на этом фоне у детей и подростков обуславливают актуальность изучения метаболического синдрома именно в детской популяции (Одуд Е.А., 2003).

Особенностью лечения ожирения у детей является отсутствие лекарственных препаратов этиотропного и патогенетического действия, рекомендованных к применению в педиатрической практике (Зотова Ю.А., 2008). Фармакотерапия детского ожирения остаётся спорной и малоизученной областью в педиатрии (Аверьянов А.П., 2009).

Своевременная диагностика и совершенствование методов коррекции избыточной массы тела и ожирения у детей должны быть направлены на предотвращение прогрессирования осложнений в виде ССЗ и СД 2 типа.

Всё выше сказанное определило цель и задачи нашей работы.

**Цель исследования:** оценить характер клинических и метаболических нарушений у детей с ожирением пре- и пубертатного возраста и обосновать необходимость их коррекции.

**Задачи исследования:**

1. Установить клинические и анамнестические особенности у детей с

ожирением пре- и пубертатного возраста.

2. Исследовать показатели углеводного, липидного и гормонального обмена у детей с ожирением пре- и пубертатного возраста.
3. Оценить роль свободных жирных кислот в развитии клинико-метаболических нарушений у детей с ожирением.
4. Определить роль ожирения в формировании метаболического синдрома у детей.
5. Оценить эффективность медикаментозной и немедикаментозной коррекции выявленных клинических и метаболических нарушений у детей с ожирением.

### **Научная новизна**

Определены значения стимулированного иммунореактивного инсулина для здоровых детей в возрасте от 7 до 17 лет ( $M \pm 2SD = 33,3 \pm 58,6$  мМЕ/л). Доказано, что уровень стимулированного ИРИ свыше 91,9 мМЕ/л является предиктором МС у детей с ожирением (OR=3,9; 95% ДИ [1,4÷10,9]).

Дана оценка значимости уровня свободных жирных кислот в крови у детей с ожирением пре- и пубертатного возраста. Показано, что уровень СЖК превышает предельно допустимые значения уже у детей с избыточной массой тела. Установлена степень риска развития ожирения при повышении содержания СЖК в сыворотке крови (OR=27,3; 95% ДИ [8,3÷95,7]), что позволяет расценивать высокую концентрацию СЖК как маркер прогрессирования ожирения у детей и подростков. Показана прямая связь между уровнем СЖК в сыворотке крови и клинико-метаболическими нарушениями: абдоминальным ожирением ( $r=0,76$ ;  $p=0,000$ ), артериальной гипертензией ( $r=1,0$ ;  $p<0,0006$ ), SDS роста более 2,0 ( $r=0,66$ ;  $p<0,01$ ), базальным ( $r=0,53$ ;  $p<0,02$ ) и стимулированным ( $r=0,98$ ;  $p<0,02$ ) уровнями ИРИ. Показан высокий риск развития ИР при избытке СЖК в сыворотке крови у детей с ожирением (OR=6,25; 95% ДИ [1,67÷27,49]).

У детей с ожирением в пубертатном возрасте установлен высокий риск развития ИР (OR=2,5; 95% ДИ [1,1÷5,9]), определяющей инициацию

процессов атерогенеза (OR=5,8; 95%ДИ [1,1÷40,7]).

Установлена диагностическая значимость клинических и лабораторных критериев метаболического синдрома таких как высокорослость (SDS роста более 2,0), acantosis nigricans, базальная и стимулированная гиперинсулинемия, инсулинорезистентность у детей с ожирением.

Доказана эффективность метформина в снижении и нормализации уровня СЖК у детей с ожирением (OR=28; 95% ДИ [2,4÷759,9]); доказана эффективность этапной диетотерапии и мотивационной настроенности семьи на снижение избыточного веса в уменьшении концентрации СЖК в сыворотке крови (OR=16; 95%ДИ [1,4÷416,9]).

### **Практическая значимость**

Уточнены факторы риска развития ожирения у детей. Подчёркнута роль наследственности по ожирению, сердечно-сосудистым заболеваниям у матери, отягощённого перинатального периода, нерационального вскармливания и ускоренных темпов роста на первом году жизни у детей, сформировавших впоследствии ожирение. Показано, что увеличение степени ожирения сопровождается нарастанием отклонений в углеводном и липидном обмене. Установлено, что дети с избыточной массой тела уже имеют нарушение толерантности к глюкозе (33,3%) и инсулинорезистентность (16,7%). Показано, что в препубертатном возрасте дети с избыточной массой тела и ожирением в 100% случаев имеют патологические значения СЖК, которые, в свою очередь, тесно связаны с ИР. Выявлены более глубокие отклонения в углеводном и липидном спектре у детей с ожирением в пубертатном возрасте в сравнении с препубертатным. Таким образом, обоснована целесообразность проведения ОГТТ с определением базального уровня ИРИ и СЖК у детей с избыточной массой тела и ожирением в условиях ЛПУ первичного звена.

Выявлено, что одна пятая часть детей с избыточной массой тела и ожирением (21,4%) имеет МС, для диагностики которого установлена значимость таких показателей как высокорослость (SDS роста более 2,0),

acantosis nigricans, базальная и стимулированная гиперинсулинемия, инсулинорезистентность.

Установлены значения стимулированного ИРИ (свыше 91,9 мМЕ/л) у здоровых детей 7-17 лет, что позволяет внедрить разработанные нормативные значения стимулированного ИРИ у детей с ожирением для своевременного выявления групп риска по формированию МС.

Показана эффективность этапной диетотерапии с расширением физической нагрузки и мотивационной настроенностью пациента и его семьи, проводимых в течение 6 месяцев у детей с ожирением, в виде улучшения показателей углеводного и липидного обмена. Обоснована целесообразность использования бигуанидов в нормализации уровня СЖК у детей с ожирением.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Факторами риска ожирения у детей являются наследственная отягощённость по ожирению, наличие ССЗ у матери, осложнённый акушерский анамнез, хроническая внутриутробная гипоксия плода, нерациональное вскармливание и высокие темпы роста у детей первого года жизни.
2. У детей с ожирением нарушения углеводного и липидного обмена имеют тесную взаимосвязь, определяющую высокий риск развития ИР, инициации процессов атерогенеза с формированием МС. Высокая концентрация СЖК в сыворотке крови является маркёром прогрессирования ожирения и предиктором МС в условиях инсулинорезистентности. Дети пубертатного возраста с ожирением имеют более выраженные нарушения в углеводном и липидном обмене в сравнении с детьми препубертатного возраста.
3. Методы коррекции метаболических нарушений у детей с ожирением с включением препаратов группы бигуанидов сопоставимы по эффективности с этапной диетотерапией на фоне расширенной физической активности и обязательной положительной мотивации пациента и его семьи на снижение избыточного веса, в улучшении показателей углеводного и липидного обмена.



### **Внедрение результатов работы**

Результаты исследования внедрены в работу ГБУЗ СО ОДКБ №1 и включены в учебный курс для студентов, интернов и клинических ординаторов кафедры детских болезней педиатрического факультета, ФУВ ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России. Разработанное и изданное (Екатеринбург, УГМА, 2010 г.) руководство для родителей «Ожирение у детей и подростков: образ жизни и питания» используется в работе специализированного эндокринологического приёма в консультативной поликлинике ОДКБ №1.

### **Апробация работы**

По теме диссертации опубликовано 12 работ, из них 3 статьи - в журналах, рецензируемых ВАК. Основные положения диссертации опубликованы в материалах V Всероссийского конгресса «Современные технологии в эндокринологии» (Москва, 2009); доложены и обсуждены на 65-й научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием (Екатеринбург, 2010); научно-практической конференции «Здоровая семья – основа благополучия общества» (Екатеринбург, 2010); I Областном форуме «Дочки - Матери» (Екатеринбург, 2011), II Конгрессе акушеров-гинекологов Урала с международным участием «Служба охраны здоровья матери и ребенка на пути к модернизации здравоохранения» (Екатеринбург, 2011), на конкурсе молодых учёных на XVI Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2012), Втором конгрессе педиатров Урала с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Екатеринбург, 2012).

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 155 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 68 таблицами, 14 рисунками. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 89 отечественных и 189 зарубежных источников.

## ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОЖИРЕНИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1. Эпидемиология ожирения в детском возрасте

Согласно современному определению, ожирение – это хроническое, многофакторное заболевание, проявляющееся избыточным развитием жировой ткани, которое при прогрессирующем течении осложняется нарушением функций различных органов и систем [261].

Согласно докладу Комитета по ожирению ВОЗ, “...избыточная масса тела и ожирение в настоящее время столь распространены, что влияют на здоровье населения больше, чем традиционные проблемы здравоохранения, в частности голод и инфекционные заболевания” [219]. Распространённость ожирения у детей разного возраста колеблется в широких пределах. По данным специалистов–эпидемиологов за 2002 год, в разных регионах России избыточный вес и ожирение имели от 6 до 10% детского населения [77]. По результатам эпидемиологического исследования, проведённого в 2005-2006 гг. в России по подросткам 12-17 лет, частота встречаемости избыточной массы тела составила 11,8%, в том числе ожирение выявлено у 2,3% детей [26]. Неблагоприятная обстановка наблюдалась и среди обследуемых детей г. Екатеринбурга (2005-2006 гг.), где избыточный вес выявлен у 10,3% подростков, ожирение в том числе у 1,7%. Оказалось, что в Российской Федерации более 2,7 млн. подростков имеют избыточный вес, из них около 0,5 млн. – ожирение, то есть каждый девятый ребёнок потенциально входит в группу риска развития ССЗ и СД 2 [26, 65, 188, 261].

Установлено, что в младших возрастных группах детей ожирение встречается с одинаковой частотой - как у мальчиков, так у девочек. Среди школьников и подростков становится отчётливым преобладание ожирения у девочек (соотношение достигает 2:1) [19, 42, 59]. Показано, что в РФ

городские дети чаще имеют ожирение, чем дети сельской местности (8,5% и 5,5%) [72]. Аналогичными темпами увеличивается количество детей и подростков с ожирением в Европе [114, 142, 190, 265]. В развитых странах мира до 15% детей и подростков страдают ожирением и ещё 25% имеют избыточную массу тела [12]. По данным международной рабочей группы по ожирению ВОЗ только в США проблемы с весом имеют более 13% детского населения, в Северной Африке - 7% [138, 157, 247]. В Египте, Чили, Перу и Мексике от ожирения страдают более 25% детей [204]. Знание возрастной эпидемиологии ожирения в определённой степени даёт возможность понимания его этиологии, клинических особенностей и определения прогноза [1, 85].

## **1.2. Предикторы развития ожирения у детей**

### *Роль генетических факторов*

Установлено, то риск развития ожирения у ребёнка достигает 80% , если ожирение имеется у обоих родителей; около 50% - если ожирением страдает только мать, около 38% - только отец и 7,6% - при отсутствии данной патологии у родителей [36, 42, 45, 80, 117, 192, 240, 272]. У близнецов масса тела наследуется с вероятностью 40-70%, при этом конкордантность признака у монозигот составляет 0,7-0,9, а у дизигот – 0,35-0,45 [242].

### *Роль перинатальных факторов*

В настоящее время появляются доказательства, что предрасположенность к ожирению формируется уже на внутриутробном этапе [209, 274]. В дальнейшем ожирение определяется массой тела при рождении, питанием матери во время беременности и кормления грудью, особенностями углеводного обмена матери, курением родителей, пищевыми привычками, воспитанием, психологическим состоянием, двигательной активностью, домашним и школьным окружением [66, 116, 182, 187, 233, 235, 241, 250, 270, 273].

Особый интерес представляет взаимосвязь массы тела при рождении и последующего ожирения – «метаболический импринтинг» или фетальное

программирование [66, 220]. Многочисленными исследованиями показана связь между низкой массой тела при рождении и развитием ожирения, АГ, НУО, низким уровнем антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), развитием МС и СД [89, 95, 122, 147, 149, 169, 221]. Установлена связь у детей с уже имеющимся ожирением и высокой частотой встречаемости у них родовой травмы, асфиксии в родах, гестозов у их матерей и другой патологии родов и беременности [35].

Целым рядом исследователей показано, что повышенная прибавка массы тела у недоношенных детей на первом году жизни имела связь с более высокими уровнями проинсулина в плазме крови в пубертатном возрасте, являясь косвенным показателем развития инсулинорезистентности (ИР) и СД 2 [60, 61, 116, 159, 220, 229, 266]. Данные факты находятся в некотором противоречии с концепцией традиционной связи ожирения с крупной массой тела при рождении. Имеются доказательства, что повышенный риск ожирения в подростковом возрасте имеют дети, родившиеся с большой массой тела [25]. На сегодняшний день остаётся открытым вопрос: является ли низкая масса при рождении предиктором МС, СД 2 и ССЗ в будущем [51].

#### *Роль возрастнo-половые факторов*

W. Dietz различает три критических периода, которые связаны с развитием ожирения у детей: период раннего возраста, период 5-7 лет и подростковый возраст [138]. Подростковый возраст является переходным между детством и зрелостью и критическим в плане формирования избыточного веса и ожирения, а также оставшихся на всю жизнь стереотипов поведения [165, 189].

Другие исследователи считают, что критические периоды набора массы тела у девочек - 9, 10 и 12 лет, у мальчиков – 7, 13 лет, что соответствует возрасту инициации полового развития [27, 65]. Работами показано, что девочки с избыточной массой тела имеют риск ожирения в молодом возрасте в 11-30 раз выше, чем сверстницы с нормальной массой тела [249].

Считается, что раннее менархе является предиктором избыточного веса

и ожирения во взрослой жизни [128, 183, 213, 254, 255]. Тем не менее, исследователями не было выявлено связи между ИМТ в младенчестве (при рождении и на первом году жизни) и возрастом менархе. Отсутствие такой связи предполагает, что на время наступления менархе могут воздействовать факторы, проявляющиеся в более поздних стадиях детства [73].

#### *Роль психо-социальных факторов*

Психо-социальные факторы играют очень важную роль в развитии ожирения даже у детей раннего возраста. К ним относится низкий образовательный уровень родителей и социальный статус семьи, неполная семья с единственным ребёнком. Отлучение ребёнка от матери, жёсткое обращение с детьми в семье, потеря одного из родителей – все эти обстоятельства наносят психическую травму ребёнку и могут спровоцировать у него развитие ожирения [19, 52, 119]. Считается, что ожирение обратно пропорционально связано с социально-экономическим статусом в развитых странах. Дети из низких социальных классов чаще имеют избыточный вес и ожирение, чем дети из высоких социальных слоёв [162, 215, 237].

#### *Роль экзогенных факторов*

По мнению большинства авторов, роль алиментарного фактора признана ведущей [93, 106, 200]. И в этом смысле, большое значение придаётся фактору грудного вскармливания и его продолжительности [23, 97, 157, 251]. Также, повышают риск развития ожирения в детском возрасте употребление высококалорийных и насыщенных жиром продуктов; привычка к перееданию у детей с ожирением при дефиците родительского внимания [70, 125, 239]. Другая крайность - гиперопека со стороны родителей, их стремление жёстко контролировать питание ребёнка – приводит к тому, что дети при малейшей возможности выбирают вкусные «запрещённые» продукты [111, 211].

Установлено, что за последние 15 лет значительно снизился уровень физической активности у детей и подростков [97. 247]. Малоподвижный

образ жизни, на фоне переедания, способствует развитию и распространению избыточного веса среди детей и подростков [10, 22, 57, 58, 64, 127, 207, 230]. Существует прямая зависимость между временем, проведённым при просмотре телепередач, и величиной избыточной массы тела, особенно у подростков [135, 163].

Установлена связь между частыми и длительно протекающими инфекционными заболеваниями и появлением ожирения у угрожаемых по ожирению у детей [35]. Однако, нельзя не согласиться с Л. Сейленс (2006), утверждающим, что в подавляющем большинстве случаев причина ожирения остаётся неизвестной [35].

### **1.3. Современные критерии диагностики ожирения у детей**

Несмотря на многочисленные работы и информированность врачей на сегодняшний день недостаточно активно выявляется детское ожирение [104, 118, 174]. До настоящего времени активно продолжают обсуждаться подходы к диагностике ожирения у детей [1]. В 1999 году рабочая группа Международного Совета по проблеме Ожирения (IOTF) пришла к соглашению, по которому индекс массы тела (ИМТ) ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) является надёжным показателем, позволяющим оценивать избыток жировой массы у детей и подростков [101, 105, 139, 164]. Однако, необходимо учитывать, что у детей с возрастом показатели ИМТ существенно изменяются: от высокого в первый год жизни, сниженного в период раннего детства и постепенно увеличивающегося в период полового развития, что в целом отражает динамику количества жировой ткани [96, 124, 126, 145, 232, 246].

В разных странах разработаны национальные карты ИМТ для детей и подростков от 2 до 20 лет, согласно которым ожирение диагностируется свыше 95 перцентиля, а избыточная масса тела – в пределах 85-95 перцентиля [21, 121, 124, 126, 139, 214, 216, 224, 269]. Чтобы получить абсолютные и широко применимые международные критерии, Cole T.J. и соавторы (2000 г.) разработали специфичные по возрасту и полу критические показатели на основании данных по исследованию ИМТ у детей

в шести странах на разных континентах (Бразилия, Великобритания, Гонконг, Нидерланды, Сингапур и США) [21, 35, 115, 148]. По мнению ряда исследователей, применение таблиц Cole T.J. является обоснованным и в российской популяции. Однако, данный вопрос требует всестороннего обсуждения и изучения на сегодняшний день [21, 115, 148]. В то же время, международная группа по проблеме ожирения (IOTF), считает, что таблицы Коул не применимы для наблюдения за отдельными пациентами [1, 107]. Консенсусом по детскому ожирению всё таки рекомендовано использование национальных карт по ИМТ [21, 173].

В России в настоящее время нет единых общепринятых стандартов оценки ИМТ у детей и подростков. Для диагностики ожирения используют классификацию Ю.А. Князева (1982 г.), согласно которым ожирение диагностируется при избытке массы тела более чем 15% от долженствующей [19, 35, 42, 180]. Существует точка зрения, что данный показатель, не может считаться достаточно надёжным, так как при отмечаемой большой вариабельности ростовых значений у детей оценка «долженствующей» массы тела по отношению к возрасту и росту очень приближительна [1].

Диагностика ожирения (по проценту избытка массы тела, по ИМТ) зависит не только от степени ожирения, но и от особенностей отложения жировой ткани в организме [91]. В своих работах P Bjorntorp (1990), J. Vague (1956, 1996) выделили 2 типа жиротложения при ожирении: андронидный (абдоминальный) и гиноидный (глютеофemorальный) [56, 81, 105].

Формирование разных типов жиротложения связано с генетически детерминированным различным распределением рецепторов на адипоцитах разной локализации [5, 13, 24, 31, 48, 54].

Абдоминальное ожирение (АО) является самостоятельным фактором риска атерогенной дислипидемии, нарушений углеводного обмена, АГ, независимым от степени ожирения в целом [1, 11, 20, 45, 48, 50, 54, 56, 73, 84, 96, 193, 262]. Дополнительным способом диагностики типа жиротложения у детей является коэффициент отношения окружности талии

(ОТ) к окружности бёдер (ОБ) (ОТ/ОБ) [20, 53, 56, 64, 68]. Значения ОТ/ОБ более 0,85 у девочек и более 0,9 у мальчиков расцениваются как независимый фактор риска развития ССЗ и МС [1, 11, 56, 67, 84, 105].

В доступной литературе практически нет диагностических критериев индекса ОТ/ОБ у детей препубертатного возраста. Имеется точка зрения, что у детей от 0 до 5 лет, независимо от пола ребёнка, жир распределяется диффузно равномерно. У детей старше 5-летнего возраста начинает проявляться биморфизм ожирения и влияние факторов, связанных с полом [56]. Возможно, уже в возрасте 5 лет и старше при ожирении индекс ОТ/ОБ имеет прогностическое значение. Остаётся открытым вопрос о том, насколько данный показатель (ОТ/ОБ) может служить объективным при формировании АО и отражать выраженность гормонально-метаболического дисбаланса у детей и подростков [11].

В качестве критерия АО у детей была предложена величина  $ОТ \geq 90$  перцентиля с учётом возраста и пола [173]. По мнению Freedman D.S. и соавторов (2004 г.) у детей значение величины ОТ как маркера АО не определено, а соотношение ОТ/ОБ считается неинформативным [1, 15]. Это связано как с изменяющимися пропорциями тела по мере роста ребёнка, так и с малочисленностью работ по данной теме [1, 15]. Но, тем не менее, определение ОТ включено в педиатрическую практику как наиболее простой способ выявления детей с повышенным риском метаболических осложнений. Считается, что должны быть разработаны собственные нормативы в каждой стране [1, 264, 194]. До настоящего времени в России такие нормативы не разработаны.

На сегодняшний день остаётся актуальность проблемы в области диагностики ожирения: требуется поиск и анализ более точных методов определения ожирения; разработка этнических, возрастных и половых нормальных вариаций окружности талии, в идеале основанных на нормальных значениях; поиск маркеров для прогнозирования развития ожирения [51].



#### 1.4. Клинические аспекты ожирения у детей

Существует множество различных классификаций ожирения, однако, в педиатрической практике не теряет своей актуальности классификация ожирения, разработанная Ю.А. Князевым (1982 г.) [1, 35, 42]. Самой распространённой формой ожирения является конституционально-экзогенное ожирение (К-ЭО): её удельный вес составляет около 75 - 97% у детей, у взрослых – 51% [2, 19, 35, 36, 42, 52, 56, 140]. Диагностические критерии простого КЭ-О общеизвестны; что касается его осложнённой формы, по мнению И. В. Терещенко (1991) это вторично формирующийся гипоталамический синдром (ГС) [2, 56]. Данная точка зрения согласуется с мнением И. В. Каюшевой, согласно классификации которой, ГС может быть первичным (вследствие перенесенных нейроинфекций, черепно-мозговых травм, микроаномалий диэнцефальной области, хронического тонзиллита, рецидивирующих ангин, нейроинтоксикаций) и вторичным (в результате систематического переедания и КОЭ) [2, 39, 64].

Ряд авторов подчеркивают, что органические поражения гипоталамической области, поражения инфекционной, посттравматической и опухолевой природы встречаются редко - не более 5% всех случаев ГС [2, 56]. Bray G. A. (1992) также подтверждает, что гипоталамическое ожирение - явление редкое, но не отрицает важную роль гипоталамуса в клиническом течении и патогенезе ожирения [56]. Тем не менее, функциональные и органические нарушения в центральной нервной и эндокринной системах, в этиологии ожирения остаются общепризнанными [19, 42, 278].

Пубертатное ожирение или гипоталамический синдром пубертатного периода (ГСПП) рассматривается в качестве специальной формы ожирения [56, 64]. На сегодняшний день нет единого мнения о том, рассматривать ли ГСПП как вариант ожирения в подростковом периоде, не требующего лечения, или считать его самостоятельным заболеванием. Данная клиническая форма выделяется только в отечественной медицинской практике, и диагностируется у 3,7-4% подростков 11-17 лет [56, 74]. Её

принципиальное отличие от гипоталамического ожирения (диэнцефального) в том, что в основе ГСПП лежит обратная дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы на фоне возрастной нейроэндокринной перестройки организма и полового созревания [1, 64].

Ожирение у детей представляет собой группу риска по развитию ССЗ. Показано, что около 60% детей с ожирением в 10–летнем возрасте имеют один из факторов риска ССЗ: АГ, гиперлипидемию или гиперинсулинемию, 20% подростков – два и более факторов риска [228, 247]. Обсуждается вопрос о причинной роли детского ожирения в возникновении инфаркта миокарда, инсульта у взрослых [1].

Ожирение подросткового возраста является мощным предиктором ССЗ, колоректального рака, подагры, артрита и смертности, независимо от массы жировой ткани в момент установления диагноза [73, 199, 260]. Доказана связь детского ожирения с повышением АД у взрослых; у детей и подростков с ожирением АГ выявляется с частотой 24-43% и коррелирует со степенью ожирения [1, 11, 45, 73, 85, 121, 130, 167]. Данные аутопсийных исследований Berenson G.S. (1998) и Zieske A.W. (2002) показали, что у 50% детей в возрасте 2-15 лет имелись сформированные атеросклеротические «бляшки» в коронарных артериях, у 12% подростков 15-19 лет выявлялись высокие или начальные атеросклеротические поражения правой коронарной артерии [11, 15, 102, 247].

## **1.5. Патогенетические механизмы развития ожирения у детей**

### **1.5.1. Роль нарушений углеводного обмена в развитии ожирения**

В настоящее время активно изучаются нарушения углеводного обмена у детей с ожирением: нарушенная гликемия натощак (НГН) и нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), а также их сочетание (НТГ+НГН) [14, 16]. Исследования показывают, что НГН ассоциируется с нарушенной секрецией инсулина и нарушенным подавлением выброса глюкозы печенью; НТГ - с мышечной ИР и дефектами секреции инсулина, в результате чего происходит менее эффективное распределение глюкозы во время орального

глюкозотолерантного теста (ОГТТ) [171]. По мнению экспертов ВОЗ проведение ОГТТ является лучшим методом скрининга НТГ [244, 271]. Показано, что 11-25% детей с ожирением имеют НТГ [96, 234, 268].

Одним из показателей, характеризующих НУО, является инсулинорезистентность (ИР), при которой снижена чувствительность клеток - мишеней к инсулину, в результате чего нарушено поглощение глюкозы инсулинзависимыми тканями [8, 66, 68]. Распространенность ИР у взрослых с избыточной массой тела достигает 20-25% [15]. Частота встречаемости ИР у детей на сегодняшний день изучена недостаточно [1, 15, 66]. В настоящее время не определены единые диагностические критерии ИР в детском возрасте [66]. Остаются открытые вопросы, связанные с определением ИР у детей: как к ней относиться и как ее оценивать у детей пре и пубертатного возраста [15].

«Золотым стандартом» диагностики ИР являются эугликемический гипергликемический клэмп - метод, а также внутривенный глюкозотолерантный тест с частыми заборами крови [68, 96, 110, 144], применение которого у детей ограничено в связи с трудоёмкостью процедуры [1, 68, 144]. В связи с этим, чаще используются простые непрямые методы диагностики ИР: ОГТТ [15, 177]. Наиболее практичным способом оценки ИР является определение инсулина и глюкозы в плазме крови натощак, после ночного сна [11]. Эти два показателя лежат в основе математической модели гомеостаза глюкозы (Homeostasis Model Assessment, HOMA-R), и учитываются в виде индекса ИР - HOMA-R, повышение которого служит косвенным признаком ИР [166].

По мнению большинства исследователей, самым первым, объективным маркёром ИР при сохранной функциональной активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы является гиперинсулинемия [11]. Известно, что ожирение сопровождается повышением концентрации иммунореактивного инсулина (ИРИ). Считается, что исследование тощакового ИРИ позволяет произвести только косвенную оценку ИР (A. Moran, D.R. Jacobs, J.

Steinberger et al., 1999). Некоторые исследователи полагают, что для выявления ИР более важна оценка стимулированной секреции инсулина [11, 108, 222]. Именно на 180 минуте можно выявить торможение утилизации глюкозы и недостаточность секреции инсулина, при этом базальные показатели ИРИ и глюкозы долгое время могут оставаться низкими, скрывая высокий уровень ИРИ, выявляемый при стимуляции [11, 68].

В разных странах предлагаются различные нормативы ИРИ натощак. По рекомендациям Американской кардиологической ассоциации (АНА, 2002 г.) у детей нормальный уровень инсулина натощак не должен превышать 15 мкЕд/мл, при 15-20 мкЕд/мл гиперинсулинемия расценивается как пограничная, при 20 мкЕд/мл и более – как высокая [238]. По данным отечественных исследований у детей 6-16 лет с ожирением уровни ИРИ натощак не превышают 13,4 – 15,2 мкЕд/мл [43, 257]. Имеются единичные сведения по стимулированному ИРИ у детей после нагрузки глюкозой - ИРИ более 150 мкЕд/мл [15, 170, 212, 248, 253].

Считается, что другой причиной высокого уровня ИРИ (тощакового и стимулированного) у взрослых больных с ожирением является повышение уровня проинсулина; именно гиперпроинсулинемия считается маркёром ИР [11]. Работы по изучению индексов ИР в детском возрасте малочисленны, а результаты их нередко противоречивы [48, 94]. Согласно данным литературы, показатели индекса НОМА-R колеблются от 2,27 до 3,6 усл. ед [1, 16, 44, 166].

Результаты последних исследований показывают, что особая роль в возникновении ИР принадлежит цитокинам, продуцируемым адипоцитами: фактор некроза опухолей -  $\alpha$ , интерлейкин - 6, лентин, свободные жирные кислоты (СЖК) [11, 18, 32, 39, 40, 53, 62, 90, 172, 176, 185, 193]. Установлено, что абдоминальная форма ожирения характеризуется более высоким индексом НОМА-R, чем глютеофемональная [16].

Показана ключевая роль ИР при ожирении в развитии СД 2, АГ, дислипидемии и атеросклероза [4, 90, 129, 158]. Кроме того,

гиперинсулинемия на фоне ИР способствует атеросклеротическому поражению сосудов [16, 102, 120, 136, 184]. Таким образом, ранняя диагностика и лечение ИР ещё на стадии развития обменных нарушений могут существенно снизить риск и предотвратить возникновение таких заболеваний как СД 2 типа, атеросклероз и АГ [45].

### **1.5.2. Роль нарушений липидного обмена в развитии ожирения**

#### *Онтогенетические особенности липидного обмена*

Липидный спектр крови имеет свои онтогенетические особенности. Концентрация общего холестерина (ОХС) в крови новорожденного ребенка составляет 1,91-2,12 ммоль/л, затем достаточно резко увеличивается в течение нескольких месяцев жизни, примерно удваиваясь к одному году [19]. В дальнейшем на протяжении первого десятилетия наблюдается постепенное увеличение уровня ОХС и его фракций (ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП). Их концентрация при этом не подвержена резким выраженным изменениям, и липидный обмен в данном возрасте, в целом, характеризуется стабильностью. Это связано с накоплением и депонированием в организме ребенка ХС, необходимого для синтеза половых гормонов, участвующих в процессах роста и дифференцировки тканей перед периодом полового созревания [46]. Возрастные изменения концентрации ХС-ЛПНП повторяют динамику уровня ОХС, так как именно ХС-ЛПНП осуществляют основной транспорт ХС в крови. Наряду со снижением абсолютных уровней атерогенных фракций крови липидный обмен в пубертатный период наиболее лабилен и подвержен воздействию эндогенных и экзогенных неблагоприятных факторов. При этом постепенное увеличение концентрации ОХС и ХС-ЛПНП крови становится более выраженным у мальчиков [46]. В 10-11 лет начинается формирование «взрослого» липидного спектра крови, что обуславливает интерес к изучению его показателей в данный период и их взаимосвязей с различными факторами риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца. Именно в периоде раннего и позднего пубертата, когда компенсаторные и адаптационные возможности организма

напряжены, наиболее высока эффективность профилактических мер по предупреждению нарушений липидного обмена.

#### *Липиды и липопротеиды у детей с ожирением*

Известно, что главными компонентами нарушенного липидного обмена при ожирении является гиперлипидемия за счёт высокого уровня триглицеридов (ТГ), ОХС, СЖК [1, 13, 20, 32, 40, 45, 66, 103]. Вместе с этим отмечается диспропорция в липопротеидном составе сыворотке крови: увеличение атерогенной фракции – ХС-ЛПНП и снижение антиатерогенной фракции – ХС-ЛПВП [15, 66, 85, 102]. Наряду с этим, компенсаторная гиперинсулинемия, имеющая место при ожирении, способствует образованию ЛП очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) из ТГ и СЖК, что в свою очередь увеличивает риск развития ССЗ в 20 раз [1, 13, 18, 158].

Рядом исследователей отмечено, что избыточная масса тела у детей связана с повышенными уровнями ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП [100, 205, 227]. Доказано, что повышение уровня ХС у подростков может предшествовать накоплению жира, и, соответственно, вторично приводить к развитию ожирения [15, 131].

Два крупных независимых исследования – The Muscatine Study (2001) и Young Finns Study (2003) показали, что уровни ЛПНП и ИМТ у детей связаны с риском ССЗ у взрослых [15, 120]. Предполагается, что нарушения липидного обмена у детей и подростков как компонент МС, играют негативную роль в заболеваемости ИБС во взрослом возрасте [168, 203].

#### *Современные представления о роли свободных жирных кислот в патогенезе ожирения у детей*

В современной и отечественной литературе интенсивно обсуждается вопрос о взаимосвязи углеводного и липидного обмена при ожирении. Это касается механизмов развития гипергликемии, ИР тканей, толерантности к глюкозе, и главная роль в развитии вышеперечисленных патологических изменений отводится свободным жирным кислотам [18].

Свободные жирные кислоты образуются в результате гидролиза

триглицеридов, содержащихся в жировой ткани. В плазме крови концентрация СЖК составляет от 0,3 - 0,9 ммоль/л (0,08-2,0 г/л). На процесс выделения СЖК оказывают колебания уровня гормонов: глюкагона, тироксина, соматотропина, катехоламинов, кортизола, инсулина, циркадные ритмы суток и времени года [18, 40]. После каждого дневного приема пищи уровень СЖК в плазме падает, так как в норме инсулин подавляет липолиз триглицеридов в адипоцитах, в результате которого и образуются СЖК. В ночное время уровень глюкозы снижается, концентрация СЖК в плазме возрастает. Активации липолиза способствует выделение тиреоидных гормонов, пик секреции которых приходится на период 18-22 часа, и соматотропного гормона, который выделяется в ночное время от 0 до 2 часов. К этим нормальным суточным колебаниям уровней СЖК "подстраиваются" почти все другие ткани, в частности, скелетные мышцы, которые "переключаются" с утилизации глюкозы днем на потребление СЖК ночью. Способность скелетных мышц и других тканей подстраивать свой метаболизм к доминирующему в данный момент субстрату принято называть хорошим "метаболическим здоровьем" или "метаболической гибкостью", что связано с нормальной чувствительностью к инсулину [152, 178, 179, 236]. Усиленное окисление жирных кислот создает в митохондриях клеток скелетных мышц и сердца высокую концентрацию Ацил-КоА. Имеющаяся высокая концентрация Ацил-КоА блокирует реакцию превращения пировиноградной кислоты в Ацетил-КоА. Потребление и окисление глюкозы прекращается за счет блокирования пируватдегидрогеназного ферментного комплекса в гликолитическом пути обмена (цикл Эмбдена-Мейергофа). При физиологическом голодании, которое сопровождается гипогликемией, этот процесс призван уменьшить потребление глюкозы периферическими тканями. С другой стороны, у людей с высоким уровнем СЖК в крови это является одной из причин возникновения устойчивости к инсулину, или ИР.

В настоящее время остается не выясненным вопрос, являются ли СЖК первичной причиной в развитии инсулинорезистентности? Ряд авторов

считают, что повышение в плазме содержания СЖК может быть следствием ИР и, наоборот, ИР может стать результатом повышенной циркуляции липидов [7]. На сегодняшний день механизм влияния СЖК на развитие ИР недостаточно изучен [63, 79].

Традиционно считается, что в нарушении липидного обмена в сторону липогенеза или липолиза первоосновой является изменение уровня глюкозы в крови. Главная регуляторная роль во взаимоотношениях углеводов и липидов в цикле Рендла отводилась только инсулину [26]. Суть цикла Рендла: конкуренция глюкозы и жирных кислот за их использование в качестве энергетических субстратов. Постулат цикла Рендла гласит: в нормальных физиологических условиях в крови не может быть высокой концентрации двух энергетических субстратов. В последнее время появились исследования, которые выявляют непосредственное влияние липидного обмена на состояние углеводного. Большинство исследователей склоняется к тому, что возрастание уровня СЖК действует аналогично гипергликемии, усиливая ИР вследствие снижения транспорта глюкозы и ее фосфорилирования в мышцах [38, 113]. Также имеются данные о роли адипокинов в развитии ИР. Однако анализ данных у пациентов с различной массой тела выявил, что при ожирении в развитии ИР может играть роль повышение жирных кислот и лептина, в то время как у пациентов без выраженного ожирения - повышение жирных кислот и снижение адипонектина. Таким образом, можно предположить, что лептин, адипонектин и СЖК могут влиять на развитие ИР, однако их вклад зависит от выраженности ожирения [82].

Существует мнение, что может иметь место и патология активного рецепторопосредованного транспорта жирных кислот с преобладанием пассивного поглощения клетками СЖК, что является одной из причин формирования ИР и гиперинсулинемии [83]. В образовании СЖК действуют два взаимнопротивоположных процесса: липолиз и липогенез. Липолиз протекает по двум путям:



1. При гипогликемии активно протекающий метаболический процесс липолиза в жировой ткани, особенно абдоминально висцеральной, обеспечивает поступление большого количества СЖК и цитокинов в кровотоки. В норме при избыточном поступлении СЖК в ткани происходит повышение активности ферментов их окисления [83]. Увеличение висцерального жира также обуславливает высокую скорость спонтанного липолиза, в результате которого из адипоцитов высвобождается большое количество СЖК.

2. На любом фоне глюкозы при выделении в кровь катехоламинов (норадреналина, адреналина) и кортизола, которые связываются с  $\beta$ -рецепторами жировой ткани, начинается активный липолиз.

При высоком уровне глюкозы адипоциты настроены на липогенез. Адипоциты захватывают хиломикроны (ХМ) в абсорбтивный период и ЛПОНП в постабсорбтивный период. Липопротеинлипаза гидролизует триглицериды, СЖК транспортируются в адипоцит, но часть их выделяется в кровотоки [40]. Можно предположить, что уже «сытый» в результате предшествующей длительной гиперлипидемии, выделяющий активно лептин, адипоцит снижает захват СЖК, и значительно большая их часть остается в крови. Во всех случаях избыточный поток СЖК попадает в общий кровоток и в печень. В дальнейшем всё будет зависеть от того, в каких именно тканях, не предназначенных для их депонирования, СЖК будут накапливаться. Если в скелетных мышцах - это приведёт к развитию ИР, если в печени – дислипидемии и гепатозу (рис.1) [18, 98].

Развитие инсулинорезистентности при избытке СЖК протекает разными путями. Во-первых, высокие уровни СЖК оказывают прямое токсическое действие на  $\beta$  – клетки поджелудочной железы, вызывая «липотоксический эффект» [15, 252]. Это приводит к дисфункции  $\beta$ -клеток, а в дальнейшем к подавлению секреции инсулина и развитию гипергликемии [153, 202]. Параллельно этому процессу повышенный поток СЖК устремляется в печень, повышая эндогенный синтез глюкозы. Это «защитный» процесс о

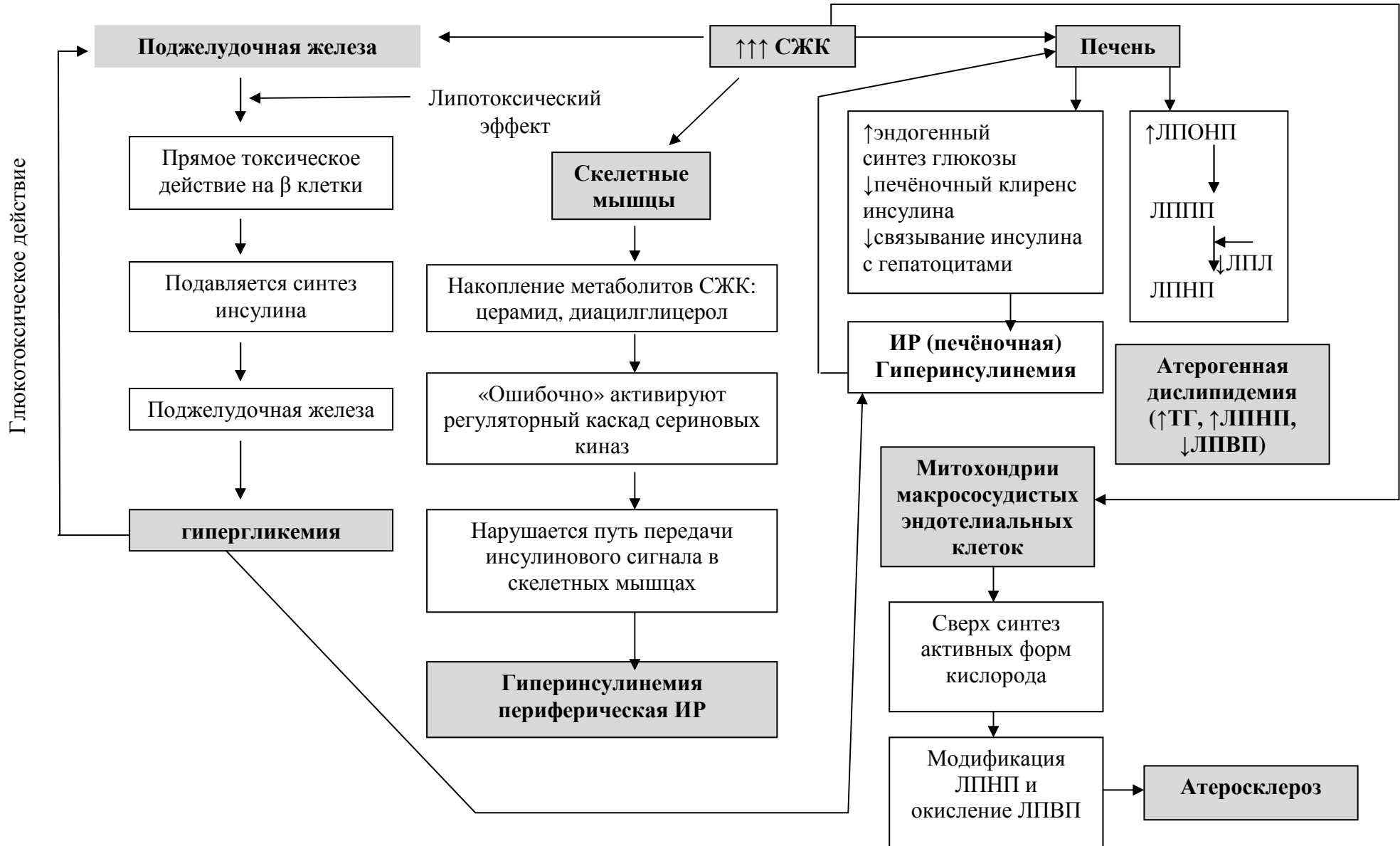


Рис.1. Роль свободных жирных кислот в нарушении углеводного и липидного обмена у детей с ожирением

накопления кетоновых тел. При этом часть инсулина поступает в общий кровоток, а часть на фоне дисфункции  $\beta$ -клеток оказывает «глюкотоксическое действие», ещё больше усиливая гипергликемию.

Во вторых, известно, что накопление СЖК в тканях (в частности, скелетные мышцы), не предназначенных для хранения и депонирования СЖК, приводит к возникновению побочных синтезов, так как эти ткани не справляются с окислением избытка СЖК. Происходит накопление метаболитов СЖК в виде интермедиатов, а именно, церамида, диацилглицерола и ТГ [18].

Установлено, что церамид – промежуточное вещество биосинтеза сфингомиелина, который образуется при взаимодействии сфингозина с ацил-КоА. При избытке СЖК повышенные уровни церамида «ошибочно» активируют регуляторный каскад сериновых киназ, и тем самым нарушают путь передачи инсулинового сигнала и, соответственно, транспорт глюкозы [279]. Следовательно, повышается уровень инсулина на периферии из-за низкой чувствительности периферических тканей, приводя к гиперинсулинемии. В то же время, согласно гипотезе Рэндла СЖК конкурируют с глюкозой в цикле «глюкоза - жирные кислоты», препятствуют потреблению глюкозы миоцитами, что сопровождается развитием гипергликемии и усилению периферической ИР [25, 81, 84, 191, 275]. Избыточное накопление СЖК в гепатоцитах и  $\beta$ -клетках поджелудочной железы приводит к «глюколипотоксичности» со всеми последствиями этих феноменов [18, 79].

В третьих, в условиях избытка СЖК нарушается обмен липидов и развивается дислипидемия. С одной стороны, большое количество СЖК, попадая в печень, способствует нарушению связывания инсулина гепатоцитами и его деградации и развитию ИР на уровне печени (печеночная ИР). Учитывая, что высокие уровни СЖК приводят к снижению печеночного клиренса инсулина, в связи с этим развивается системная гиперинсулинемия, которая ещё больше способствует развитию периферической ИР. Одновременно вследствие усиления глюконеогенеза в печени, снижения

гликогенеза и угнетения окисления глюкозы по пентозофосфатному пути, развивается гипергликемия, которая также сопровождается системной гиперинсулинемией [12, 30].

С другой стороны, в условиях ИР и гиперинсулинемии в печени усиливается синтез ТГ и возрастает секреция ЛПОНП и аполипопротеина-В, снижается активность липопротеидлипазы, что влечёт за собой замедление катаболизма ЛПОНП и липидов, поступающих из кишечника в составе ремнантных хиломикронов. Повышается активность печёночной липазы и ускоряется гидролиз обогащённых триглицеридами ЛПВП и ЛПНП; образуются модифицированные ЛПНП и снижается уровень ХС-ЛПВП, особенно кардиопротекторной субфракции холестерина ЛПВП<sub>2</sub> [12]. Все эти нарушения приводят к развитию атерогенной дислипидемии, которая характеризуется гипертриглицеридемией, повышенным уровнем ХС-ЛПНП, снижением концентрации ХС-ЛПВП, повышением уровня апо-В, увеличением содержания атерогенных малых плотных частиц ЛПНП, а также высоким уровнем СЖК в плазме и выраженным повышением ЛП, богатых триглицеридами, в постпрандиальный период [28, 30].

Клинические исследования показывают, что повышенные уровни СЖК являются предикторами развития НТГ, СД, ранним маркёром ишемии [92, 123, 155, 211, 256], индуцируют атерогенез: приводят к снижению уровня ХС-ЛПВП, образованию крайне атерогенных мелких плотных частиц ХС-ЛПНП и к повышению уровня ТГ в плазме (R.K. Avramoglu et al., 2006; J.M. Miles et al., 2007; M. Adiels et al., 2008). На сегодняшний день имеется достаточное количество работ, посвящённых изучению свободных СЖК у взрослых. Сведения об оценке уровня СЖК в детской популяции практически отсутствуют.

### **1.6. Современные представления о метаболическом синдроме у детей**

Растущая распространенность ожирения у подростков, а также высокая частота нарушений углеводного и жирового обмена на фоне ожирения обуславливают актуальность изучения МС именно детской популяции [62].

### *Эпидемиология*

В настоящее время значительно разнятся данные по распространённости МС среди детей и подростков с ожирением. По обобщённым данным ряда эпидемиологических исследователей распространённость МС среди детей и подростков составляет 30-50% [48, 84, 206, 259, 268]. По данным отечественных исследователей МС у детей с ожирением встречается с частотой от 29% до 53% в зависимости от выбранных критериев его диагностики [11, 65]. Истинную распространённость МС, особенно у детей и подростков, установить сложно из-за несогласованности в использовании диагностических критериев в разных странах и регионах [85]. Это связано и с различиями в возрастно-половом составе изучаемых групп. Рядом исследований установлено, что признаки МС начинают формироваться в детском возрасте, задолго до клинической манифестации; многочисленные осложнения ожирения формируются в более поздние периоды жизни [133, 164, 186, 195, 196]. Основные компоненты МС, выявляемые у детей, в основном соответствуют таковым у взрослых [223, 258].

### *Современные представления о патогенезе МС*

Существующие представления о патогенезе МС укладываются в рамки трёх теорий. Наиболее старая из них – глюкоцентрическая. По глюкоцентрической гипотезе в основе развития МС лежит единый патологический процесс – ИР периферических тканей, следствием чего является гиперинсулинемия. Именно ИР и сопутствующая ей гиперинсулинемия связывают все метаболические расстройства, наблюдающиеся при МС [39]. На смену глюкоцентрической пришла липоцентрическая теория. Согласно которой ключевую роль в развитии МС играет абдоминальная жировая ткань. Абдоминальное ожирение рассматривается как «генератор» и один из основных компонентов МС. По Vjorntorp P. (1990), причина всех нарушений МС - центральный тип ожирения [39, 105]. Существенным звеном патогенеза МС, связанным с метаболической ролью висцерального жира и подчёркиваемым

липоцентрической теорией, служит избыток СЖК в крови. Это вызывает «выплеск» липидов за пределы малых липоцитов подкожного жира и исчерпание возможностей их пролиферации. Нарушается дифференцировка субкутанных липоцитов. Липогенез вызывает их гипертрофию, а затем, по исчерпанию резервов депонирующей функции подкожной жировой ткани, жир перемещается в абдоминальные липоциты [32, 39].

После обнаружения эндокринной функции жировой ткани и особенно после открытия гипоталамо–липоцитарной нейроэндокринной оси и роли лептина липоцентрическая теория патогенеза МС трансформировалась в липокиновую теорию. С точки зрения липокиновой теории, основные составляющие МС формируют не столько субстратно–энергетическую роль продуктов липоцитов, сколько информационные воздействия на организм липоцитарных сигнальных молекул. Установлено, что адипоциты служат важным источником ряда сигнальных молекул паракринного и эндокринного действия, участвующих в патогенезе МС, таких как лентин, ФНО– $\alpha$ , интерлейкины-1, 6, 8; ингибитор активатора плазминогена I типа, белок – стимулятор ацилирования, ангиотензин II, белок, родственник протеину агути; трансформирующий фактор роста- $\beta$ , адипофилин, адипонектин, перилитин [32, 39]. Обсуждается функции адипокинов и их влияние на периферические ткани, характер чувствительности тканей к адипокинам (Шварц В., 2009).

#### *Диагностические критерии МС у детей*

На сегодняшний день считается, что основным и главным критерием диагностики МС должен являться фактор абдоминального ожирения [29, 76, 245]. В связи с этим Международная Федерация Диабета (IDF) в 2007 году с целью раннего выявления групп риска, предложила критерии МС для детей и подростков [209, 243, 245]. Согласно этим критериям у детей и подростков 10-16 лет МС диагностируется при наличии центрального ожирения (ОТ не ниже значений 90 центиля для возраста и пола) в сочетании с любыми двумя и более факторами: 1) увеличение уровня ТГ (более 1,7 ммоль/л), 2)

гипоальфахолестеринемия (снижение ХС-ЛПВП менее 1,03 ммоль/л), 3) повышение АД более 130/85 мм. рт. ст., 4) гликемия натощак более 5,6 ммоль/л, либо ранее диагностированный СД 2 типа. У детей 6-10 лет определяется только группа риска развития МС. Это дети, у которых ОТ не ниже 90 центиля. Показатель ОТ выбран в качестве определяющего компонента, так как является независимым предиктором ИР, повышения уровня липидов плазмы и АД [113, 151, 175, 263]. Дети до 6 лет не включены в определение по причине, что представленные данные малочисленны [51].

По мнению Аверьянова А.П. (2009 г.), перенесённые в педиатрическую популяцию критерии IDF не позволяют надёжно верифицировать МС, так как в педиатрической практике отсутствует окончательное определение АО - ведущего компонента МС. Кроме того, диагностика АГ по критерию IDF не учитывает возрастно-половых особенностей детей и подростков и противоречит международным признанным критериям АГ у детей [1].

Миняйлова Н.Н. (2003 г.) в своём исследовании предложила для ранней диагностики МС у детей и подростков с ожирением использовать индекс отношения ОТ/ОБ для выявления АО (независимо от степени ожирения). Аверьяновым А.П. (2009 г.) предложен новый критерий определения абдоминального типа ожирения у детей - нормированный по росту показатель окружности талии [1].

#### *Группы риска по развитию МС*

Учитывая увеличение частоты встречаемости МС, возникает необходимость формирования групп риска развития МС именно в детской популяции. Наиболее значимыми предикторами формирования МС у детей с ожирением являются: генетическая предрасположенность, ожирение и развитие гестационного СД у матери, заболевания матери во время беременности, сокращение срока гестации [5, 13, 34, 45, 47, 50, 76, 86]. Наряду с этим, определённый вклад в формирование МС вносят такие состояния как периоды внутриутробного голодания, низкая масса тела при рождении (менее 2800 грамм) или масса более 4 кг (только для девочек);

отсутствие, либо непродолжительное грудное вскармливание, искусственное вскармливание, наличие периодов голодания в грудном возрасте, раннее введение прикорма, ускоренные рост и прибавка массы в течение первых месяцев жизни [1, 48, 50, 56, 60, 61, 276].

Кроме того, при включении ребёнка в группу риска необходимо учитывать его клинико-лабораторные показатели такие как развитие ожирения до 5 лет (девочки) и до 7 лет (мальчики), ожирение 3 степени и выше, высокорослость (SDS роста более 2,0), acantosis nigricans; девочки с преждевременным половым развитием - преждевременным пубархе и ранним (до 12 лет) менархе. К группе риска относятся дети с дислипидемиями, повышением АД, НУО [1, 49, 85, 156, 217].

При масштабном исследовании, проведённом Аверьяновым А.П. (2009 г.) были установлены возрастнo-половые особенности формирования отдельных компонентов МС. У мальчиков с ожирением до начала пубертата чаще и в более ранние сроки выявляется АГ, чаще имеется дислипидемия атерогенных типов - IIa и IIb. У девочек чаще определяется пониженный уровень ЛПВП с увеличением частоты дислипидемии в постменархеальном периоде; АО формируется уже в дошкольном и младшем школьном возрасте. Кроме того, доказано, что гипоталамическая дисфункция, манифестирующаяся в пубертате проявлениями дизэнцефального синдрома, способствует усугублению ИР и прогрессированию МС с присоединением новых компонентов [1].

### **1.7. Коррекция метаболических нарушений у детей с ожирением**

В настоящее время не существует надёжных подходов лечения детского ожирения. На сегодняшний день важная роль отводится традиционным немедикаментозным методам, включающим рациональное питание с уменьшением калорийности суточного рациона, ограничением потребления жира до 30% от суточной калорийности, быстроусвояемых углеводов; и повышение физической активности. Нормализация массы тела у детей невозможна без выработки мотивационного обучения на правильное питание



и изменения образа жизни [33, 45]. По мнению Американской ассоциации по изучению ожирения, лечебные программы, сочетающие диетические мероприятия с физической активностью, могут быть эффективными примерно у половины детей с ожирением [1, 14].

Медикаментозное лечение ожирения призвано повысить эффективность немедикаментозных методов, помочь эффективно снизить массу тела, предотвратить рецидивы, улучшить метаболические показатели и повысить приверженность пациентов к лечению, но по соображениям безопасности применение препаратов, используемых для лечения ожирения взрослых, детям противопоказано, что оставляет открытым вопрос о медикаментозной терапии ожирения в педиатрической практике [1, 14, 48, 51].

Опубликованы результаты двух плацебо - контролируемых клинических исследований по применению метформина у детей и подростков с ожирением, ИР, без нарушенной толерантности к глюкозе и с положительным семейным анамнезом по сахарному диабету 2 типа (СД 2 типа). Доказано, что раннее и своевременное лечение ИР как предиктора СД 2 типа, эффективно и необходимо у детей с ожирением.

В педиатрии препаратом выбора при лечении СД 2 типа является метформин. Метформин представляет собой производное гуанидина (группа бигуанидов), активирующее тирозинкиназу инсулинового рецептора в периферических тканях, в результате чего улучшается утилизация и окисление глюкозы и подавляется окисление СЖК как альтернативного энергосубстрата [41, 226, 233]. Метформин снижает уровень СЖК, ТГ, ХС-ЛПНП в крови, и повышает уровень ХС-ЛПВП; снижает массу тела и артериальное давление [15, 20, 33, 67, 127].

С 2004 года препарат метформин разрешён к применению в 17 странах Евросоюза у детей старше 10 лет, больных СД 2 типа [75], но пока нет рекомендаций к применению его у детей с ожирением и ИР [1]. Существуют многочисленные работы, где метформин используется в педиатрии, начиная по 500 мг 1 раз в сутки [3, 11, 13, 31, 48, 71]. Отмечено, что метформин

эффективен и безопасен в лечении ИР среди детей и подростков [109, 137, 143, 154, 197]. Результаты других исследований также подтверждают, что лечение метформином в комплексе с диетотерапией в течение 6-12 месяцев позволяет добиться снижения частоты встречаемости АО, АГ, улучшения углеводного и липидного обмена [6, 15, 55].

На сегодняшний день требуют уточнения следующие вопросы: нужно ли корректировать ИР с целью первичной профилактики СД 2 типа; насколько оправдано применение метформина для коррекции ИР при отсутствии нарушений углеводного обмена; какими должны быть клинические показания к назначению метформина при ожирении у детей, его терапевтические дозы и длительность лечения [1, 11, 48, 62]. Решение этих вопросов особенно актуальны в педиатрической практике.

Таким образом, нарастающая распространённость ожирения среди детей и подростков, сложность патогенеза, разноречивость в подходах к диагностике МС как осложнения ожирения, отсутствие чётко разработанных показателей и стандартов в виде терапевтической тактике являются обоснованием для продолжения исследований в области изучения проблемы избыточного веса в детском и подростковом возрасте.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика

Работы выполнены на кафедре детских болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО Уральской Государственной Медицинской Академии Минздравсоцразвития России, на базе ГБУЗ СО Областная детская клиническая больница №1 (главный врач - к.м.н., С. Н. Боярский) в эндокринологическом отделении (заведующая отделением – к.м.н. Черных Л.Г.), консультативно-диагностической поликлиники (заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической работе – Подоляк Е.В.). Лабораторные исследования проведены на базе кафедры клинической лабораторной и микробиологической диагностики ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор С. В. Цвиренко), в МУ “Клинико–диагностического Центра” лаборатории биохимии (главный врач - д.м.н., профессор Я.Б. Бейкин) с 2008 по 2011 год.

Работа выполнялась в несколько этапов: на I этапе – методом сплошной выборки с учётом критериев включения и исключения формировались группы наблюдения детей в возрасте от 7 до 17 лет; на II этапе – проводилось комплексное клиничко-anamнестическое и лабораторное исследование; на III этапе – оценка эффективности коррекции клинических и метаболических нарушений у детей с ожирением. Дизайн исследования представлен на рис.2.

Критериями включения пациентов в основную группу были наличие избыточной массы тела; ожирение I, II, III степени; паспортный возраст от 7 до 17 лет. Критериями исключения пациентов были: врождённая эндокринная патология; СД 1 типа; СД 2 типа; возраст пациентов до 7 лет. Критериями для включения пациентов в контрольную группу были: дети с нормальной массой тела; возраст от 7 до 17 лет; дети I и IIa группы здоровья.

В соответствии с перечисленными критериями основную групп



Рис. 2. Дизайн исследования

составили 117 детей и подростков с ожирением; мальчиков было 62,4% (n=73), девочек - 37,6% (n=44). В контрольную группу вошло 40 человек с нормальной массой тела: 20 мальчиков (50%) и 20 девочек (50%).

Всем детям было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, которое включало сбор анамнеза, оценку физического и полового развития, проведение объективного исследования по органам и системам, лабораторное исследование углеводного, липидного и гормонального обмена.

Для оценки жалоб и данных анамнеза была разработана анкета, в которой анализировались данные генеалогического анамнеза, перинатального анамнеза, особенности вскармливания детей после рождения на первом году жизни. Была разработана схема пищевого дневника для оценки характера питания на фоне проводимой коррекции выявленных клинико-метаболических нарушений. При проведении этапной диетотерапии использовали меню-раскладки субкалорийных диет для детей с ожирением (Князев Ю.А., Картелишев А.В., 1982; Боровик Т.Э., Ладодо К.С., 2008).

При оценке анамнеза использовалась стандартная учётная медицинская документация - выписки документов из родильных домов, история развития ребёнка (ф. № 112/у), медицинская карта для образовательных учреждений (ф. № 026/у) и история болезни ребёнка.

*Оценка физического развития проводилась с определением уровня биологической зрелости и морфофункционального статуса. Биологическая зрелость оценивалась по показателям соответствия длины тела по отношению к возрасту. По степени биологического созревания детей делили на 3 группы: со своевременным развитием (соответствие паспортному возрасту), с опережением в развитии (опережение паспортного возраста), с отставанием в развитии (отставание от паспортного возраста). Морфофункциональный (МФС) статус оценивался по соотношению показателей длины и массы тела. В зависимости от полученных результатов выделяли три вида МФС: гармоничный, дисгармоничный и резко*

дисгармоничный. Интерпретация антропометрических параметров проводилась по таблицам центильного распределения признака с использованием региональных стандартов [69].

Рост измеряли с помощью жёсткого ростомера (точность  $\pm 0,5$  см). Рассчитывали коэффициент стандартного отклонения роста – SDS роста по формуле:  $(X-X1)/SD$ , где  $X$  – рост ребёнка;  $X1$  – средний рост для данного хронологического возраста ( $XВ$ );  $SD$  – стандартное отклонение для данного  $XВ$  и пола. При значениях SDS роста более 2,0 диагностировали высокорослость [87]. Масса тела измерялась на напольных весах, с погрешностью  $\pm 100$  граммов. Оценка индекса массы тела (ИМТ) проводилась путём деления массы тела (кг) на квадрат роста ( $m^2$ ). Избыточный вес и ожирение верифицировались с использованием перцентильных таблиц соотношения ИМТ к возрасту у каждого пола и международных критериев (по ИМТ), предложенных Т. Cole и соавт. (2000) [107, 173]. При ИМТ в пределах 85-94 перцентиля масса тела расценивалась как избыточная, свыше 95 перцентиля - диагностировалось ожирение [121, 124, 126, 139, 214].

Тип жировоголожения определяли по индексу отношений окружности талии к окружности бёдер (ОТ/ОБ). Измерение ОТ проводилось на уровне пупка, ОБ - на уровне подвздошного гребня. При значениях ОТ/ОБ более 0,85 у девочек и ОТ/ОБ более 0,9 у мальчиков диагностировали абдоминальный (андроидный) тип ожирения. При значениях индекса ОТ/ОБ менее 0,7 диагностировали глутеофemorальный (гиноидный) тип ожирения. Значение индекса ОТ/ОБ, находившееся в пределах от 0,7 до 0,85 и 0,9 соответствовало равномерному распределению жира [11, 55, 56].

Степень ожирения определяли по проценту избытка массы тела в соответствии с классификацией Ю.А. Князева и соавт. (1982) [35, 42] (табл.1). Ожирение I степени устанавливалось при превышении верхнего предела нормальной массы тела на 15-25%; II степени – на 26-50%; III степени – на 51-99%. Избыточная масса тела расценивалась как превышение

верхнего предела нормальной массы тела на 11-14% [35, 42, 180]. Расчёт процента избытка массы тела у детей с ожирением проводился путём вычисления: (фактическая масса тела–долженствующая масса тела) × 100/долженствующая масса тела.

Таблица 1

Классификация ожирения  
(по Ю.А. Князеву, А.В. Картелишеву, 1982)

Патогенетические формы ожирения	Степень превыш. массы тела	Характер течения	Осложнения
<b>ПЕРВИЧНАЯ</b> Конституционально-экзогенное (КЭО) Фазы КЭО: 1. Неосложнённая 2. Переходная 3. Осложнённая Алиментарное	I 15-25%  II 26-50%  III 51-100%	Быстро прогрессирующее  Медленно прогрессирующее  Стабильное  Регрессирующее	1. Дисметаболические синдромы 2. Нарушение функции опорно-двигательного аппарата 3. Кожные изменения 4. Кардиоваскулярные поражения 5. Болезни почек, мочевыделительной и желудочно-кишечного тракта 6. Нарушение эндокринных функций, половых желёз (функции гонад) 7. Вторичный гипоталамический синдром
<b>ВТОРИЧНАЯ</b>	IV более 100%		
Церебральная			
Гипоталамическая			
Эндокринная			
<b>СМЕШАННАЯ</b>			
<b>РЕДКИЕ ФОРМЫ</b>			

Оценку полового развития проводили по шкале J. Tanner (1968), с учётом более поздних модификаций, разработанных отечественными исследователями (И.И. Дедов и соавт., 2006). Стадия 1 соответствовала препубертатному развитию и характеризовалась отсутствием вторичных половых признаков; стадия 2-5 – пубертатному возрасту. Оценивали сроки и

последовательность появления вторичных половых признаков. Объём гонад определялся при помощи орхидометра Прадера.

*Оценка объективного статуса.* При объективном исследовании проводился осмотр кожного покрова и физикальное обследование органов и систем. У всех пациентов основной и контрольной групп проводили 3-кратное измерение САД и ДАД. Показатели АД оценивали центильным методом по критериям NHVERP (1996 г.). Нормальное АД расценивалось при значениях в диапазоне от 25 до 89 перцентили, высокое нормальное - от 90 до 94 перцентили. Артериальная гипертензия регистрировалась при значениях САД и/или ДАД более 95 перцентили [201]. Дети осматривались эндокринологом и другими специалистами по показаниям – кардиологом, неврологом, окулистом.

*Исследование углеводного обмена* включало проведение ОГТТ, определение базального и стимулированного ИРИ, расчет индекса НОМА-R. ОГТТ включал оценку гликемии натощак после 12-часового ночного голодания и через 120 минут после пероральной нагрузки глюкозой из расчёта 1,75 г/кг массы тела сухой глюкозой (но не более 75 г), растворённой в 200 мл воды. Уровень гликемии определяли глюкозооксидантным методом на глюкометре «Free style» полосками Papillon mini (Abbott Diabetes Care, USA). При интерпретации характера изменений гликемии в капиллярной крови использовали критерии Американской ассоциации диабета и исследовательской группы ВОЗ (1999) [51, 134].

Уровень ИРИ определялся на автоматическом хемилюминисцентном анализаторе Advia Centaur XP фирмы Siemens, США (наборы реактивов - фирмы Siemens, США) методом ИФА с усилением детекции хемилюминесценцией. Использовались коммерческие наборы фирмы Siemens. За норматив принимали значение прилагаемых тест – систем: 2,0-25,0 мМЕ/л. Значения ИРИ более 25,0 расценивали как базальную гиперинсулинемию.



Для диагностики ИР использовали малую модель гомеостаза с определением индекса НОМА-R по методике D. K. Matthews (1985 г.) [166]: Индекс НОМА-R =  $\text{ИРИ}_0$  (ммЕ/л)  $\times$  глюкозу плазмы натощак (ммоль/л) /22,5, где  $\text{ИРИ}_0$  –тощаковый ИРИ, 22,5 – коэффициент. Значения индекса НОМА-R более 3,0 усл. ед. у детей препубертатного возраста и более 3,6 - у детей пубертатного возраста расценивали как ИР [1].

*Исследование липидного обмена* включало определение ОХС, ТГ, ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, определение ИА.

Содержание ОХС, ТГ, ХС-ЛПВП определяли в плазме венозной крови ферментативным калориметрическим методом (наборы «Cobas Infegra Cholesterol, Tryglycerides, HDLC3»), анализатор Integra 400 (Roche), Германия). Содержание ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПНП и ИА определяли расчётным способом по формулам W.Friedwald:  $\text{ХС-ЛПОНП} = \text{ТГ} / 2,2$ ;  $\text{ХС-ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС-ЛПВП} + \text{ХС-ЛПОНП})$ ;  $\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ХС-ЛПВП}) / \text{ХС-ЛПВП}$  (ед.) [46]. Уровень ХС-ЛПВП менее 1,03 ммоль/л расценивали как гипоальфахолестеринемию.

Для оценки показателей липидного спектра использовали рекомендации NCEP - The National Cholesterol Education Program, адаптированной для детей и подростков в 1991 году, и рекомендации третьей редакции клинического руководства по ведению пациентов с повышением уровня холестерина NCEP (АТР III - Adult Treatment Panel III) 2001 года, разработанной Комитетом экспертов Национального института здоровья США, подтверждённой и дополненной в 2006 году Советом по ССЗ по профилактике атеросклероза, гипертензии и ожирения в молодом возрасте и Американской кардиологической ассоциацией [46] (табл. 2).

Концентрацию СЖК определяли в плазме крови ферментативным калориметрическим методом по конечной точке с использованием наборов фирмы «DiaSys Diagnostic Systems» (Германия). Использовалась тест-система фирмы DiaSys – NEFA FS (определение неэстерифицированных жирных кислот в крови) на приборе Сапфир – 400 (автоматический анализатор,

Показатели липидного спектра (NCEP, 2006)

Показатель	Интерпретация уровней по NCEP (2006)	Уровни (ммоль/л)
ОХС, ммоль/л	Нормальный Пограничный Высокий	< 5,17 5,17 – 6,20 > 6,20
ТГ, ммоль/л	Нормальный Пограничный Высокий	< 1,70 1,70 – 2,27 > 2,27
ХС – ЛПНП, ммоль/л	Нормальный Пограничный Высокий	< 3,35 3,35 – 4,12 > 4,12
ХС – ЛПВП, ммоль/л	Низкий	< 1,03
ИА, отн.ед.	Высокий	> 4,00

открытая система), (Япония, TOKYO BOEKI LTD). Оценка полученных данных соотносилась с нормативными показателями, представленными в таблице 3.

Таблица 3

Нормативные показатели свободных жирных кислот у детей в сыворотке крови

Источники данных	Референсные значения СЖК, ммоль/л	
Тест-система	мужчины 0,1-0,60 женщины 0,1-0,45	
Н.У. Тиц, 1997	0-19 лет	взрослые
	<1,10	0,28-0,89
Климов А.Н., Никульчев Н.Г., 1999	0,28-0,71	
Бодиар П.Н., 1999	0,4-0,9	

В качестве оценки уравновешенности процессов липолиз – липогенез использовали величину отношения уровня свободных жирных кислот в крови и концентрации триглицеридов (СЖК/ТГ) (Агеева Е.А., 2009).

*Исследование гормонального обмена* включало определение тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (сТ4), пролактина (ПРЛ) проводилось методом иммуноферментного анализа на микрочастицах

наборами фирмы Abbott (Германия), которое выполнено на анализаторе AxSYM (реагенты AxSYM Prolactin, реагенты AxSYM 3rd Generation, AxSYM Free T4). За норматив ТТГ принимались значения тест- системы – 0,4-4,5 мМЕ/л, сТ4 – 9,14-23,8 нмоль/л, пролактин - жен.: 29,5-513 мМЕ/мл, муж.: 34,1-398 мМЕ/мл.

Определение кортизола проводилось методом флуоресцентного поляризационного иммуноанализа (FPIA) на анализаторе AxSYM (реагенты AxSYM Cortisol). За норматив кортизола принимались значения тест- системы – 150-660 нмоль/л. По показаниям детям в план обследования включались ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы, органов малого таза и мошонки.

Виды и объём выполненных исследований представлен в таблице 4.

Таблица 4

## Виды и объём выполненных исследований

Виды исследований		n
1.Оценка жалоб		157
2. Анализ сведений о родителях (анкетирование родителей)		157
3.Анализ генеалогического анамнеза		157
4.Анализ анамнеза жизни, работа с учётной документацией		157
5.Анализ пищевого дневника		414
6. Клинические осмотры детей:		
6.1.	Антропометрия (масса и длина тела, расчёт % избытка массы тела, ИМТ, ОТ/ОБ, SDS роста)	414
6.2.	Оценка полового развития (определение степени развития вторичных половых признаков с учётом времени и последовательности появления вторичных половых признаков)	414
6.3.	Измерение артериального давления	414
6.4.	Общий осмотр по органам и системам	414
7. Лабораторные и инструментальные методы исследования		
7.1.Углеводный обмен		
7.1.1.	Оральный глюкозотолерантный тест	202
7.1.2.	Иммунореактивный инсулин (базальный и через 120 минут минут после нагрузки глюкозой)	202
7.1.3.	Расчёт индекса НОМА-R	202
7.2. Липидный обмен		

7.2.1.	Общий холестерин	157
7.2.2.	Триглицериды	202
7.2.3.	ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП	157
7.2.4.	Расчёт индекса атерогенности	157
7.2.5.	Определение свободных жирных кислот	202
7.2.6.	Расчёт коэффициента СЖК/ТГ	202
7.3. Гормональный обмен		
7.3.1.	Тиреотропный гормон, тироксин, пролактин, кортизол	117
7. Инструментальные исследования		
7.1.	УЗИ органов брюшной полости	20
7.2.	УЗИ органов мошонки	6
7.3.	УЗИ щитовидной железы	6
7.4.	Электрокардиография	19
8. Осмотр специалистов		
8.1.	Консультация эндокринолога	117
8.2.	Консультация окулиста, невролога, кардиолога (по показаниям)	

### *Статистическая обработка клинического материала*

Для обработки полученных данных применялись компьютерные программы Statistica 6,0 и EPI IFO 2,8. Использовались методы описательной статистики. Для оценки различий применялись t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни. Анализ зависимости осуществлялся с помощью линейной (Пирсона) и ранговой (Спирмена) корреляции (r). Учитывали результаты с достоверным уровнем различия  $p < 0,05$  и менее. Использовали непараметрические методы анализа данных:  $\chi^2$  (хи-квадрат) с поправкой Йетса и двусторонним критерием Фишера; методы эпидемиологической статистики с вычислением атрибутивного риска (AR), относительного риска (RR), отношения шансов (OR) с расчётом доверительных интервалов (95%ДИ) [37, 79].

## ГЛАВА III. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

### 3.1. Особенности анамнеза

#### *Наследственность у наблюдаемых детей*

При изучении генеалогического анамнеза выявлена отягощённая наследственность по ожирению у детей основной группы в сравнении с контролем. В основной группе выявлено преобладание частоты ожирения у обоих родителей (II поколение) (соответственно 52,1% и 20%,  $p < 0,001$ ), по обеим линиям родства (III-IV ближайшее к пробанду поколение) у родственников детей с ожирением в отличие от детей с нормальной массой тела (соответственно 71,8% и 47,5%,  $p < 0,01$ ) (табл. 5).

Обращало на себя внимание, что частота встречаемости по сахарному диабету 2 типа (СД 2) у родственников детей основной группы не отличалась от аналогичных показателей родственников детей с нормальной массой тела.

Артериальная гипертензия (АГ) чаще имела место у матерей (23,9% и 7,5%  $p < 0,005$ ), у обоих родителей (соответственно 17,1% и 5%,  $p < 0,05$ ) детей основной группы, как и сердечнососудистые заболевания (ССЗ) (ИБС, инсульт, инфаркт миокарда) - соответственно 32,5% и 17,5% ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контролем.

При изучении факторов прогенеза у отцов детей основной группы была установлена более высокая частота такого фактора риска как служба в ракетных войсках (соответственно 17,1% и 2,5%,  $p < 0,001$ ).

#### *Особенности перинатального анамнеза у наблюдаемых детей*

При сравнительной оценке антенатального периода выявлено, что течение настоящей беременности у матерей детей с ожирением в отличие от группы контроля достоверно чаще сопровождалось отягощённым акушерским анамнезом (бесплодие, эндометриоз, регрессионная беременность, три и

Данные генеалогического анамнеза у наблюдаемых детей

Генеалогический признак	Основная группа, n=117		Контроль, n=40		p
	n	%	n	%	
<b>Генеалогический анамнез</b>					
Ожирение только у матери	30	25,6	12	30	-
Ожирение по линии матери	20	17,1	13	32,5	-
Ожирение только у отца	8	6,8	10	25	-
Ожирение по линии отца	11	9,4	4	10	-
Ожирение у обоих родителей	61	52,1	8	20	0,001
Ожирение по обеим линиям родства	84	71,8	19	47,5	0,01
СД 2 только у матери	1	0,9	1	2,5	-
СД 2 по линии матери	26	22,2	10	25	-
СД 2 только у отца	2	1,7	1	2,5	-
СД 2 по линии отца	14	12	7	17,5	-
СД у обоих родителей	-	-	-	-	-
СД 2 типа по обеим линиям родства	10	8,5	1	2,5	-
АГ только у матери	28	23,9	3	7,5	0,005
АГ по линии матери	47	40,2	15	37,5	-
АГ только у отца	24	20,5	7	17,5	-
АГ по линии отца	12	10,3	3	7,5	-
АГ у обоих родителей	20	17,1	2	5	0,02
АГ по обеим линиям родства	43	36,8	13	32,5	-
ССЗ по линии матери	38	32,5	7	17,5	0,05
ССЗ по линии отца	21	17,9	3	7,5	-
ССЗ (ИБС, инсульт) по обеим линиям родства	19	16,2	3	7,5	-
Подагра	-	-	1	2,5	-
<b>Образ жизни и вредные факторы</b>					
Курение матери во время беременности	35	29,9	9	22,5	-
Профессиональные вредные факторы у отцов (служба в ракетных войсках)	20	17,1	1	2,5	0,001

более абортс предшествующих данной беременности) (25,6% и 10%,  $p < 0,01$ ), гестозом (28,2% и 7,5%,  $p < 0,001$ ), хронической фетоплацентарной недостаточностью (ХФПН) (59% и 17,5%,  $p < 0,001$ ) (табл. 6).

Обращала на себя внимание высокая частота перенесённой хронической внутриутробной гипоксии у детей с ожирением (87,2% и 25%,  $p = 0,000$ ).

Особенности ante- и перинатального периода у наблюдаемых детей

Данные анамнеза	Основная группа, n=117		Контроль, (n=40)		p
	n	%	n	%	
Особенности ante- и перинатального периода					
Аntenатальный период					
Отягощённый акушерский анамнез	30	25,6	4	10	0,01
Гестоз	33	28,2	3	7,5	0,001
Преэклампсия	1	0,9	1	2,5	-
Беременность на фоне анемии	64	54,7	15	37,5	-
Угроза невынашивания беременности	69	59	23	57,5	-
ХФПН	69	59	7	17,5	0,001
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	102	87,2	10	25	0,000
ЗВУР плода	18	15,4	9	22,5	-
Внутриутробное инфицирование	26	22,2	6	15	-
Артериальная гипертензия на фоне берем.	29	24,8	4	10	0,02
Гинекологическая патология матери (эрозия ш/матки, бактериальный вагиноз, кольпит)	56	47,9	13	11,1	0,001
Перинатальный период					
Недоношенная беременность	10	8,5	-	-	0,001
Рождение в срок	102	87,2	40	100	-
Переношенная беременность	5	4,3	-	-	0,02
Кесарево сечение	24	20,5	4	10	-
Острая гипоксия в родах	90	76,9	31	77,5	-
Обвитие пуповины	10	8,5	1	2,5	-
Низкая масса при рождении (менее 2500 кг)	7	6,0	1	2,5	-
Большая масса при рождении (более 4 кг)	8	6,8	1	2,5	-
ППЦНС	91	77,8	29	72,5	-

Отмечено преобладание АГ на фоне беременности (соответственно 24,8% и 10%,  $p < 0,02$ ) и гинекологической патологии у матерей основной группы (соответственно 47,9% и 11,1%,  $p < 0,001$ ) в сравнении с контролем.

При анализе интранатального периода необходимо подчеркнуть, что большинство детей с ожирением (87,2%) были рождены в срок и от самостоятельных родов. Однако обращает на себя внимание достоверное преобладание в основной группе рождения детей от преждевременных родов

(8,5% и 0%,  $p < 0,001$ ) и от перенесенной беременности (4,3% и 0%,  $p < 0,02$ ).

Отмечена высокая частота встречаемости острой гипоксии в родах у детей с ожирением (76,9%), перинатальной патологии центральной нервной системы (77,8%), но без достоверных различий в сравнении контролем.

#### *Характер вскармливания на первом году жизни у наблюдаемых детей*

Установлено, что дети с ожирением реже находились на грудном вскармливании (соответственно 60,7% и 85%,  $p < 0,001$ ) (табл. 7).

Таблица 7

#### Характер вскармливания наблюдаемых детей на первом году жизни

Показатель	Основная группа, n=117		Контроль, n=40		p
	n	%	n	%	
<b>Характер вскармливания</b>					
<u>Естественное вскармливание</u>	71	60,7	34	85	0,001
- 0-3 месяцев	17	23,9	9	26,5	-
- 3-6 месяцев	15	21,1	8	23,5	-
- 6-9 месяцев	6	8,5	5	14,7	-
- 9-12 месяцев	11	15,5	4	11,8	-
- 1-1,5 лет	14	19,7	2	5,9	0,05
- 1,5-2 лет	3	4,2	3	8,8	-
- более 2 лет	5	7,0	3	8,8	-
Искусственное вскармливание	46	39,3	6	15	0,001
Кормление коровьем молоком	7	6,0	-	-	0,01
Раннее введение прикормов (с 2-3 месяцев жизни)	19	16,2	1	2,5	0,002

Выявлен высокий удельный вес (39,3%) искусственного вскармливания у детей с ожирением (соответственно 39,3% и 15%,  $p < 0,001$ ). Обращало на себя внимание, что из 71 ребёнка с ожирением 14 детей (19,7%) находились на продолжительном грудном вскармливании (1-1,5 лет), что было достоверно выше по сравнению с контролем (соответственно 19,7% и 5,9%,  $p < 0,05$ ). Также отмечено, что 6,0% детей с ожирением из сельской местности в качестве основной молочной смеси получали коровье молоко (соответственно 6,0% и 0,0%,  $p < 0,01$ ). Выявлено, что из 117 детей основной группы 19 человек (16,2%) имели дефекты кормления в виде раннего и



непоследовательного введения прикорма - с 2-3 месяцев жизни.

### *Физическое развитие детей в год жизни*

Исходя из основных критериев оценки уровня физического развития (ФР) было установлено, что по уровню биологической зрелости у 50,4% детей с ожирением в 12 месяцев жизни ( $n=59$ ) ФР соответствовало паспортному возрасту (по длине), что было достоверно ниже по сравнению с контролем (соответственно 50,4% и 77,5%,  $p<0,001$ ). При этом у 30,8% пациентов ( $n=36$ ) ФР опережало паспортный возраст (соответственно 30,8% и 10%,  $p<0,001$ ), а у 18,8% - отставало от паспортного возраста. Таким образом, уже в год дети основной группы в трети случаев (30,8%) имели высокий рост (рис. 3).

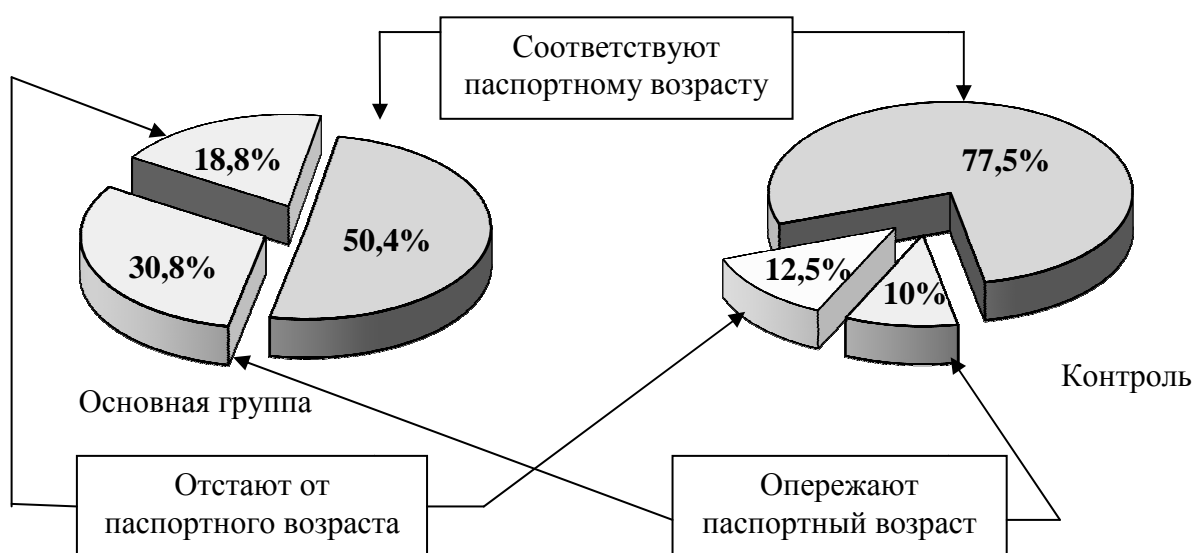


Рис. 3. Физическое развитие по уровень биологической зрелости в год жизни

При сравнительном анализе морфофункционального статуса (МФС) у наблюдаемых детей в год жизни достоверных различий не выявлено. Установлено, что большинство детей (63,2%) основной группы в год жизни имели гармоничный МФС, 36,8% - резко дисгармоничный МФС, из них у 20,5% ( $n=24$ ) МФС обусловлен избытком массы тела, у 16,2% ( $n=19$ ) - дефицитом массы (рис. 4).

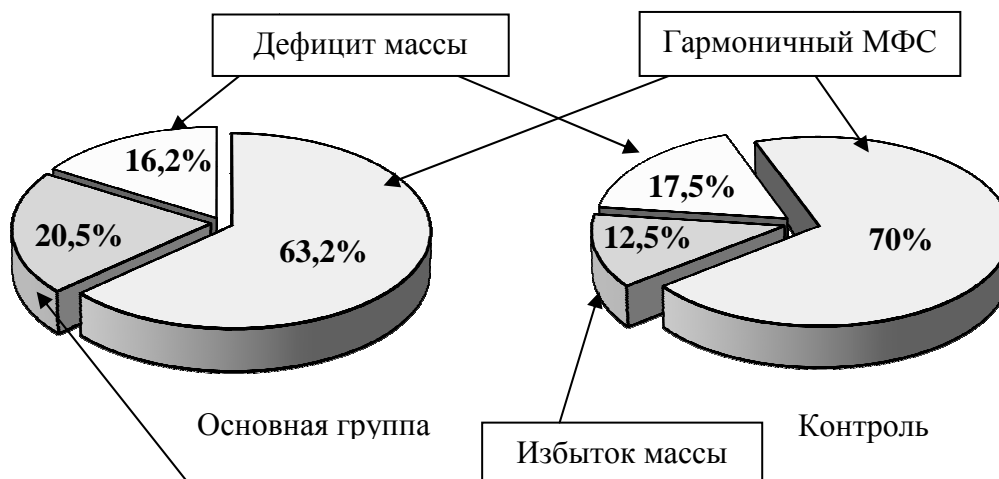


Рис. 4. Морфофункциональный статус в год жизни

#### *Частота встречаемости заболеваний наблюдаемых детей*

Изучение анамнеза позволило установить, что у детей с ожирением до 3-х летнего возраста достоверно чаще встречались такие заболевания как атопический дерматит, закрытая черепно мозговая травма, ангины и острые бронхиты; после 3-х лет - болезни органов дыхания в виде хронического тонзиллита и бронхиальной астмы (табл. 8).

Несмотря на то, что перечисленные заболевания у детей основной группы достоверно чаще встречались, расчет ассоциативных показателей (AR, OR) показал отсутствие связи между частотой встречаемости указанных перенесённых заболеваний и развитием ожирения.

Таким образом, на основании данных генеалогического анамнеза было доказано, что атрибутивный риск и вероятность развития ожирения у детей возрастает соответственно: на 24,8% (AR=24,8% [15,6±32,4]) и в 4 раза (OR=4,36; [1,7÷11,3]) при наличии ожирения у обоих родителей; на 20,5% (AR= 20,5% [6,11±35,89]) и в 3 раза (OR=2,81; [1,26÷6,3]) - ожирения в III-IV поколении к пробанду; на 19,7% (AR=19,7% [6,8±32,6]) и в 4 раза (OR=3,88; [1,03÷17,1]) – при наличии артериальной гипертензии у матерей; на 23,9% (AR=23,9% [12,6±35,6]) и в 8 раз (OR=8,04; [1,1÷166,3]), если их отцы служили в ракетных войсках (табл. 5). На основании данных перинатального

Структура сопутствующей патологии у наблюдаемых детей

Заболевание	Основная группа (n=117)		Контроль (n=40)		p
	n	%	n	%	
<b>Заболевания детей до 3-х лет жизни</b>					
<b>Класс XII.</b> Болезни кожи и подкожной клетчатки: атопический дерматит	7	6,0	-	-	0,01
<b>Класс XIX.</b> Травмы и другие последствия воздействия внешних причин: ЧМТ	13	11,1	1	2,5	0,05
- операции с наркозом	8	6,8	5	12,5	-
<b>Класс X.</b> Болезни органов дыхания: ангина	8	40	-	-	0,002
<b>Заболевания детей после 3-х лет жизни</b>					
<b>Класс VI.</b> Болезни нервной системы:					
- ММД	12	48	4	50	-
- РЦОН	13	52	4	50	-
<b>Класс XIX.</b> Травмы и другие последствия воздействия внешних причин: ЧМТ	20	17,1	3	7,5	-
- операции с наркозом	13	11,1	5	12,5	-
<b>Класс X.</b> Болезни органов дыхания:					
-ангина	12	23,1	1	8,3	-
-хр. тонзиллит	14	26,9	8	66,7	0,05
-хр. гайморит	3	5,8	-	-	-
-аденоиды	3	5,8	-	-	-
-аденэктомия	8	15,4	2	5	-
-бронхит, ларингит	3	5,8	-	-	-
-бронхиальная астма	9	7,3	1	2,5	0,05

\*-общая частота наблюдений не соответствует 100% из-за наличия нескольких заболеваний у одного ребенка

анамнеза - на 17,5% (AR=17,5% [4,26±29,74]) и в 3 раза (OR=3,1; [1,0÷11,2]) – при наличии у матерей во время беременности ОАА; на 57,8% (AR=57,8% [43,0±72,4]) и в 20 раз (OR=20,4; [7,6÷55,9]) – хронической внутриутробной гипоксии плода; на 23,5% (AR=23,5% [10,8÷35,2]) и в 8 раз (OR=7,56; [1,0÷156,7]) – раннего введения прикорма (до 4 месяцев). На основании анамнеза на первом году жизни - на 20,8% (AR=20,8% [8,5÷33,5]) и в 4 раза (OR=4,0; [1,2÷14,35]) при наличии высокого роста в год (табл. 9).

Таблица 9

Факторы риска генеалогического и перинатального анамнеза в формировании ожирения у детей

Признак	Ожир. (+), n=117		Ожир. (-), n=40		AR 95% ДИ	p <	x <sup>2</sup>	p<	Критер Фишер	Попр. Йетса	p<	OR 95% ДИ
	n	%	n	%								
Ожирение у обоих родителей	61	52,1	8	20	24,8 [15,6÷32,4]	0,001	12,5	0,000	0,000 0,000	11,23	0,001	4,36 [1,7÷11,3]
Ожирение по обеим линиям родства	84	71,8	19	47,5	20,5 [6,1÷35,8]	0,01	7,8	0,005	0,005 0,007	6,76	0,009	2,81 [1,26÷6,3]
АГ у матери	28	23,9	3	7,5	19,7 [6,8÷32,6]	0,005	5,1	0,02	0,02 0,02	4,09	0,04	3,88 [1,03÷17,1]
Вредные факторы у отца	20	17,1	1	2,5	23,9 [12,6÷35,8]	0,001	5,5	0,02	0,01 0,02	4,29	0,04	8,04 [1,1÷166,3]
ОАА	30	25,6	4	10	17,5 [4,2÷29,7]	0,01	4,30	0,04	0,03 0,05	3,43	0,06	3,1 [1,0÷11,2]
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	102	91,1	10	25	57,8 [43,0÷72,4]	0,000	56,4	0,000	0,000 0,000	53,4	0,000	20,4 [7,6÷55,9]
Введение прикорма (до 4 месяцев)	19	16,2	1	2,5	23,5 [10,8÷35,2]	0,002	5,03	0,02	0,02 0,03	3,9	0,05	7,56 [1,0÷156,7]
Высокий рост в год	36	30,8	4	10	20,8 [8,5÷33,5]	0,001	6,77	0,009	0,006 0,01	5,7	0,02	4,0 [1,2÷14,35]

### 3.2. Клиническая характеристика обследуемых детей

#### Жалобы

Анализ жалоб показал, что у детей основной группы наиболее частыми жалобами были повышенный аппетит (63,2%), головная боль (61,5%), жажда (60%) (табл. 10).

Таблица 10

#### Основные жалобы детей с ожирением

Жалобы	Основная группа, n=117	
	Абс.	%
Астеновегетативного характера	27	23,1
Повышенный аппетит	74	63,2
Головная боль	72	61,5
Жажда	69	60,0
Избыточный вес	58	49,6
Одышка при физической нагрузке	45	38,5
Боли в животе	53	45,3
Полосы растяжения	44	37,6
Повышение артериального давления	26	22,2
Гинекомастия	11	9,4
Нарушение менструального цикла	7	6,0
Боли в суставах	5	4,3
Гирсутизм	2	1,7

Жалобы астеновегетативного характера в виде повышенной утомляемости, головной боли на фоне эмоционального напряжения и раздражительности были зарегистрированы у 23,1% детей (n=27). У 38,5% пациентов отмечена одышка при минимальной физической нагрузке; 37,6% детей жаловались на появления полос растяжений на коже, 22,2% - на повышение артериального давления, 45,3% - на периодические боли в эпигастральной и пупочной области.

Избыточная масса тела беспокоила 48,6% детей и их родителей, остальные пациенты (50,4%) не рассматривали ожирение как заболевание, требующее лечения. Это означало, что мотивация на изменение образа жизни на лечение у большинства детей и их родителей была крайне низкая.

У 31,6% детей первые признаки избыточной массы тела родители

отмечали чаще в 7-9 лет, что предположительно можно связать с моментом начала учебного процесса. Одна пятая часть пациентов уже имела признаки ожирения в периоде раннего детства. В возрасте 4-6 лет процент избыточной массы тела несколько снижался (16,2%), что можно связать с периодом первого ростового скачка; около трети детей (28,1%) – отмечали снижение массы тела с началом вступления в пубертатный возраст (рис. 5).

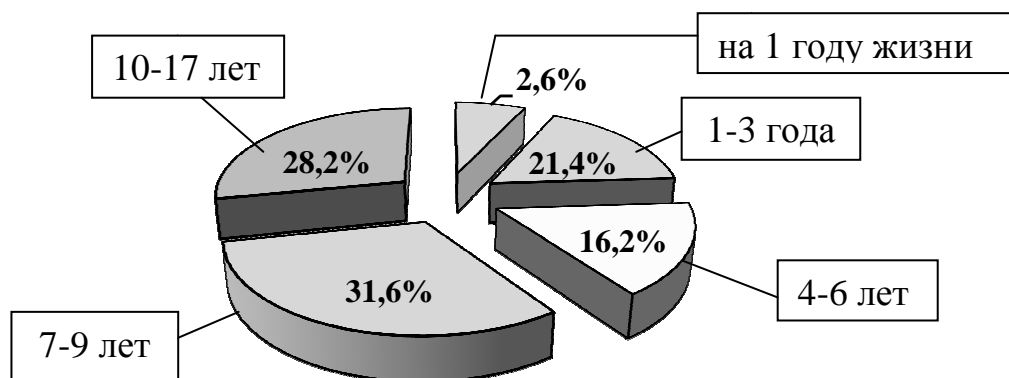


Рис. 5. Возраст появления первых признаков избыточной массы тела

#### *Оценка физического развития*

Установлено, что у 60,7% детей с ожирением (n=71) ФР соответствовало паспортному возрасту, 35,0% (n=41) детей опережали свой паспортный возраст, а 4,3% - отставали от паспортного возраста (рис.6). Выявлено, что в основной группе существенно чаще встречались дети с высоким линейным ростом (>95%) в отличие от контроля (16,2% и 2,5%, p<0,002).

Анализ показателей длины тела с позиции расчёта SDS роста также установил, что высокорослость (SDS роста более 2,0) достоверно чаще встречалась в основной группе в отличие от контроля (17,9% и 2,5%, p<0,001). При наличии высокорослости AR развития ожирения у детей увеличивался на 24,4% (AR=24,4%, p<0,001), а вероятность развития ожирения у детей возрастала в 8 раз (OR=8,53; 95% ДИ [1,15÷176,04]) (рис.7).

Дети основной группы имели в 98,3% случаев (n=115) дисгармоничный морфофункциональный статус (МФС) (за счёт избытка массы тела) и только 2 ребёнка имели гармоничный МФС (1,7%). Дети группы контроля в 100% случаев имели гармоничный МФС.

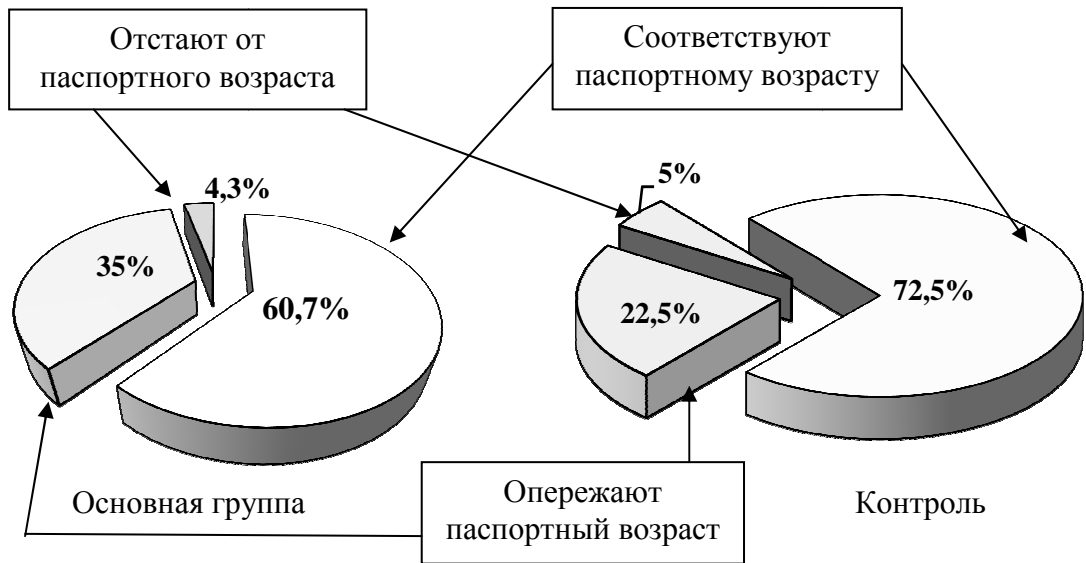


Рис. 6. Физическое развитие по уровню биологической зрелости у детей

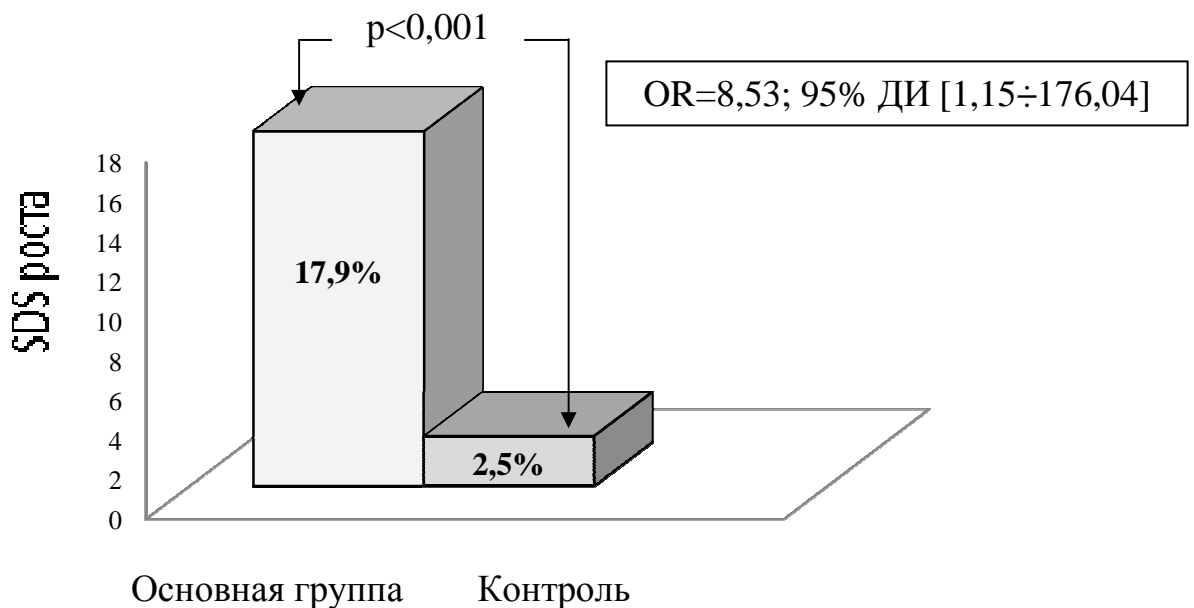


Рис. 7. Частота встречаемости высокорослости (SDS роста  $> 2,0$ ) у детей  
Дальнейшее обследование выявило наличие I степени ожирения у 24,8% детей ( $n=29$ ), II степени – у 67,5% ( $n=79$ ) и III степени ожирения - у 2,6% детей ( $n=3$ ). Избыточную массу тела имели 5,1% детей ( $n=6$ ) (рис. 8).

По результатам расчёта ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) (Кетле - 2) установлено, что у 65,8% больных ожирением ( $n=77$ ) ИМТ был выше 95%, в 22,2% случаев ( $n=26$ ) – в диапазоне 85-95% как показатель избыточной массы и только у 12% детей ( $n=14$ ) он был менее 85 % (рис. 9).

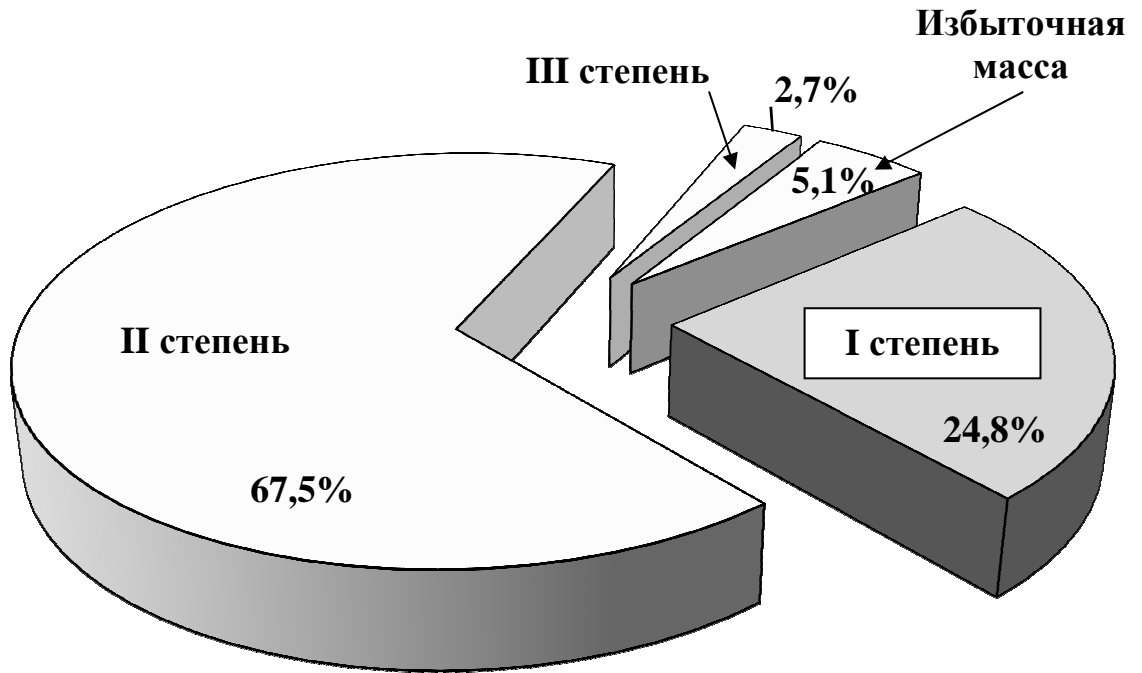


Рис. 8. Частота распределения по степени ожирения у детей  
(Классификация Ю.А. Князева)

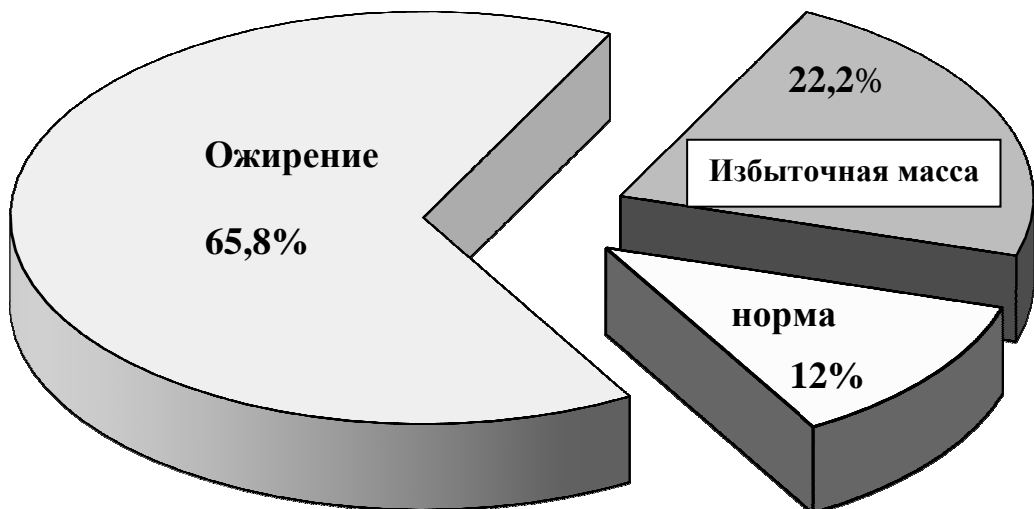


Рис. 9. Частота встречаемости ожирения по ИМТ у детей



Таким образом, оценка массы тела при помощи разных методов помогла установить, что дети находившиеся в диапазоне 85-95% (по ИМТ), уже имели согласно классификации Ю.А. Князева (1982) I степень ожирения.

Расчёт индекса ОТ/ОБ показал, что абдоминальный тип ожирение имели преимущественно 89,7% пациентов (n=105), равномерный – 9,4% (n=11), гиноидный - 0,9% (n=1). Показано, что вероятность развития АО возрастала в 5,5 раза, если дети имели высокорослость (OR=5,5; 95% ДИ [1,06÷32,04]).

Преимущественно смешанную форму ожирения имели 92,3% пациентов (n=108), конституционально - экзогенное ожирение -7,7% детей (n=9).

#### *Оценка полового развития наблюдаемых детей*

По оценке степени полового развития было установлено, что в основной и контрольной группе преобладали дети пубертатного возраста (табл. 11).

Таблица 11

#### Сравнительная оценка полового развития у детей

Стадия пубертата	Основная группа (n=117)		Контроль (n=40)	
	Абс.	%	Абс.	%
Препубертат	45	38,5	16	40
Пубертат	72	61,5	24	60

Среди детей препубертатного возраста в основной и контрольной группе преобладали мальчики, среди детей пубертатного возраста преобладали девочки (табл. 12).

Таблица 12

#### Распределение детей по половому развитию

	Группы	Мальчики (n=73)		Девочки (n=45)	
		Абс.	%	Абс.	%
Препубертат	Основ. гр. (n=45)	39	86,7	6	13,3
	Контроль (n=16)	11	68,7	5	31,3
Пубертат	Основ.гр. (n=72)	34	47,2	38	52,8
	Контроль (n=24)	9	37,5	15	62,5

Средний возраст детей в основной группе в препубертате составил  $9,8 \pm 0,2$  лет, пубертате –  $13,3 \pm 0,2$  лет; в контрольной группе в препубертате –

9,3±0,2 лет, пубертате – 13,8±0,2 лет. Таким образом, эти группы были сопоставимы по возрасту и достоверно не различались.

Установлено, что у 87,2% детей основной группы (n=102) уровень полового развития был своевременным и соответствовал паспортному возрасту. У 12,8% детей (n=15) были различные отклонения в половом развитии, из них у 7,7% детей (n=9) – синдром инвертированного пубертата, у 0,9% (n=1) - «изолированное телархе» (Ma<sub>3</sub> Pb<sub>2</sub> Ax<sub>1</sub> Me<sub>abs</sub>), у 0,9% (n=1) - синдром позднего пубертата (Ax<sub>2</sub> Pb<sub>2</sub> V<sub>5</sub>), у 3,4% (n=4) – врождённая патология половых органов. Врождённая патология у детей проявлялась в виде гипоплазии яичек, правостороннего крипторхизма и паховой ретенции. Кроме того, 2,6% девочек (n=3) имели нарушение менструального цикла в виде отсутствия регулярного цикла. Дети группы контроля в 100% случаев имели своевременное половое развитие.

#### *Объективное обследование детей*

При объективном осмотре детей основной группы обращало на себя внимание, что практически половина детей (44%, n=52) имели трофические расстройства кожи в виде фолликулярного гиперкератоза. У 9,4% подростков (n=11) наблюдалась обильная угревая сыпь на лице.

Стриаторный синдром различной степени выраженности встречался у 56,4% детей (n=66). Основная локализация стрий у обследуемых больных – внутренняя поверхность бёдер и плеч, кожа живота, молочных желёз, ягодиц, реже подколенные ямки. В основном стрии были белого, розового и красного цвета; по толщине - тонкие, узкие. Стрии белого и розового цвета были выявлены у 35% детей (n=41), одновременно белого, розового и красного цвета - у 10,3% пациентов (n=12). Стрии по всему телу встречались у 17,1% детей (n=20), преимущественно в области бёдер у 8,5% (n=11), в области груди – у 2,6% (n=3). Данные симптомы свидетельствуют о гиперпродукции адренокортикотропного гормона и избытке кортизола.

Гиперпигментация кожи (acanthosis nigricans), которая является клиническим маркёром инсулинорезистентности [1], была обнаружена у

66,7% пациентов (n=78). Acantosis nigricans встречалась преимущественно в области шеи у 40,2% детей (n=47), в подмышечной области – у 62,4% (n=73), в местах естественных складок – у 26,5% детей (n=31). Одновременное преобладание гиперпигментации в области шеи, в подмышечной области, в местах естественных складок зафиксированы у 16,2% пациентов с ожирением (n=19). Мраморность и цианотичность встречалась у 30,8% детей (n=36). Ложная гинекомастия выявлена у 37,6% детей (n=44).

У большинства больных ожирением (79,5%) отмечалось нормальное АД (25-89‰). Пограничные значения в виде высокого нормального АД (90-94‰) обнаружены у 7,7% , артериальная гипертензия ( $\geq 95\%$ ) - у 12,8% детей. Из 12,8% детей с артериальной гипертензией 6 человек, или 40% находились в препубертатном возрасте, соответственно 9 человек (60%) – в пубертатном возрасте. Дети группы контроля в 100% случаях имели нормальное АД (табл.13).

Таблица 13

Частота встречаемости показателей АД у наблюдаемых детей

Показатели АД	Основная группа, n=117		Контроль, n=40		p
	Абс.	%	Абс.	%	
>25 и <89‰	93	79,5	100	100	0,001
>90 и <94‰	9	7,7	-	-	0,02
$\geq 95\%$	15	12,8	-	-	0,001

Показатели среднего АД в обеих группах находились в пределах нормальных значений. Однако, средний уровень САД у больных ожирением был достоверно выше, чем в группе контроля – соответственно  $107,85 \pm 1,55$  и  $93,00 \pm 3,07$  мм. рт. ст.,  $p < 0,001$ ; ДАД также было достоверно выше у детей с ожирением – соответственно  $65,30 \pm 0,68$  и  $53,33 \pm 2,70$  мм. рт. ст.,  $p = 0,000$ .

Объективное исследование по остальным органам и системам не выявило существенных отклонений у детей основной группы.

#### *Инструментальное обследование*

При инструментальном обследовании в 43,6% случаев (n=51) у детей с ожирением установлены изменения со стороны сердечно-сосудистой

системы в виде нарушения ритма и проводимости. Нарушения ритма в 32,5% случаев (n=38) характеризовались синусовой тахикардией, в 6% (n=7) - синусовой аритмией, в 0,9% (n=1) - брадикардией. Нарушение проводимости в виде неполной блокады правой ножки пучка Гиса и синдрома ранней реполяризации желудочков регистрировалось в 4,3% случаев (n=5).

При проведении ультразвукового исследования внутренних органов у 16,2% пациентов (n=19) выявлены гепатоспленомегалия, диффузные изменения печени и поджелудочной железы, у 2,6% (n=3) - признаки жирового гепатоза, который имел место только у детей с III степенью ожирения. При УЗИ щитовидной железы только у 3,4% (n=4) детей выявлены изменения: коллоидная киста (0,9%), у трёх детей - диффузные изменения (2,6%), что указывало на отсутствие значимого влияния щитовидной железы, на формирование ожирения в данной выборке детей.

При исследовании глазного дна у 9,4% (n=11) детей были выявлены сосудистые изменения в виде ангиопатии сосудов сетчатки обоих глаз.

Таким образом, сопоставление данных генеалогического и перинатального анамнеза, физического развития в год жизни, клинического обследования позволило установить предикторы формирования ожирения у детей: ожирение у обоих родителей, ожирение в III и IV поколениях по обеим линиям родства, артериальная гипертензия у матери, вредные факторы у отца (служба в ракетных войсках), ОАА (бесплодие, эндометриоз, регрессионная беременность, три и более абортующих данной беременности), хроническая внутриутробная гипоксия плода, раннее введение прикорма (до 4 мес.), высокий рост в год, высокорослость.

Установлена прямая связь между наличием у детей артериальной гипертензии и высокорослости ( $r=0,57$ ;  $p<0,001$ ), артериальной гипертензии и выраженностью абдоминального ожирения ( $r=0,48$ ;  $p<0,03$ ), высокорослостью и абдоминальным ожирением ( $r=0,50$ ;  $p<0,01$ ).

## ГЛАВА IV. МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

### 4.1. Характеристика углеводного обмена у детей с ожирением

Исследование углеводного обмена показало, что средний базальный и постпрандиальный уровни гликемии у детей с ожирением не отклонялись от установленных нормативов (табл. 14). Отмечено, что средний уровень базального ИРИ находился в пределах нормальных значений, составив  $17,0 \pm 0,9$  мМЕ/л, а после стимуляции глюкозой значительно возрос и достиг  $73,8 \pm 4,8$  мМЕ/л. Среднее значение индекса НОМА-R у детей основной группы составило  $3,6 \pm 0,2$  усл. ед., что превышало существующие нормативы (табл. 14). Это свидетельствовало о наличии инсулинорезистентности среди детей с ожирением.

Сравнительный анализ углеводного обмена показал, что средний базальный уровень гликемии не отличался от детей с нормальной массой тела. В то же время постпрандиальная гликемия, содержание ИРИ как базального так и стимулированного, индекса НОМА-R оказались существенно выше в основной группе (табл. 15).

Установлено, что с нарастанием массы тела показатели углеводного обмена также изменялись. В целом у детей с ожирением эти показатели достоверно превышали значения детей группы контроля (табл. 15).

У детей с избыточной массой тела по сравнению с контролем существенных различий не было установлено.

У пациентов с I степенью ожирения в сравнении с контролем выявлены более высокие уровни базальной и постпрандиальной гликемии, базального и стимулированного ИРИ, значения индекса НОМА. При этом средние значения базальной и постпрандиальной гликемии, базального ИРИ, значения индекса НОМА при I степени ожирения были в пределах нормы.

Таблица 14

## Показатели углеводного обмена у детей с ожирением

Показ. углеводного обмена	Собст. данные	ВОЗ, 1999	Тест-система	АНА, 2002	Reaven G.M., 1993; Freedman D.S., 1999; Ten S., 2004	Долгов В.В., Селиванов А.В., Ройтман А.П., 2006	Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., 2007	Аверьянов А.П., 2009	
	Основная группа, n=117							Пре-пубертат	Пубертат
	M±m; σ								
Гликемия натощак (ммоль/л)	4,8±0,04; 0,5	<5,6							
Гликемия через 2 часа (ммоль/л)	6,3±0,1; 1,2	<7,8							
ИРИ натощак (мМЕ/л)	17,0±0,9; 9,8		2,0-25,0	<15 мкЕд/мл					
ИРИ через 2 часа (мМЕ/л)	73,8±4,8; 51,3				<150 мкЕд/мл				
Индекс НОМА-R (усл. ед)	3,6±0,2; 2,0					<2,77	<3,4	<3,0	<3,6

Показатели углеводного обмена у обследуемых детей в зависимости от степени ожирения ( $M \pm m$ )

Показатели углеводного обмена	Основная группа, n=117				Контроль, n=40	p
	Изб. м. т., n=6	Дети с ожирением				
		Все, n=111	I ст. ож., n=29	II ст. ож., n=79		
	1	2	3	4		
Гликемия натощак, ммоль/л	4,7±0,1	4,8±0,04	4,9±0,1	4,8±0,1	4,7±0,1	p <sub>3-5</sub> <0,03
Гликемия ч/з 2 часа, ммоль/л	6,5±0,8	6,3±0,1	6,3±0,1	6,3±0,1	5,6±0,1	p <sub>2-5</sub> =0,000; p <sub>3-5</sub> =0,000; p <sub>4-5</sub> <0,001;
ИРИ натощак, мМЕ/л	9,8±2,8	17,4±0,9	13,4±1,3	18,8±1,2	7,3±0,7	p <sub>1-2</sub> <0,002; p <sub>1-4</sub> <0,004; p <sub>2-5</sub> =0,000; p <sub>3-4</sub> <0,01; p <sub>3-5</sub> =0,000; p <sub>4-5</sub> =0,000;
ИРИ через 2 часа, мМЕ/л	39,4±6,4	75,7±5,0	59,6±6,9	82,9±6,5	33,3±4,7	p <sub>1-4</sub> <0,001; p <sub>2-5</sub> =0,000; p <sub>3-4</sub> <0,04; p <sub>3-5</sub> <0,002; p <sub>4-5</sub> =0,000;
Индекс НОМА, усл. ед	2,0±0,5	3,7±0,2	2,9±0,3	3,9±0,2	1,5±0,2	p <sub>1-2</sub> <0,02; p <sub>1-4</sub> <0,003; p <sub>2-5</sub> =0,000; p <sub>3-4</sub> <0,02; p <sub>3-5</sub> =0,000; p <sub>4-5</sub> =0,000;

При II степени ожирения все показатели были также в пределах референсных значений, за исключением индекса НОМА-R, который составил  $3,9 \pm 0,2$  усл.ед.

Корреляционным анализом подтверждена прямая зависимость между массой тела и уровнем базального ИРИ ( $r=0,51$ ;  $p=0,000$ ), стимулированного ИРИ ( $r=0,43$ ;  $p=0,000$ ), индексом НОМА-R ( $r=0,52$ ;  $p=0,000$ ). Оценка связи между массой тела и постпрандиальным уровнем гликемии показала наличие слабой, но достоверной связи ( $r=0,24$ ;  $p<0,004$ ).

Анализ углеводного обмена показал отсутствие гендерных различий в основной и контрольной группе. В то же время у мальчиков и девочек с ожирением показатели углеводного обмена были выше, чем у детей группы контроля (табл. 16).

Таблица 16

Показатели углеводного обмена у детей в зависимости  
от полового признака

Показатели углеводного обмена	Основная группа n=117		Контроль n=40		p
	Мальчики n=73	Девочки n=44	Мальчики n=20	Девочки n=20	
	1	2	3	4	
Гликемия натощак (ммоль/л)	$4,9 \pm 0,1$	$4,7 \pm 0,1$	$4,7 \pm 0,1$	$4,6 \pm 0,1$	-
Гликемия через 2 часа (ммоль/л)	$6,3 \pm 0,1$	$6,3 \pm 0,2$	$5,6 \pm 0,2$	$5,6 \pm 0,2$	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-4} < 0,008$
ИРИ натощак (мМЕ/л)	$16,1 \pm 1,1$	$18,6 \pm 1,5$	$7,1 \pm 0,8$	$7,6 \pm 1,2$	$p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-4} = 0,000$
ИРИ через 2 часа (мМЕ/л)	$70,9 \pm 6,0$	$78,4 \pm 8,2$	$28,3 \pm 4,6$	$38,5 \pm 8,3$	$p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-4} < 0,005$
Индекс НОМА-R (усл. ед)	$3,4 \pm 0,2$	$3,9 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,2$	$p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-4} = 0,000$

При оценке углеводного обмена в зависимости от стадии полового развития обнаружено, что в основной группе средний базальный и



постпрандиальной уровни гликемии находились в пределах нормальных значений и достоверно не отличались между пациентами пре- и пубертатного возраста (табл. 17).

Таблица 17

Сравнительная характеристика углеводного обмена у детей  
пре- и пубертатного возраста

Показат. углевод. обмена	Основная группа, n=117		Контроль, n=40		p
	Препубертат n=45	Пубертат n=72	Препубертат n=16	Пубертат n=24	
	1	2	3	4	
Гликемия натощак (ммоль/л)	4,9±0,1	4,8±0,1	4,6±0,1	4,7±0,1	-
Гликемия через 2 часа (ммоль/л)	6,3±0,2	6,3±0,1	5,3±0,2	5,7±0,2	p <sub>1-3</sub> <0,005 p <sub>2-4</sub> <0,02
ИРИ натощак (мМЕ/л)	13,3±1,0	19,4±1,3	5,1±0,6	8,9±1,0	p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>1-3</sub> =0,000 p <sub>2-4</sub> =0,000 p <sub>3-4</sub> <0,005
ИРИ через 2 часа (мМЕ/л)	61,3±6,4	81,8±6,6	16,5±3,0	45,0±6,7	p <sub>1-2</sub> <0,04 p <sub>1-3</sub> =0,000 p <sub>2-4</sub> <0,003 p <sub>3-4</sub> <0,002
Индекс НОМА-R (усл. Ед)	2,9±0,2	4,0±0,3	1,1±0,1	1,9±0,2	p <sub>1-2</sub> <0,002 p <sub>1-3</sub> =0,000 p <sub>2-4</sub> =0,000 p <sub>3-4</sub> <0,007

Показатель постпрандиальной гликемии в пре- и пубертатном возрасте в основной группе был существенно выше в сравнении с детьми контроля.

Средний уровень базального ИРИ у детей пре- и пубертатного возраста с ожирением соответствовал референсным значениям. В основной группе дети пубертата имели достоверно более высокие показатели базального и стимулированного ИРИ по сравнению с пациентами препубертата этой же группы и группы контроля.

Дети препубертатного возраста с ожирением также имели достоверно более высокие показатели ИРИ (базального и стимулированного) по сравнению с детьми группы контроля.

Средние значения индекса НОМА-R у детей с ожирением в пубертате превышали существующие нормативы и были достоверно выше, чем у детей в препубертате (соответственно  $4,0 \pm 0,2$  и  $2,9 \pm 0,2$ ,  $p < 0,002$ ) и одновременно – достоверно выше, чем у пубертата группы контроля. Обращало на себя внимание достоверно более высокий индекс НОМА-R в пубертате у детей с нормальной массой тела в сравнении с препубертатом, что подтверждает существующие данные о наличии физиологической ИР в пубертате [1].

Нарушения углеводного обмена (НУО) в целом выявлены у 57,3% детей с ожирением ( $n=67$ ), что было достоверно чаще, чем в группе контроля (табл. 18). Один вариант НУО встречался у 59,7% детей ( $n=40$ ), два – у 32,8% ( $n=22$ ), три НУО - у 7,5% пациентов.

Таблица 18

Частота вариантов нарушений углеводного обмена у наблюдаемых детей

Показатель	Основная группа, $n=117$		Контроль, $n=40$		p
	n	%	n	%	
НУО в целом	67	57,3	5	12,5	0,000
1НУО	40	59,7	4	80	-
2НУО	22	32,8	1	20	-
3НУО	5	7,5	-	-	0,02

По данным ОГТТ нарушения углеводного обмена выявлены у 17,1% детей с ожирением ( $n=20$ ), из них НГН имела место у 6,8% пациентов ( $n=8$ ), НТГ - у 10,3% детей ( $n=12$ ). Высокий базальный уровень ИРИ отмечен у 17,1% пациентов с ожирением, ИР – у 49,6% ( $n=58$ ) (табл. 19., рис. 10).

Важно подчеркнуть, что дети группы контроля также имели НГН (7,5%), НТГ (2,5%) и ИР (5%). Таким образом, установлено, что атрибутивный риск развития ИР увеличивался на 44,6% ( $AR=44,6\%$  [ $33,3 \pm 55,7$ ],  $p < 0,001$ ) при наличии ожирения, а вероятность развития ИР у детей с ожирением возрастала практически в 19 раз ( $OR=18,68$ ; 95% ДИ [ $4,1 \div 117,5$ ]).

Частота отдельных нарушений углеводного обмена и  
инсулинорезистентности у наблюдаемых детей по данным ОГТТ

Показатель	Основная группа, n=117		Контроль, n=40		p
	n	%	n	%	
НГН	8	6,8	3	7,5	-
НТГ	12	10,3	1	2,5	0,05
НГН+НТГ	20	17,1	4	10	-
↑ баз. ИРИ	20	17,1	-	-	0,000
ИР	58	49,6	2	5	0,000

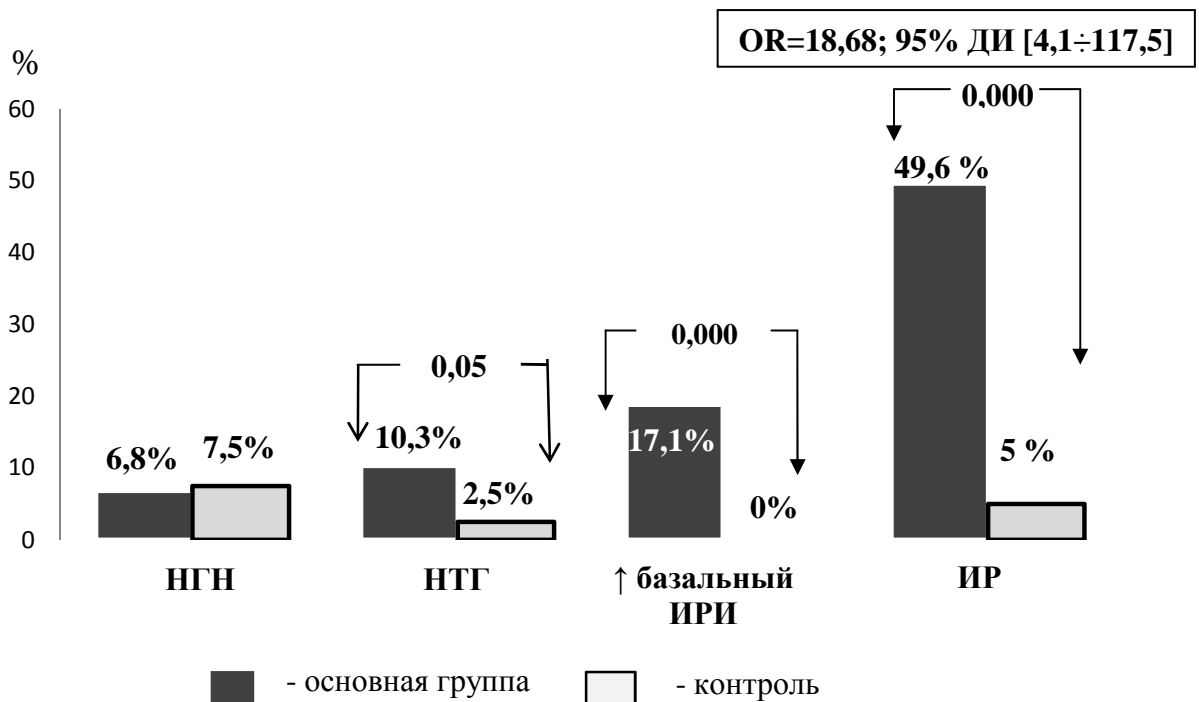


Рис.10. Частота встречаемости нарушений углеводного обмена и ИР  
у наблюдаемых детей по данным ОГТТ

Анализ частоты встречаемости НУО в зависимости от степени ожирения показал, что с увеличением массы тела существенно возрастает частота встречаемости инсулинорезистентности (рис. 11, табл. 20).

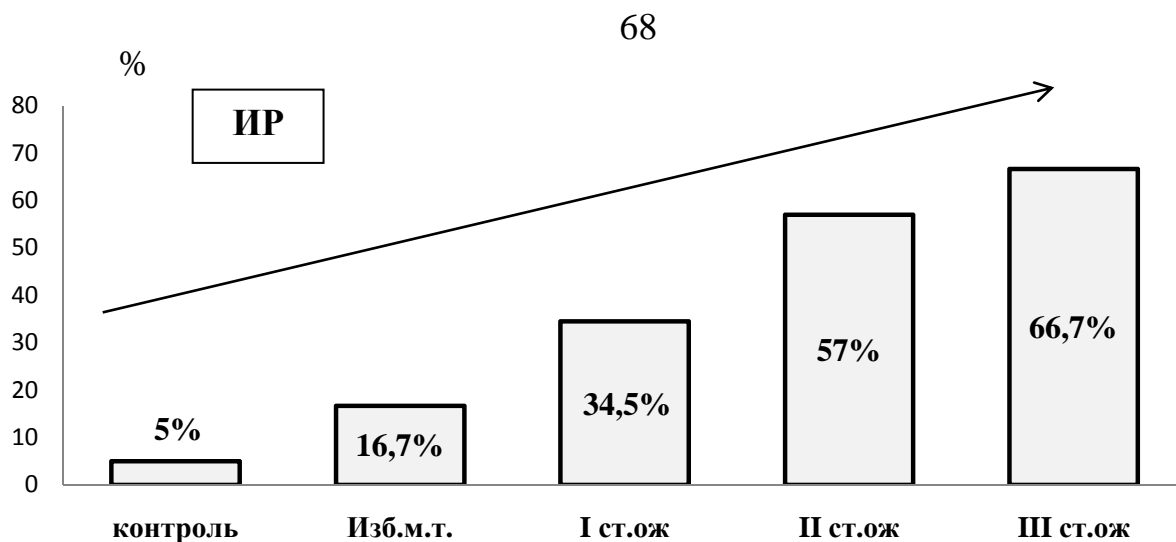


Рис. 11. Частота встречаемости ИР у наблюдаемых детей в зависимости от степени ожирения

Расчёт ассоциативных показателей установил, что атрибутивный риск развития ИР у детей с ожирением увеличивается на 29,5% ( $AR=29,5\%$  [ $10,8\div 48$ ]) при наличии I степени ожирения, на 52% ( $AR=52\%$  [ $39,2\div 64,6$ ]) – II степени ожирения, на 61,7% ( $AR=61,7\%$  [ $8,0\div 115,4$ ]) – III степени ожирения. Доказано, что вероятность развития ИР у детей с ожирением возрастает в 10 раз при наличии I степени ожирения у детей, в 25 раз при наличии II степени и в 38 раз - при наличии III степени ожирения (табл. 21).

Обращает на себя внимание, что треть детей с избыточной массой тела уже имели нарушения толерантности к глюкозе в 33,3% случаев и в 16,7% - ИР (табл. 20).

Анализ частоты встречаемости нарушений углеводного обмена в зависимости от пола показал, что у мальчиков и девочек с ожирением практически с одинаковой частотой встречались НГН (соответственно 9,6% и 2,3%), НТГ (11% и 9,1%), ИР (46,6% и 54,5%).

Анализ частоты встречаемости НУО в зависимости от стадии полового созревания выявил, что в основной группе дети пубертата чаще имели ИР по сравнению с детьми препубертата (соответственно 58,3% и 35,6%,  $p<0,02$ ) и одновременно - чаще, чем дети пубертата группы контроля (соответственно 58,3% и 8,3%,  $p<0,001$ ) (табл. 22).

Таблица 20

Частота встречаемости нарушений углеводного обмена и ИР у наблюдаемых детей в зависимости от степени ожирения

Показ. углевод. обмена	Изб. м. т., n=6		I ст.ож., n=29		II ст.ож., n=79		III ст.ож., n=3		Контроль, n=40		p
	1		2		3		4		5		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
НГН	-	-		10,3	5	6,3	-	-	3	7,5	$p_{1-3}<0,02; p_{3-4}<0,02$
НТГ	2	33,3		3,4	9	1,4	-	-	1	2,5	$p_{3-4}<0,002; p_{3-5}<0,002$
ИР	1	6,7	10	4,5	45	57	2	6,7	2	5	$p_{1-3}<0,05; p_{2-3}<0,05; p_{2-5}<0,005; p_{3-5}<0,001; p_{4-5}<0,05$

Таблица 21

Роль ожирения в формировании ИР у детей

Признак	Ожир. (+), n=117		Ожир.(-), n=40		AR 95% ДИ	p <	$\chi^2$	p<	Критер Фишер	Попр. Йетса	p<	OR 95% ДИ
	n	%	n	%								
ИР	I степень, n=29				29,5 [10,8÷48]	0,005	10,17	0,001	0,002 0,003	8,22	0,004	10,0 [1,8÷73,9]
	10	34,5	2	5								
ИР	II степень, n=79				52 [39,2÷64,6]	0,001	30,00	0,000	0,000 0,000	27,87	0,000	25,2 [5,4÷162]
	45	57	2	5								
ИР	III степень, n=3				61,7 [8,0÷115,4]	0,05	12,58	0,000	0,02 0,02	6,33	0,01	38 [1,6÷1967,1]

Частота встречаемости нарушений углеводного обмена и ИР  
в зависимости от стадии полового развития

Показат. углевод. обмена	Основная группа, n=117				Контроль, n=40				p
	Препубертат n=45		Пубертат n=72		Препубертат n=16		Пубертат n=24		
	1		2		3		4		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
НГН	5	11,1	3	4,2	1	6,3	-	-	-
НТГ	4	8,9	8	11,1	-	-	1	4,2	$p_{1-3} < 0,05$
ИР	16	35,6	42	58,3	-	-	2	8,3	$p_{1-2} < 0,02$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$

Расчёт ассоциативных показателей установил, что у детей с ожирением при наступлении пубертата AR развития ИР увеличивался на 22,7% ( $AR=22,7\%$  [4,8±40,8],  $p < 0,02$ ), а вероятность развития ИР возрастала в 2,5 раза ( $OR=2,54$ ; 95% ДИ [1,1÷5,9]).

Частота встречаемости ИР среди детей препубертата с ожирением также была выше, чем у пациентов препубертата с нормальной массой тела.

Анализ значений базального ИРИ у детей с ожирением показал, что в ряде случаев, даже при нормальных его показателях имеет место ИР. В связи с этим отдельно были проанализированы показатели углеводного обмена в зависимости от разных уровней базального ИРИ. Согласно поставленной цели все дети с ожирением были разделены на две группы. Первую группу (I) составили дети с нормальным базальным уровнем ИРИ ( $ИРИ_0$ ) (n=97) – 2,0-25,0 мМЕ/л, вторую группу (II) - с высоким базальным уровнем ИРИ (n=20).

Средний уровень ИРИ в I группе составил  $13,7 \pm 0,6$  мМЕ/л, во II -  $33,3 \pm 2,0$  мМЕ/л (табл. 23). Установлено, что в I и II группе средний базальный и постпрандиальный уровни гликемии находились в пределах нормальных значений и не отличались между собой. Средний уровень индекса НОМА-R в I группе имел нормальные значения, и был статистически значимо ниже, чем у пациентов II группы (соответственно

2,9±0,1 и 6,8±0,4, p=0,000).

Таблица 23

Показатели углеводного обмена у детей в зависимости от уровня базального ИРИ

Показатели углеводного обмена	I группа, n=97 M±m=13,7±0,6 мМЕ/л	II группа, n=20 M±m=33,3±2,0 мМЕ/л	p
Гликемия натощак (ммоль/л)	4,8±0,1	4,9±0,1	-
Глик. через 2 часа (ммоль/л)	6,3±0,1	6,3±0,3	-
ИРИ через 2 часа (мМЕ/л)	64,1±4,5	118,9±14,0	0,000
Индекс НОМА-R (усл. ед)	2,9±0,1	6,8±0,4	0,000

Установлено, что относительный риск развития ИР увеличивался в 2,6 раза, если имел место высокий уровень базального ИРИ у детей с ожирением (RR=2,6 95% ДИ [1,99±3,27]). Атрибутивный риск развития ИР увеличивался на 60,8%, если ребёнок с ожирением имел высокий базальный уровень ИРИ, не зависимо от уровня гликемии (табл. 24).

Таблица 24

Частота встречаемости ИР при нормальном и высоком базальном уровне ИРИ детей с ожирением

Признак		Инсулинорезистентность
I группа	n	38
	%	39,2
II группа	n	20
	%	100
AR 95%ДИ		60,8 [51,2±70,5]
p <		0,01
x <sup>2</sup>		24,54
p <		0,000
Критерий Фишера		0,000; 0,000
Поправка Йетса		22,17
p <		0,000
RR 95%ДИ		2,6 [1,99±3,27]

Таким образом, анализ углеводного обмена у детей с ожирением показывает, что нарушения углеводного обмена имеют место у 57,3% детей с

ожирением. Из всех обследуемых детей с ожирением 6,8% имеют нарушения в виде гликемии натощак и 10,3% - нарушение толерантности к глюкозе. У половины детей с ожирением выявлена ИР (49,6%).

Доказана прямая зависимость между увеличением степени ожирения и нарастанием постпрандиальной гликемии, ИРИ (базального и стимулированного) и ИР. Отмечено, что с увеличением степени ожирения существенно возрастает частота встречаемости ИР. Показано, что вероятность развития ИР у детей с ожирением возрастает в 10 раз при наличии I степени, в 25 раз - при наличии II степени, в 38 раз - при наличии III степени ожирения.

Доказано, что вероятность развития ИР возрастает практически в 19 раз при наличии у ребёнка ожирения (OR=18,68; 95% ДИ [4,1÷117,5]). Обращает на себя внимание, что дети с избыточной массой тела в трети случаев (33,3%) имеют нарушение толерантности к глюкозе и в 16,7% - ИР.

Установлено, что дети с ожирением, находясь в пубертатном периоде, имеют достоверно более высокие показатели ИРИ (базального и стимулированного), более высокий и превышающий нормативные значения индекс НОМА-R по сравнению с детьми препубертатного возраста.

Установлено, что вступление детей с ожирением в пубертат в 2,5 раза увеличивает риск развития ИР (OR=2,54; 95% ДИ [1,1÷5,9]).

Обращает на себя внимание достоверно более высокий индекс НОМА-R в пубертате у детей с нормальной массой тела в сравнении с препубертатом, что подтверждает существующие данные о наличии физиологической ИР в пубертатном возрасте [1].

Установлено, что дети с высоким базальным уровнем ИРИ, независимо от уровней гликемии, имеют в 100% случаев инсулинорезистентность. Относительный риск развития ИР при ожирении увеличивается в 2,6 раза, если ребёнок имеет высокий базальный уровень ИРИ (RR=2,6; 95%ДИ [1,99±3,27]).



#### 4.2. Характеристика липидного обмена у детей с ожирением

При оценке состояния липидного обмена у детей с ожирением обнаружено, что средние показатели ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП и ИА находились в пределах референсных значений (табл. 25).

Таблица 25

Показатели липидного обмена у детей основной группы

Показатели липидного обмена	Нормативы	Тест-система	Основная группа, n=117 M±m; σ
ОХС, ммоль/л	< 5,17	-	4,1±0,1; 0,7
ТГ, ммоль/л	< 1,70	-	1,0±0,04; 0,5
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	-	-	0,5±0,02; 0,2
ХС – ЛПНП, ммоль/л	< 3,35	-	2,2±0,1; 0,6
ХС – ЛПВП, ммоль/л	< 1,03	-	1,3±0,04; 0,5
ИА, отн.ед.	> 4,00	-	2,3±0,1; 1,0
СЖК, ммоль/л	-	мужчины 0,1-0,60 женщины 0,1-0,45	0,7±0,01; 0,1
СЖК/ТГ, усл. ед.	-	-	0,9±0,04; 0,4

При этом концентрация СЖК у детей основной группы превышала норматив, составив 0,7±0,01 ммоль/л. Сравнительный анализ липидного обмена показал, что средние содержания показателей ОХС и ХС-ЛПНП у детей основной группы не отличались от группы контроля (табл. 26).

Таблица 26

Сравнительный анализ липидного обмена у детей основной и контрольной групп

Показатели липидного обмена	Основная группа, n=117	Контроль, n=40	p
ОХС, ммоль/л	4,1±0,1	4,1±0,1	-
ТГ, ммоль/л	1,0±0,04	0,7±0,1	0,001
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,5±0,02	0,3±0,03	0,001
ХС – ЛПНП, ммоль/л	2,2±0,1	2,3±0,1	-
ХС – ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,04	1,5±0,04	0,03
ИА, отн.ед.	2,3±0,1	1,8±0,1	0,004
СЖК, ммоль/л	0,73±0,01	0,54±0,04	0,000
СЖК/ТГ, усл. ед.	0,9±0,04	0,9±0,1	-

В то же время у детей с ожирением выявлено достоверное повышение уровня ТГ ( $p < 0,001$ ), ХС-ЛПОНП ( $p < 0,001$ ), СЖК ( $p = 0,000$ ), ИА ( $p < 0,004$ ) и снижение ХС-ЛПВП ( $p < 0,03$ ) по сравнению с детьми, имевшими нормальную массу тела.

Таким образом, снижение антиатерогенного класса липопротеидов - ХС-ЛПВП и повышение ИА у детей с ожирением указывало на формирование атерогенной дислипидемии уже в детском возрасте.

Установлено, что выраженность изменений липидного обмена нарастала с прогрессированием ожирения. Так, у детей с избыточной массой тела все показатели липидного спектра находились в пределах нормальных значений, за исключением уровня СЖК, который составил  $0,6 \pm 0,2$  ммоль/л, что превышало норматив тест-системы (табл. 27). Дети с избыточной массой тела в сравнении с детьми с ожирением, имели достоверно более низкий уровень ТГ ( $p < 0,04$ ), ХС-ЛПОНП ( $p < 0,04$ ), ИА ( $p < 0,02$ ) и более высокий уровень ХС-ЛПВП ( $p < 0,03$ ); в сравнении с I степенью – по всем исследуемым показателям не отличались, в сравнении с контролем – также не имели различий.

У детей с ожирением выявлено достоверное повышение уровня ТГ ( $p = 0,000$ ), ХС-ЛПОНП ( $p = 0,000$ ), СЖК ( $p = 0,000$ ), ИА ( $p < 0,002$ ) и снижение ХС-ЛПВП ( $p < 0,02$ ) по сравнению с контролем.

При I степени ожирения все показатели липидного спектра находились в пределах референсных значений, за исключением уровня СЖК, который значительно превышал нормативы и составлял  $0,7 \pm 0,02$  ммоль/л. Все показатели липидного обмена у пациентов с I степенью ожирения не отличались от аналогичных показателей детей группы контроля, за исключением уровня СЖК, который был достоверно выше (соответственно  $0,7 \pm 0,02$  и  $0,5 \pm 0,04$ ,  $p = 0,000$ ).

Для II степени ожирения было характерно достоверное повышение уровня ТГ ( $p = 0,000$ ), ХС-ЛПОНП ( $p = 0,000$ ), СЖК ( $p = 0,000$ ) и снижение уровня ХС-ЛПВП ( $p = 0,000$ ) по сравнению с контрольной группой и детьми

Таблица 27

Показатели липидного обмена у обследуемых детей в зависимости от степени ожирения ( $M \pm m$ )

Показатели липидного обмена	Основная группа, n=117				Контроль, n=40	p
	Изб. м. т., n=6	Дети с ожирением				
		Все, n=111	I ст. ож., n=29	II ст. ож., n=79		
	1	2	3	4		
ОХС, ммоль/л	4,0±0,3	4,0±0,1	4,1±0,1	4,1±0,1	4,1±0,1	-
ТГ, ммоль/л	0,7±0,1	1,1±0,05	0,9±0,1	1,1±0,1	0,7±0,1	p <sub>1-2</sub> <0,04; p <sub>1-4</sub> <0,03; p <sub>2-5</sub> =0,000; p <sub>3-4</sub> <0,01; p <sub>4-5</sub> =0,000
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,3±0,04	0,5±0,02	0,4±0,03	0,5±0,02	0,3±0,03	p <sub>1-2</sub> <0,04; p <sub>1-4</sub> <0,03; p <sub>2-5</sub> <0,001; p <sub>3-4</sub> <0,01; p <sub>4-5</sub> =0,000
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,1±0,2	2,3±0,1	2,1±0,1	2,3±0,1	2,3±0,1	-
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,6±0,1	1,3±0,04	1,5±0,1	1,2±0,04	1,5±0,05	p <sub>1-2</sub> <0,03; p <sub>1-4</sub> <0,01; p <sub>2-5</sub> <0,02; p <sub>3-4</sub> <0,002; p <sub>4-5</sub> =0,000
ИА, усл. ед.	1,6±0,2	2,4±0,1	1,9±0,1	2,5±0,1	1,8±0,1	p <sub>1-2</sub> <0,02; p <sub>1-4</sub> <0,01; p <sub>2-5</sub> <0,002; p <sub>3-4</sub> <0,001; p <sub>4-5</sub> =0,000
СЖК, ммоль/л	0,6±0,2	0,7±0,01	0,7±0,02	0,7±0,01	0,5±0,04	p <sub>2-5</sub> =0,000; p <sub>3-5</sub> =0,000; p <sub>4-5</sub> =0,000
СЖК/ТГ, усл. ед.	0,9±0,2	0,9±0,04	1,1±0,1	0,8±0,04	0,9±0,1	p <sub>3-4</sub> <0,001

I степени ожирения. Средний уровень СЖК у детей со II степенью ожирения превышал норматив, но не отличался от аналогичных показателей детей с I степенью. Среднее содержание ОХС и ХС-ЛПНП, независимо от степени ожирения, находилось в пределах нормальных значений и не отличалось от детей группы контроля.

Индекс СЖК/ТГ достоверно снижался у детей со II степенью ожирения по сравнению с I (соответственно  $0,8 \pm 0,04$  и  $1,1 \pm 0,1$ ,  $p < 0,001$ ), что указывало на сдвиг в системе липолиз–липогенез в сторону липогенеза у детей со II степенью ожирения.

Корреляционным анализом установлена прямая зависимость между показателями массы тела и уровнем ТГ ( $r=0,27$ ;  $p < 0,001$ ), ХС-ЛПОНП ( $r=0,27$ ;  $p < 0,001$ ), СЖК ( $r=0,27$ ;  $p < 0,001$ ), ИА ( $r=0,32$ ;  $p=0,0000$ ) и обратная связь - с уровнем ХС-ЛПВП ( $r=-0,34$ ;  $p=0,000$ ). Оценка связи между массой тела и индексом СЖК/ТГ показала наличие слабой отрицательной, но достоверной связи ( $r=-0,16$ ;  $p < 0,05$ ), означающей превалирование степени липогенеза над степенью липолиза при нарастании массы тела.

Анализ липидного обмена по гендерному признаку показал отсутствие различий между мальчиками и девочками основной группы (табл. 28).

Для мальчиков и девочек с ожирением был характерен более высокий уровень СЖК по сравнению с контрольной группой (соответственно  $0,7 \pm 0,01$  и  $0,5 \pm 0,1$ ,  $p=0,000$ ;  $0,7 \pm 0,01$  и  $0,6 \pm 0,1$ ,  $p < 0,04$ ). У мальчиков с ожирением выявлены достоверно более высокие показатели ТГ ( $p < 0,001$ ), ХС-ЛПОНП ( $p < 0,001$ ), для девочек – более высокий ИА ( $p < 0,01$ ) и более низкая концентрация ХС-ЛПВП ( $p < 0,01$ ) по сравнению с детьми группы контроля. Снижение липопротеидов антиатерогенного класса и повышение ИА у девочек основной группы свидетельствовало о более высоком риске формирования процессов атерогенеза у девочек.

Независимо от половой принадлежности, среднее содержание ОХС и ХС-ЛПНП находилось в пределах нормальных значений и не отличалось от группы контроля. Обращало на себя внимание, что в контрольной группе

Показатели липидного обмена у детей в зависимости  
от полового признака

Показатели липидного обмена	Основная группа, n=117		Контроль, n=40		p
	Мальчики (n=73)	Девочки (n=44)	Мальчики (n=20)	Девочки (n=20)	
	1	2	3	4	
ОХС, ммоль/л	4,1±0,1	4,0±0,1	4,1±0,2	4,1±0,1	-
ТГ, ммоль/л	1,1±0,1	1,0±0,1	0,7±0,1	0,8±0,1	p <sub>1-3</sub> <0,001
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,5±0,03	0,4±0,03	0,3±0,03	0,4±0,1	p <sub>1-3</sub> <0,001
ХС – ЛПНП, ммоль/л	2,2±0,1	2,3±0,1	2,4±0,2	2,1±0,1	-
ХС – ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,1	1,3±0,1	1,4±0,1	1,6±0,1	p <sub>2-4</sub> <0,01
ИА, отн.ед.	2,3±0,1	2,3±0,1	2,0±0,2	1,7±0,2	p <sub>2-4</sub> <0,01
СЖК, ммоль/л	0,7±0,01	0,7±0,01	0,5±0,1	0,6±0,1	p <sub>1-3</sub> =0,000 p <sub>2-4</sub> <0,04 p <sub>3-4</sub> <0,05
СЖК/ТГ, у. е.	0,8±0,04	0,9±0,1	0,8±0,1	1,2±0,2	

средний уровень СЖК был выше нормативных значений и выше у девочек по сравнению с мальчиками (соответственно 0,6±0,1 и 0,5±0,1, p<0,05).

Анализ липидного обмена в зависимости от стадии полового развития показал отсутствие достоверных различий у детей с ожирением в пре- и пубертатном возрасте (табл. 29).

По сравнению с группой контроля средний уровень ТГ (p<0,004), ХС-ЛПОНП (p<0,004), СЖК (p=0,000) у детей препубертатного возраста основной группы был достоверно выше.

В пубертатном возрасте дети с ожирением также имели достоверно более высокие средние значения ТГ (p<0,05), СЖК (p=0,000), чем дети пубертатного возраста с нормальной массой тела.

Обращало на себя внимание, что дети с ожирением в пубертате имели более высокий ИА (p<0,01) по сравнению с детьми группы контроля. Выявлено, что дети препубертата в основной группе имели достоверно более

Сравнительная характеристика липидного обмена у детей  
пре- и пубертатного возраста

Показат. липид. обмена	Основная группа, n=117		Контроль, n=40		p
	Препубертат (n=45)	Пубертат (n=72)	Препубертат (n=16)	Пубертат (n=24)	
	1	2	3	4	
ОХС, ммоль/л	4,2±0,1	4,0±0,1	4,4±0,2	3,9±0,1	p <sub>3-4</sub> <0,03
ТГ, ммоль/л	1,1±0,1	1,0±0,1	0,7±0,1	0,8±0,1	p <sub>1-3</sub> <0,004 p <sub>2-4</sub> <0,05
ХС- ЛПОНП, ммоль/л	0,5±0,03	0,5±0,02	0,3±0,03	0,4±0,04	p <sub>1-3</sub> <0,004
ХС – ЛПНП, ммоль/л	2,3±0,1	2,2±0,1	2,5±0,2	2,1±0,1	p <sub>3-4</sub> <0,05
ХС – ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,1	1,3±0,1	1,6±0,1	1,4±0,1	-
ИА, отн.ед.	2,2±0,1	2,4±0,1	1,8±0,2	1,8±0,2	p <sub>2-4</sub> <0,01
СЖК, ммоль/л	0,7±0,01	0,7±0,1	0,6±0,1	0,5±0,1	p <sub>1-3</sub> =0,000 p <sub>2-4</sub> =0,000
СЖК/ТГ, усл. ед.	0,9±0,1	0,9±0,1	1,0±0,2	0,9±0,2	p <sub>1-3</sub> =0,000

низкий индекс СЖК/ТГ, чем пациенты группы контроля (соответственно 0,9±0,1 и 1,0±0,2 усл. ед., p=0,000). Это показывает, что интенсивность процессов липогенеза превышает интенсивность процессов липолиза у детей препубертата, страдающих ожирением, по сравнению с детьми, с нормальной массой тела.

Обнаружено, что у детей препубертатного возраста группы контроля показатели ОХС и ХС-ЛПНП оказались достоверно выше, чем у пубертатного возраста (соответственно 4,4±0,2 и 3,9±0,1 ммоль/л, p<0,03; 2,5±0,2 и 2,1±0,1 ммоль/л, p<0,05), что можно объяснить онтогенетическими особенностями липидного обмена в этом возрасте [46]; в то же время не

исключаются воздействия стрессовых факторов, которые могут приводить к повышению ОХС и ЛПНП.

Проанализированы показатели липидного обмена у детей пре- и пубертатного возраста в зависимости от прогрессирования ожирения. Выраженность нарушений липидного обмена нарастала с переходом от степени к степени, как в пре- так и пубертате (табл.30). Для пациентов в препубертате основной группы было характерно нарастание ИА и снижение ХС-ЛПВП. Уровень СЖК в препубертате начинал увеличиваться уже при I степени ожирения. При I и II степени ожирения уровень СЖК был достоверно выше, чем у детей группы контроля.

В пубертате выявлено, что с нарастанием степени ожирения возрастает концентрация ТГ, ХС-ЛПОНП, ИА и снижается уровень ХС-ЛПВП. Аналогично препубертату, уровень СЖК при I и II степени ожирения был достоверно выше по сравнению с контролем. Выявлено, что дети в пубертате при II степени ожирения имели более низкий индекс СЖК/ ТГ ( $p < 0,002$ ), чем при I степени. Это свидетельствовало о том, с увеличением степени ожирения именно в пубертате происходит более выраженный сдвиг в сторону липогенеза в сравнении с препубертатом.

При оценке частоты встречаемости нарушений липидного обмена установлено, что пограничный уровень ОХС был зарегистрирован у 10,3% детей основной группы (табл. 31). Пациентов с высоким уровнем ОХС в нашем исследовании не было. Гипертриглицеридемия выявлялась в 3,4% случаев, пограничный уровень обнаружен - у 5,1% детей. Практически четверть детей (23,9%) имели низкий уровень ХС-ЛПВП, 4,3% - высокий уровень ХС-ЛПНП, 6% - высокий индекс атерогенности. Высокий уровень СЖК имел место у 95,7% детей, из них у 58,1% мальчиков и 37,6% - девочек. Анализ частоты встречаемости нарушений липидного обмена в зависимости от степени ожирения показал, что наиболее часто липидные нарушения имели дети со II степенью ожирения (табл. 32).

Практически у трети детей при II (30,4%) и III (33,3%) степенях

Показатели липидного обмена у детей пре- и пубертатного возраста в зависимости от степени ожирения ( $M \pm m$ )

Показатели липидного обмена	Препубертат			Пубертат			p
	I ст. ож., n=13	II ст. ож., n=30	Контроль, n=16	I ст. ож., n=16	II ст. ож., n=49	Контроль, n=24	
	1	2	3	4	5	6	
ОХС, ммоль/л	4,2±0,2	4,2±0,1	4,4±0,2	4,1±0,2	4,0±0,1	3,9±0,1	-
ТГ, ммоль/л	1,0±0,1	1,1±0,1	0,7±0,1	0,8±0,1	1,1±0,1	0,8±0,1	p <sub>1-3</sub> <0,05; p <sub>2-3</sub> <0,003; p <sub>4-5</sub> <0,01; p <sub>5-6</sub> <0,005;
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,4±0,1	0,5±0,04	0,3±0,03	0,4±0,03	0,5±0,03	0,4±0,05	p <sub>1-3</sub> <0,05; p <sub>2-3</sub> <0,003; p <sub>4-5</sub> <0,01; p <sub>5-6</sub> <0,007;
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,1±0,2	2,4±0,1	2,5±0,2	2,2±0,2	2,3±0,1	2,1±0,1	-
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,7±0,2	1,3±0,1	1,6±0,1	1,4±0,1	1,2±0,1	1,4±0,1	p <sub>1-2</sub> <0,02; p <sub>2-3</sub> <0,02; p <sub>5-6</sub> <0,009;
ИА, усл. ед.	1,7±0,2	2,5±0,2	1,8±0,2	2,1±0,2	2,6±0,1	1,8±0,2	p <sub>1-2</sub> <0,01; p <sub>2-3</sub> <0,02; p <sub>5-6</sub> <0,002;
СЖК, ммоль/л	0,7±0,04	0,7±0,02	0,6±0,1	0,8±0,03	0,7±0,01	0,5±0,1	p <sub>1-3</sub> <0,05; p <sub>2-3</sub> <0,001; p <sub>4-6</sub> <0,003; p <sub>5-6</sub> =0,000
СЖК/ТГ, усл. ед	1,0±0,2	0,8±0,1	1,0±0,2	1,1±0,1	0,8±0,1	0,9±0,2	p <sub>4-5</sub> <0,002



Частота встречаемости вариантов нарушений липидного обмена  
у детей основной группы

Показатель	Интерпретация уровней по NCEP (2006), ммоль/л		Частота		Средние показатели M±m
			Абс.	%	
ОХС, ммоль/л	Нормальный	< 5,17	105	89,7	3,9±0,1
	Пограничный	5,17 – 6,20	12	10,3	5,31±0,05
	Высокий	> 6,20	-	-	-
ТГ, ммоль/л	Нормальный	< 1,70	107	91,5	0,9±0,03
	Пограничный	1,70 – 2,27	6	5,1	2,0±0,1
	Высокий	> 2,27	4	3,4	2,3±0,03
ХС – ЛПНП, ммоль/л	Нормальный	< 3,35	112	95,7	2,2±0,1
	Пограничный	3,35 – 4,12	5	4,3	3,5±0,1
	Высокий	> 4,12	-	-	-
ХС – ЛПВП, ммоль/л	Низкий	< 1,03	28	23,9	0,9±0,02
ИА, отн.ед.	Высокий	> 4,00	7	6,0	4,5±0,1
СЖК, ммоль/л	Высокий	муж. >0,60	68	58,1	0,7±0,01
		жен. >0,45	44	37,6	0,7±0,02

ожирения была выявлена гипоальфахолестеринемия. Обращало на себя внимание, что все дети с избыточной массой тела имели высокий уровень СЖК при отсутствии других нарушений жирового обмена. Важно подчеркнуть, что дети группы контроля также имели в 12,5% случаев высокий уровень ОХС, в 2,5% случаев - ТГ, в 5% - ХС-ЛПНП, в 5% случаев - низкие значения ХС-ЛПВП, а у 45% детей был выявлен высокий СЖК.

При оценке связи фракций липидного обмена и формирования ожирения у детей через показатель отношения шансов установлено, что вероятность развития ожирения возрастает в 27 раз, если дети имеют высокий уровень СЖК (OR=27,38; 95%ДИ [8,36÷95,76]), это позволяет говорить о том, что СЖК являются маркером развития ожирения у детей (табл. 33).

Расчет ассоциативных показателей свидетельствует о том, что атрибутивный риск гипоальфахолестеринемии увеличивался на 18,9% (AR=18,9% [8,7±29,1], p<0,001), а вероятность его развития возрастает в 6 раз (OR=5,98; 95%ДИ [1,29÷38,25]), если ребёнок имеет ожирение (табл. 34).

Таблица 32

Частота встречаемости нарушений липидного обмена у детей в зависимости от степени ожирения

Показ. липид. обмена	Дети с ожирен., n=117		Изб. м. т., n=6		I ст., n=29		II ст., n=79		III ст., n=3		Контр., n=40		p
	1		2		3		4		5		6		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
↑ОХС	12	10,3	-	-	5	17,2	7	8,9	-	-	5	12,5	p <sub>2-3</sub> <0,02; p <sub>2-4</sub> <0,005; p <sub>2-5</sub> <0,02; p <sub>3-5</sub> <0,02
↑ТГ	10	8,5	-	-	-	-	10	12,7	-	-	1	2,5	p <sub>3-4</sub> <0,001
↑ХС-ЛПНП	5	4,3	-	-	1	3,4	4	5,1	-	-	2	5	-
↓ХС-ЛПВП	28	23,9	-	-	3	10,3	24	30,4	1	33,3	2	5	P <sub>1-6</sub> <0,001; p <sub>2-4</sub> <0,001; p <sub>3-4</sub> <0,001; p <sub>4-6</sub> <0,001
↑ИА	7	6,0	-	-	-	-	7	8,9	-	-	-	-	P <sub>1-6</sub> <0,01; p <sub>2-4</sub> <0,01; p <sub>3-4</sub> <0,005; p <sub>4-5</sub> <0,01;
↑СЖК	112	95,7	6	100	28	96,6	75	95	3	100	18	45	P <sub>1-6</sub> =0,000; p <sub>2-4</sub> <0,05; p <sub>2-6</sub> =0,000; p <sub>3-6</sub> =0,000; p <sub>4-6</sub> =0,000; p <sub>5-6</sub> =0,000

Таблица 33

Роль высокого уровня СЖК в формировании ожирения у детей

Признак	↑СЖК(+) n=130		↑СЖК(-) n=27		AR 95% ДИ	p <	x <sup>2</sup>	p <	Критер Фишер	Попр. Йетса	p <	OR 95% ДИ
	n	%	n	%								
Ожирение	112	86,2	5	18,5	67,7 [51,13÷82,87]	0,000	53,87	0,000	0,000; 0,000	50,36	0,000	27,38 [8,36÷95,76]

Таблица 34

Риск гипохолестеринемии у детей в зависимости от ожирения

Признак	Ожир. (+) n=117		Ожир. (-) n=40		AR 95% ДИ	p <	x <sup>2</sup>	p <	Крит Фишер	Попр. Йетса	p <	OR 95% ДИ
	n	%	n	%								
↓ХС-ЛПВП	28	23,9	2	5	18,9 [8,7÷29,1]	0,001	6,91	0,008	0,005; 0,009	5,74	0,02	5,96 [1,29÷38,25]
	II степень, n=79		2	5	25,4 [17,2÷33,6]	0,001	10,02	0,001	0,001; 0,001	8,59	0,003	8,29 [1,74÷54,03]

Одновременно с этим доказано, что если дети имеют II степень ожирения, то атрибутивный риск развития гипоальфахолестеринемии уже увеличивается на 25,4% (AR=25,4% [17,2±33,6],  $p<0,001$ ), а вероятность её развития повышается в 8 раз (OR=8,29; 95% ДИ [1,74÷54,03]) (табл. 34).

Анализ частоты встречаемости нарушений липидного обмена по половому признаку у мальчиков и девочек основной и контрольной группы показал отсутствие различий внутри групп, за исключением уровня СЖК, который был высоким в 100% у девочек, что было практически в 2 раза выше, чем у мальчиков (табл. 35).

Таблица 35

Частота встречаемости нарушений липидного обмена  
у мальчиков и девочек

Показатели углеводного обмена	Основная группа				Контроль				p
	Мальчики, n=73		Девочки, n=44		Мальчики, n=20		Девочки, n=20		
	1		2		3		4		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
↑ ОХС	7	9,6	5	11,4	3	15	2	10	-
↑ ТГ	8	11	2	4,5	-	-	1	5	$p_{1-3}<0,01$
↑ХС – ЛПНП	2	2,7	3	6,8	2	10	-	-	-
↓ХС – ЛПВП	18	24,7	10	22,7	2	10	-	-	$p_{2-4}<0,001$
↑ИА	5	6,8	2	4,5	-	-	-	-	-
↑СЖК	68	58,1	44	100	6	30	12	60	$p_{1-2}=0,000$ $p_{2-4}=0,000$ $p_{1-3}<0,02$

Обращало на себя внимание преобладание частоты встречаемости гипоальфахолестеринемии среди девочек основной группы (соответственно 22,7% и 0%,  $p<0,001$ ), что вновь подчёркивает вероятность высокого риска процессов атерогенеза у девочек с ожирением.

Анализ частоты встречаемости нарушений липидного обмена от стадии полового созревания выявил отсутствие различий внутри основной и контрольной групп (табл. 36).

Частота встречаемости нарушений липидного обмена  
в зависимости от стадии полового развития

Показат. Углевод. Обмена	Основная группа				Контроль				p
	Препубертат, n=45		Пубертат, n=72		Препубертат, n=16		Пубертат, n=24		
	1		2		3		4		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
↑ОХС	6	13,3	6	8,3	3	18,8	2	8,3	-
↑ТГ	4	8,9	6	8,3	-	-	1	4,2	p <sub>1-3</sub> <0,05
↑ХС – ЛПНП	1	2,2	4	5,6	2	12,5	-	-	p <sub>2-4</sub> <0,05
↓ХС – ЛПВП	8	17,8	20	27,8	-	-	2	8,3	p <sub>1-3</sub> <0,01 p <sub>2-4</sub> <0,02
↑ИА	3	6,7	4	5,6	-	-	-	-	p <sub>2-4</sub> <0,05
↑СЖК	41	91,1	71	98,6	9	56,3	9	37,5	p <sub>1-3</sub> <0,01 p <sub>2-4</sub> =0,000

Анализ межгрупповых различий показал, что в препубертате у детей с ожирением преобладали высокие уровни ТГ, СЖК и низкие ХС-ЛПВП, а в пубертате уже начинали преобладать высокий ХС-ЛПНП и ИА в сравнении с контролем.

Нарушения липидного обмена чаще прослеживались при II степени ожирения как в пре-, так и пубертатном возрасте (табл. 37). Доказано, что если дети со II степенью ожирения находятся в пубертате, то AR развития у них гипоальфахолестеринемии увеличивается на 26,4% (AR=24,6% [9,1±43,5], p<0,005), а вероятность её развития возрастает практически в 6 раз (OR=5,84; 95% ДИ [1,11÷40,76]). Это доказывает, что пубертатный возраст является предиктором формирования атерогенеза у детей с ожирением (табл. 38).

Таким образом, анализ липидного обмена у детей с ожирением показал, что средние уровни основных фракций липидного обмена - ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП и ИА у детей с ожирением находятся в пределах рекомендуемых референсных значений. В отличие от детей с нормальной массой тела дети с ожирением имеют более высокий уровень ТГ, ХС-ЛПНП, ИА и низкий уровень ХС-ЛПВП.

Таблица 37

Частота встречаемости липидных нарушений у детей пре- и пубертатного  
в зависимости от степени ожирения

Показатели липидного обмена	Препубертат						Пубертат						p
	Контроль, n=16		I ст. ож., n=13		II ст. ож., n=30		Контроль, n=24		I ст. ож., n=16		II ст. ож., n=49		
	1		2		3		4		5		6		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
↑ОХС	2	12,5	3	23,1	6	20	2	8,3	2	12,6	3	6,1	-
↑ТГ	-	-	-	-	4	13,3	1	4,2	-	-	6	12,2	p <sub>1-3</sub> <0,05; p <sub>2-3</sub> <0,05; p <sub>5-6</sub> <0,01
↑ХС-ЛПНП	2	12,5	-	-	1	3,3	-	-	1	6,3	3	6,1	-
↓ХС-ЛПВП	-	-	-	-	7	23,3	2	8,3	3	18,8	17	34,7	p <sub>1-3</sub> <0,005; p <sub>2-3</sub> <0,005; p <sub>4-6</sub> <0,005;
↑ИА	-	-	-	-	3	10	-	-	-	-	4	8,2	p <sub>4-6</sub> <0,05; p <sub>5-6</sub> <0,05
↑СЖК	9	56,3	12	92,3	27	90	9	37,5	16	100	48	98	p <sub>1-2</sub> <0,02; p <sub>1-3</sub> <0,02 p <sub>4-5</sub> =0,000; p <sub>4-6</sub> =0,000

Таблица 38

Риск гипохолестеринемии у детей с ожирением в пубертатном возрасте

Признак	Ожирение пубертат (+), n=49		контроль пубертат (-), n=24		AR 95% ДИ	p<	x <sup>2</sup>	p<	Критер. Фишера	Попр. Йетса	p<	OR 95% ДИ
	n	%	n	%								
↓ХС- ЛПВП	17	34,7	2	8,3	26,4 [9,1÷43,5]	0,005	5,81	0,02	0,01 0,02	4,53	0,03	5,84 [1,11÷40,76]

Доказана прямая зависимость между нарастанием степени ожирения и уровнем ТГ, ХС-ЛПОНП, СЖК, ИА и обратная связь - с уровнем ХС-ЛПВП.

Дети с ожирением подвержены более высокому риску формирования процессов атерогенеза. Показано, что вероятность развития гипоальфахолестеринемии возрастает практически в 6 раз, если дети имеют ожирение (OR=5,98; 95% ДИ [1,29÷38,25]), в 8 раз - II степень ожирения (OR=8,29; 95% ДИ [1,74÷54,03]), и в 6 раз – при вступлении детей с ожирением в пубертатный возраст (OR=5,84; 95% ДИ [1,11÷40,76]). При этом наибольшему риску подвержены девочки, что подтверждается достоверным снижением фракции ХС-ЛПВП и повышением ИА в сравнении с девочками, имеющими нормальную массу тела.

Выявлено, что средний уровень СЖК у детей с ожирением превышает как существующие нормативы, так и данные у детей с нормальной массой тела. Выявлено нарастание значений СЖК с увеличением степени ожирения. Показано, что вероятность развития ожирения возрастает в 27 раз, если дети имеют высокий уровень свободных жирных кислот (OR=27,38; 95% ДИ [8,36÷95,76]). Одновременно с этим обнаружено наличие повышенных значений СЖК у всех детей с избыточной массой тела и у 45% детей с нормальной массой тела. Девочки с ожирением практически в 2 раза чаще имеют высокие уровни СЖК, чем мальчики с ожирением ( $p=0,000$ ).

Показано, что индекс СЖК/ТГ, означающий уравнивание процессов липолиза и липогенеза, начинает снижаться при II степени ожирения у детей, находящихся в периоде пубертата, что означает преобладание интенсивности процессов липогенеза над процессами липолиза у данной категории пациентов с ожирением.

#### **4.3. Характеристика гормонального обмена у детей с ожирением**

Анализ гормонального обмена у детей с ожирением выявил, что средние показатели ТТГ, тироксина, кортизола и пролактина находились в пределах референсных значений (табл. 39).

Уровни исследуемых гормонов у детей с ожирением

Показатели	Основная группа, n=117
ТТГ, мМЕ/л	2,7±0,1
сТ4, нмоль/л	14,0±0,2
Кортизол, нмоль/л	438,3±15,9
Пролактин, мМЕ/мл	258,4±17,6

Анализ содержания гормонов в зависимости от степени ожирения показал нормальный средний уровень исследуемых показателей при избыточной массе тела и всех степенях ожирения. Одновременно с этим у детей со II степенью ожирения были выявлены достоверно более высокие уровни тироксина и ПРЛ в сравнении с детьми с III степенью (табл. 40).

Таблица 40

Уровни исследуемых гормонов у детей с ожирением в зависимости от степени ожирения

Показа тели	Изб.м.т., n=6	I ст. ож., n=29	II ст. ож., n=79	III ст. ож., n=3	p
	1	2	3	4	
ТТГ, мМЕ/л	2,4±0,4	2,8±0,3	2,7±0,1	2,6±0,7	-
сТ4, нмоль/л	14,9±1,4	13,7±0,4	14,2±0,2	11,9±0,4	p <sub>3-4</sub> <0,004
Кортизол, нмоль/л	490,1±99,2	442,4±30,3	432,3±19,2	447,9±101,5	-
Пролактин мМЕ/мл	287,4±71,3	361,5±47,4	262,1±17,8	148,5±49,6	p <sub>3-4</sub> <0,003

Сравнительный анализ гормонального обмена показал отсутствие различий между мальчиками и девочками в основной группе (табл. 41).

Также исследование гормонов в зависимости от стадии полового развития показало нормальный их уровень у детей пре- и пубертатного возраста. Не выявлено различий содержания гормонов между детьми пре- и пубертатного возраста, за исключением тироксина, который был достоверно выше у детей препубертата (табл. 42).

Таблица 41

Сравнительная характеристика гормонального обмена по половому признаку у детей с ожирением

Показ.гормон. обмена	Мальчики, n=73	Девочки, n=44	p
ТТГ, мМЕ/л	2,7±0,1	2,8±0,2	-
сТ4, нмоль/л	14,0±0,3	13,8±0,3	-
Кортизол, нмоль/л	456,6±16,5	410,4±26,7	-
Пролактин мМЕ/мл	269,4±20,5	307,9±31,7	-

Таблица 42

Сравнительная характеристика гормонального обмена у детей с ожирением пре- и пубертатного возраста

Показатели	Препубертат, n=44	Пубертат, n=73	p
ТТГ, мМЕ/л	2,8±0,1	2,7±0,2	-
сТ4, нмоль/л	14,6±0,3	13,7±0,3	p<0,04
Кортизол, нмоль/л	444,5±28,9	434,9±19,0	-
Пролактин мМЕ/мл	244,3±25,4	306,8±23,1	-

При оценке частоты встречаемости высоких показателей гормонов установлено, что большинство пациентов с ожирением (94,9%) были эутиреоидны и только 5,1% детей имели повышенный уровень ТТГ, что свидетельствовало о наличии у них субклинического гипотиреоза.

Повышенный уровень кортизола имели 7,7% детей с ожирением (n=9), гиперпролактинемия была обнаружена у 11,1% пациентов (n=13).

#### 4.4. Метаболический синдром у детей

Для диагностики МС были использованы критерии Международной диабетической федерации (IDF, 2007), адаптированные для детей – это наличие абдоминального ожирения (АО) в сочетании с любыми двумя и более критериями: 1) увеличение уровня ТГ (более 1,7 ммоль/л), 2) гипоальфахолестеринемия (снижение ХС-ЛПВП менее 1,03 ммоль/л), 3) повышение АД более 95-го %о для пола и возраста, 4) гликемия натощак



более 5,6 ммоль/л, НТГ, либо ранее диагностированный СД 2 [209, 243, 245].

Согласно поставленной цели все дети с ожирением (основная группа) были разделены на две группы. Первую группу (I) составили 25 детей с метаболическим синдромом (МС) (имевшие АО в 100% и два и более его критерия). Во вторую группу (II) - группу сравнения, - вошли 92 ребёнка без МС (имевшие один критерий МС). Третью группу составили 40 человек с нормальной массой тела.

*Клиническая характеристика детей с метаболическим синдромом*

Среди пациентов всех групп наблюдения соотношение мальчиков и девочек составило в I группе - 2:1, во II- 2:1, в III – 1:1. Кроме того, во всех группах преобладали дети пубертатного возраста (соответственно в I -72%, во II - 58,7% и в III - 60%) (табл. 43).

Таблица 43

Распределение детей по полу, возрасту

Группа	Пол ребёнка	Возраст			J. Tanner			
		7-10	10-16	>16	1		2-5	
					Абс	%	Абс	%
I (n=25)	Мальчики n=16	2	13	1	2	8	7	28
	Девочки n=9	2	7	-	5	20	11	44
Всего		4	20	1	7	28%	18	72%
II (n=92)	Мальчики n=57	15	42	-	34	37	23	25
	Девочки n=35	4	29	2	4	4,3	31	33,7
Всего		19	71	2	38	41,3%	54	58,7%
III (n=40)	Мальчики n=20	8	12	-	11	27,5	9	22,5
	Девочки n=20	5	14	1	5	12,5	15	37,5
Всего		13	26	1	16	40%	24	60%

Достоверных различий по основным жалобам между I и II группами не получено, за исключением жалоб на периодическое повышение АД, которое было чаще в I группе, чем во II (49% и 17,6%,  $p < 0,05$ ) (табл. 44).

Сравнительная характеристика жалоб у детей I и II группы

Жалобы	I группа, n=25		II группа, n=92		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Астеновегетативного характер	4	16,7	23	25	-
Повышенный аппетит	17	68	57	62	-
Головная боль	16	64	56	60,9	-
Жажда	16	64	53	57,6	-
Избыточный вес	11	44	46	50	-
Одышка при физической нагрузке	13	52	32	34,8	-
Боли в животе	13	52	40	43,5	-
Полосы растяжения	13	52	31	33,7	-
Повышение АД	10	40	16	17,4	0,05
Гинекомастия	3	12	8	8,7	-
Нарушение менструального цикла	1	4	6	6,5	-
Гирсутизм	1	4	1	1,1	-

### *Оценка физического развития*

Установлено, что у 52% детей с МС (n=13) ФР по уровню биологической зрелости соответствовало паспортному возрасту, 48% (n=12) детей опережали свой паспортный возраст за счёт длины тела. Сравнительный анализ физического развития не выявил достоверных различий между I и II группами (рис. 12).

Анализ показателей длины тела с позиции расчёта SDS роста установил высокую частоту встречаемости высокорослости в I группе в сравнении со II (32% и 14,1%,  $p < 0,008$ ). Рассчитанная связь между SDS роста и МС через отношение шансов показала, что вероятность развития МС возрастает практически в 3 раза при наличии SDS роста более 2,0 (OR=3,9; 95%ДИ [1,2÷12,1]) у детей с ожирением (рис. 13).

Все дети I и II групп имели дисгармоничный МФС за счёт избытка массы тела.

Дальнейшее обследование показало, что в I группе преобладали дети со II степенью ожирения, что было достоверно выше, чем во II группе (88% и 62%,  $p = 0,000$ ). Одновременно с этим обращало на себя внимание, что 8%

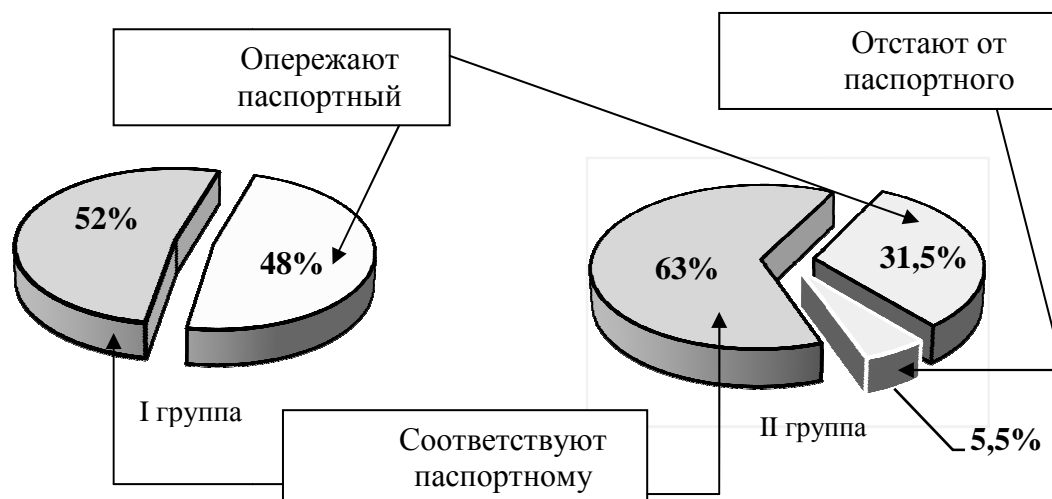


Рис. 12. Физическое развитие по уровню биологической зрелости у наблюдаемых детей

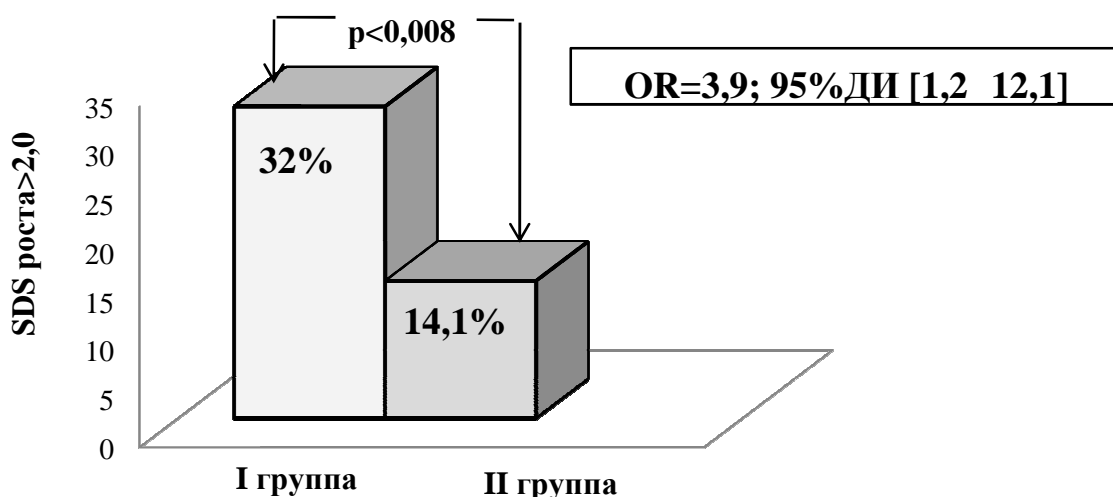


Рис. 13. Частота встречаемости высокорослости у детей I и II группы

детей с МС имели I степень ожирения, в отличие от II группы, где I степень имела у трети детей (8% и 29,3%,  $p < 0,03$ ) (табл. 45).

По результатам расчёта ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) выявлено, что среди детей I группы ИМТ в 8% случаев находился в диапазоне избыточной массы тела (85-95%) (табл. 46). Таким образом, оценка массы тела при помощи разных методов помогла установить, что 8% детей с МС по классификации Ю.А. Князева имели I степень ожирения; по расчётам ИМТ эти 8% детей находились в

Распределение степени ожирения у детей наблюдаемых групп  
(по классификации Ю. А. Князева)

Степень ожирения	I группа, n=25		II группа, n=92		Контроль, n=40		p
	1		2		3		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Избыточная м.т.	-	-	6	6,5	-	-	-
I степень ожирения	2	8	27	29,3	-	-	$p_{1-2}<0,03$
II степень ожирения	22	88	57	62	-	-	$p_{1-2}=0,000$
III степень ожирения	1	4	2	2,2	-	-	-

Таблица 46

Распределение ИМТ у детей наблюдаемых групп

Масса тела Перцентили	ИМТ						p
	I группа, n=25		II группа, n=92		Контроль, n=40		
	1		2		3		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
<85‰	-	-	14	15,2	100	100	$p_{1-2}<0,04$ ; $p_{2-3}<0,009$
85-95‰	2	8	24	26,1	-	-	$p_{1-2}<0,05$ ; $p_{2-3}<0,0003$
>95‰	23	2	54	58,6	-	-	$p_{1-2}<0,002$ ; $p_{2-3}=0,000$

диапазоне 85-95‰. Доказано, что если дети имеют II и III степень ожирения, то вероятность формирования МС у них возрастает в 5 раз в сравнении с детьми I степени ( $OR=5,26$ ; 95% ДИ [1,08÷34,82]).

Согласно критериям МС в I группе у всех детей имелось абдоминальное ожирение, во II группе АО регистрировалось в 87% случаев ( $p<0,05$ ).

При объективном исследовании выявлено, что среди больных с МС чаще встречался стриаторный синдром (72% и 52,2%,  $p<0,05$ ), фолликулярный гиперкератоз (68% и 38%,  $p<0,01$ ), acantosis nigricans (64% и 34,8%,  $p<0,008$ ). Установлено, что при наличии acantosis nigricans у детей с ожирением вероятность развития у них МС возрастала практически в 7 раз ( $OR=6,9$ ; 95% ДИ [2,1÷25,3]), что позволяет расценивать acantosis nigricans как маркер МС. Средний уровень САД и ДАД у больных с МС был

достоверно выше, чем во II группе (соответственно САД -  $120,8 \pm 2,7$  и  $104,0 \pm 1,6$  мм. рт. ст.,  $p=0,000$ ; ДАД -  $70,6 \pm 1,78$  и  $63,8 \pm 0,7$  мм. рт. ст.,  $p=0,000$ ). У половины детей с МС (44%) обнаружена АГ, что было достоверно выше, чем во II группе (44% и 4,3%,  $p=0,000$ ) (табл. 47).

Таблица 47

## Частота распределения АД у наблюдаемых детей

Показ. АД	I группа, n=25		II группа, n=92		Контроль, n=40		p
	1		2		3		
	n	%	n	%	n	%	
25 - 89‰	1	4	2	89,1	100	100	$p_{1-2}=0,000$ ; $p_{1-3}=0,000$ ; $p_{2-3}<0,03$
90 - 94‰	3	2	6	6,5	-	-	$p_{1-3}<0,03$
$\geq 95‰$	11	44	4	4,3	-	-	$p_{1-2}=0,000$ ; $p_{1-3}=0,000$

Таким образом, атрибутивный риск развития МС составлял 59,6% ( $AR=59,6\%$  [ $35,9 \div 82,7$ ]), а вероятность его формирования возрастала в 17 раз у детей с ожирением при наличии АГ ( $OR=17,5$ ; 95% ДИ [ $4,2 \div 76,4$ ]).

*Углеводный обмен.* У детей с МС средний уровень базальной гликемии не отклонялся от установленных нормативов, но был выше по сравнению с детьми без МС и группы контроля (табл. 48).

Таблица 48

## Сравнительная характеристика показателей углеводного обмена у наблюдаемых детей

Показатель, M±m	I группа, n=25	II группа, n=92	Контроль n=40	p
	1	2	3	
Глик. натощак, (ммоль/л)	$5,03 \pm 0,1$	$4,78 \pm 0,1$	$4,7 \pm 0,1$	$p_{1-2}<0,02$ ; $p_{1-3}<0,009$
Гликемия ч/з 2 часа, (ммоль/л)	$6,7 \pm 0,3$	$6,21 \pm 0,1$	$5,6 \pm 0,1$	$p_{1-3}=0,000$ ; $p_{2-3}<0,001$
ИРИ натощак, (мМЕ/л)	$25,4 \pm 2,0$	$14,8 \pm 0,9$	$7,3 \pm 0,7$	$p_{1-2}=0,000$ ; $p_{1-3}=0,000$ $p_{2-3}=0,000$
ИРИ ч/з 2 часа, (мМЕ/л)	$106,2 \pm 13,1$	$65,1 \pm 4,6$	$33,3 \pm 4,7$	$p_{1-2}=0,000$ ; $p_{1-3}=0,000$ $p_{2-3}=0,000$
Индекс НОМА-R (усл. Ед)	$5,4 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,2$	$p_{1-2}=0,000$ ; $p_{1-3}=0,000$ $p_{2-3}=0,000$

Достоверных различий между I и II группами по постпрандиальной гликемии не получено. В то же время постпрандиальная гликемия в I и II группах была выше, чем в группе контроля.

Средний уровень базального ИРИ у детей I группы превышал референсные значения и был выше, чем во II и контрольной группе, указывая тем самым на наличие гиперинсулинемии. Обращают на себя внимание высокие показатели стимулированной секреции ИРИ у детей с МС, которые в 3 раза были выше по сравнению с контролем.

Средний показатель индекса НОМА-R у детей с МС также превышал рекомендуемые референсные значения и значения II и III групп. Это свидетельствовало о наличии инсулинорезистентности у детей с МС. Во II группе этот показатель незначительно выходил за пределы нормы и был выше, чем в III группе.

Сравнительный анализ углеводного обмена по половому признаку у детей I и II групп показал отсутствие достоверных различий (табл. 49).

Таблица 49

Показатели углеводного обмена у детей I, II группы в зависимости от полового признака,  $M \pm m$

Показатели углеводного обмена	I группа, n=25		II группа, n=92		p
	Мальчики n=16	Девочки n=9	Мальчики n=57	Девочки n=35	
	1	2	3	4	
Глик.натошак, ммоль/л)	5,1±0,2	4,9±0,2	4,8±0,1	4,7±0,1	-
Глик. ч/з 2 часа, ммоль/л	6,9±0,3	6,4±0,4	6,2±0,2	6,3±0,2	p <sub>1-3</sub> <0,04
ИРИ натошак, мМЕ/л	25,8±3,0	24,7±2,3	13,4±1,0	17,0±1,6	p <sub>1-3</sub> =0,000 p <sub>3-4</sub> <0,04 p <sub>2-4</sub> <0,03
ИРИ ч/з 2 часа, мМЕ/л	109,0±15,9	101,7±24,0	60,6±6,6	72,3±8,1	p <sub>1-3</sub> <0,001
Индекс НОМА-R, у.ед.	5,4±0,5	5,4±0,6	2,9±0,2	3,5±0,3	p <sub>1-3</sub> =0,000 p <sub>2-4</sub> <0,01

В то же время межгрупповой анализ выявил, что средние показатели

постпрандиальной гликемии, ИРИ (базального и стимулированного), индекса НОМА-R у мальчиков с МС были достоверно выше, чем у мальчиков II группы. Девочки I группы имели более высокие показатели базального ИРИ и индекса НОМА-R по сравнению с девочками II группы.

Сравнительный анализ углеводного обмена между детьми пре- и пубертатного возраста показал отсутствие достоверных различий в I группе (табл. 50).

Таблица 50

Сравнительная характеристика показателей углеводного обмена у детей I, II группы в зависимости от полового развития, M±m

Показат. углевод. обмена	I группа, n=25		II группа, n=92		p
	Препубертат n=7	Пубертат n=18	Препубертат n=38	Пубертат n=54	
	1	2	3	4	
Гликемия натощак (ммоль/л)	4,9±0,3	5,1±0,1	4,8±0,1	4,7±0,1	p <sub>2-4</sub> <0,005
Гликемия через 2 часа (ммоль/л)	6,7±0,3	6,7±0,3	6,2±0,2	6,2±0,2	-
ИРИ натощак (мМЕ/л)	22,1±2,8	26,7±2,6	11,7±0,8	16,9±1,3	p <sub>1-3</sub> =0,000 p <sub>2-4</sub> <0,001 p <sub>3-4</sub> <0,003
ИРИ через 2 часа (мМЕ/л)	102,6±24,8	107,4±15,8	54,8±5,8	72,7±6,7	p <sub>1-3</sub> <0,03 p <sub>2-4</sub> <0,02
Индекс НОМА-R (усл. Ед)	4,8±0,6	5,6±0,5	2,5±0,2	3,5±0,3	p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-4</sub> =0,000 p <sub>3-4</sub> <0,005

У детей препубертатного возраста I группы были достоверно более высокие средние показатели ИРИ (базального и стимулированного) и индекса НОМА-R, чем у детей препубертатного возраста II группы.

В целом дети в пубертате с МС имели более высокие средние значения базальной гликемии, ИРИ (базального и стимулированного), индекса НОМА-

R по сравнению со сверстниками II группы. Обращало на себя внимание, что у детей без МС в пубертате тощаковый ИРИ находился в пределах нормальных значений, но достоверно превышал уровень в препубертате; индекс НОМА-R превышал референсные значения и также был достоверно выше, чем в препубертате.

Нарушения углеводного обмена в целом имели место у 96% детей с МС, что было значимо выше, чем у детей без МС (96% и 46,7%,  $p=0,000$ ) (табл. 51).

Таблица 51

Частота вариантов нарушений углеводного обмена среди  
наблюдаемых детей

Показатель	I группа, n=25		II группа, n=92		p
	n	%	n	%	
НУО в целом	24	96	43	46,7	0,000
1НУО	9	37,5	32	74,4	0,000
2НУО	10	41,7	11	25,6	-
3НУО	5	20,8	-	-	0,02

Дети с МС и II группы имели разные виды НУО, в частности, в виде НГН либо НТГ, высокого базального ИРИ и индекса НОМА-R. Обнаружено, что сочетание трёх вариантов НУО имели только дети с МС (20,8% и 0%,  $p<0,02$ ). По данным ОГТТ отмечено, что нарушения углеводного обмена в виде НГН и НТГ имели место у 40% детей с МС, что было достоверно чаще, чем у детей без МС (соответственно 40% и 10,9%,  $p<0,005$ ) (табл. 52).

Таблица 52

Частота отдельных нарушений углеводного обмена и ИР у наблюдаемых  
детей по данным ОГТТ

Показатель	I группа, n=25		II группа, n=92		p
	n	%	n	%	
НГН	4	16	4	4,3	-
НТГ	6	24	6	6,5	-
НГН+НТГ	10	40	10	10,9	0,005
↑ баз. ИРИ	10	40	10	10,9	0,005
↑ стим. ИРИ	13	52	20	21,7	0,01
ИР	24	96	34	37	0,000



С целью проведения качественного анализа распределения признака, нами было проведена попытка обозначить референсные значения уровня стимулированного ИРИ для здоровых детей в возрасте от 7 до 17 лет. Средний уровень стимулированного ИРИ у детей с нормальной массой тела составил  $33,3 \pm 4,7$  мМЕ/л при колебании значений от 1,2 до 132,7 мМЕ/л.

Вычисления стимулированного ИРИ основывались на расчёте средней арифметической и двух стандартных отклонений:  $M \pm m = 33,3 \pm 59,6$  мМЕ/л. Таким образом, собственные нормативные значения стимулированного ИРИ у здоровых детей в возрасте от 7 до 17 лет составили до 91,9 мМЕ/л.

Высокий уровень базального и стимулированного ИРИ также достоверно чаще встречались в I группе. Инсулинорезистентность обнаружена у 24 пациентов с МС (96%), что было значительно чаще по сравнению с детьми без МС (96% и 37%,  $p=0,000$ ). Это свидетельствовало о высокой частоте встречаемости ИР среди детей с МС.

Расчет ассоциативных показателей свидетельствует о том, что атрибутивный риск развития МС увеличивался на 34,5% ( $AR=34,5\%$  [ $12 \div 58$ ]),  $p < 0,005$ ) при наличии НГН и НТГ, а вероятность развития МС возрастала при этом в 5,5 раз у детей с ожирением ( $OR=5,47$ ; 95% ДИ [ $1,7 \div 17,5$ ]), что позволяет рассматривать эти нарушения углеводного обмена как предиктор МС у детей с ожирением (табл. 11). Показано, что атрибутивный риск и вероятность развития МС у детей возрастает соответственно: на 34,5% ( $AR=34,5\%$  [ $12 \div 58$ ]) и в 5,5 раз ( $OR=5,47$ ; 95% ДИ [ $1,7 \div 17,5$ ]) при наличии базальной гиперинсулинемии; на 25,1% ( $AR=25,1\%$  [ $6,9 \pm 43,3$ ]) и в 4 раза ( $OR=3,90$ ; 95% ДИ [ $1,40 \div 10,95$ ]) при наличии высокого стимулированного ИРИ (табл. 11).

Одновременно с этим доказано, что если дети с ожирением имеют ИР, то атрибутивный риск развития МС возрастает практически на 40% ( $AR=39,7\%$  [ $26,1 \pm 51,9$ ],  $p=0,000$ ), а вероятность развития МС увеличивается в 41 раз ( $OR=40,7$ ; 95% ДИ [ $5,5 \div 848,9$ ]). Таким образом, это только доказывает, что инсулинорезистентность является одним из маркёров МС (табл. 53).

Сравнительный анализ в зависимости от стадии полового развития показал отсутствие достоверных различий в I группе между пре- и пубертатным возрастом (табл. 54).

Обращало на себя внимание, что все дети в препубертате с МС имели ИР. Во II группе с наступлением пубертата увеличивалась частота встречаемости ИР (соответственно 46,3% и 13,2%,  $p < 0,001$ ). Показано, что если дети без МС вступают в пубертатный возраст, то атрибутивный риск развития ИР возрастает на 33,1% ( $AR = 33,1\%$  [ $16,0 \pm 50,2$ ],  $p < 0,001$ ), а вероятность её развития увеличивается практически в 6 раз ( $OR = 5,69$ ; 95% ДИ [ $1,76 \div 19,58$ ]).

Дети пубертатного возраста с МС чаще имели НТГ и ИР, чем сверстники II группы.

*Липидный обмен.* При оценке состояния липидного обмена было выявлено, что дети с МС имели более высокий средний уровень ТГ, ХС-ЛПОНП, ИА и низкие значения ХС-ЛПВП по сравнению с детьми II группы и группы контроля ( $p = 0,000$  и  $p = 0,000$ ) (табл. 55). Полученные данные свидетельствуют об инициации процессов атерогенеза у детей с МС.

Отмечен более низкий показатель индекса СЖК/ТГ в I группе в отличие от II ( $p < 0,003$ ) и контрольной группы ( $p = 0,000$ ). Это свидетельствует о том, что у детей с МС имеют место более выраженные процессы липогенеза в условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии.

Средние уровни СЖК в I и II группе были сопоставимы и достоверно не отличались, но были существенно выше у детей без МС по сравнению с группой контроля. Среднее содержание показателей ОХС и ХС-ЛПНП у детей с МС не отличалось от пациентов без МС и группы контроля.

Анализ липидного обмена показал отсутствие различий между мальчиками и девочками в I и II группе (табл. 56).

Мальчики и девочки с МС имели более высокие концентрации ТГ, ХС-ЛПОНП, ИА и низкие значения ХС-ЛПВП по сравнению с детьми II группы

Таблица 53

Роль показателей углеводного обмена в формировании МС у детей с ожирением

Признак	НГН, НТГ (+) n=20		НГН, НТГ(-) n=97		AR 95% ДИ	p <	x <sup>2</sup>	p<	Критер Фишер	Поправка Йетса	p<	OR 95% ДИ
	n	%	n	%								
МС	10	50	15	15,5	34,5 [12,0÷58,0]	0,005	11,8	0,001	0,002 0,002	9,81	0,002	5,47 [1,7÷17,5]
	↑базал. ИРИ (+) n=20		↑базаль. ИРИ (-) n=97		34,5 [12,0÷58,0]	0,005	1,8	0,001	0,002 0,002	9,81	0,002	5,47 [1,7÷17,5]
	10	50	10	15,5								
	↑ИРИ ч/з 2 ч (+) n=33		↑ИРИ ч/з 2 ч (-) n=84		25,1 [6,9÷43,3]	0,01	8,89	0,003	0,004 0,005	7,46	0,006	3,90 [1,40÷10,95]
	13	39,4	12	14,3								
	ИР(+), n=58		ИР(-), n=59		39,7 [26,1÷51,9]	0,000	27,4	0,000	0,000 0,000	25,10	0,000	40,7 [5,5÷848,9]
	24	41,4	1	1,7								

Таблица 54

Частота встречаемости нарушений углеводного обмена и ИР у детей I, II группы в зависимости от стадии полового развития

Показат. углевод. обмена	I группа, n=25				II группа, n=92				p
	Препубертат, n=7		Пубертат, n=18		Препубертат, n=38		Пубертат, n=54		
	1		2		3		4		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
НГН	1	14,3	3	16,7	2	5,3	-	-	-
НТГ	1	14,3	5	27,8	3	7,9	3	5,6	p <sub>2-4</sub> <0,05
ИР	7	100	17	94,4	5	13,2	25	46,3	p <sub>1-3</sub> =0,000; p <sub>2-4</sub> =0,000; p <sub>3-4</sub> <0,001

Таблица 55

Сравнительная характеристика липидного обмена у наблюдаемых детей

Показатель, M±m	I группа, n=25	II группа, n=92	Контроль, n=40	p
	1	2	3	
ОХС, ммоль/л	4,0±0,2	4,1±0,1	4,1±0,1	-
ТГ, ммоль/л	1,4±0,1	0,9±0,04	0,7±0,1	p <sub>1-2</sub> =0,000; p <sub>1-3</sub> =0,000 p <sub>2-3</sub> <0,01
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,6±0,1	0,4±0,02	0,3±0,03	p <sub>1-2</sub> =0,000; p <sub>1-3</sub> =0,000 p <sub>2-3</sub> <0,01
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,3±0,1	2,2±0,1	2,3±0,1	-
ХС – ЛПВП, ммоль/л	1,02±0,1	1,4±0,1	1,5±0,1	p <sub>1-2</sub> =0,000; p <sub>1-3</sub> =0,000
ИА, усл. ед.	3,1±0,2	2,1±0,1	1,8±0,1	p <sub>1-2</sub> =0,000; p <sub>1-3</sub> =0,000 p <sub>2-3</sub> <0,06
СЖК, ммоль/л	0,8±0,01	0,7±0,01	0,6±0,03	p <sub>1-3</sub> =0,000; p <sub>2-3</sub> =0,000
СЖК/ТГ, усл. ед.	0,6±0,05	0,9±0,05	0,9±0,1	p <sub>1-2</sub> <0,003; p <sub>1-3</sub> =0,000

Таблица 56

Показатели липидного обмена у детей I и II группы в зависимости от полового признака, M±m

Показатели углеводного обмена	I группа, n=25		II группа, n=92		p
	Мальчики n=16	Девочки n=9	Мальчики n=57	Девочки n=35	
	1	2	3	4	
ОХС, ммоль/л	4,1±0,2	3,9±0,3	4,0±0,1	4,1±0,1	-
ТГ, ммоль/л	1,4±0,1	1,3±0,2	1,0±0,1	0,9±0,1	p <sub>1-3</sub> <0,002 p <sub>2-4</sub> <0,01
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,6±0,1	0,6±0,1	0,4±0,03	0,4±0,03	p <sub>1-3</sub> <0,002 p <sub>2-4</sub> <0,01
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,4±0,2	2,2±0,3	2,2±0,1	2,3±0,1	-
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,0±0,1	1,0±0,1	1,4±0,1	1,4±0,1	p <sub>1-3</sub> <0,004 p <sub>2-4</sub> <0,02
ИА, усл. ед.	3,3±0,3	2,9±0,4	2,1±0,1	2,1±0,1	p <sub>1-3</sub> =0,000 p <sub>2-4</sub> <0,02
СЖК, ммоль/л	0,8±0,01	0,7±0,03	0,7±0,01	0,7±0,02	p <sub>1-3</sub> <0,06
СЖК/ТГ, у.е.	0,6±0,1	0,7±0,1	0,9±0,1	0,9±0,1	p <sub>1-3</sub> <0,03

В то же время, мальчики с МС имели достоверно высокие средние уровни СЖК и низкий индекс СЖК/ТГ, чем мальчики II группы. Это указывало на нарушение в системе процессов липолиза–липогенеза в сторону липогенеза преимущественно у мальчиков с МС.

Сравнительный анализ липидного обмена в зависимости от стадии полового развития показал, что дети с МС различаются только по уровню ОХС, который был выше в препубертате (табл. 57).

Таблица 57

Сравнительная характеристика показателей липидного обмена I и II группы у детей пре- и пубертатного возраста,  $M \pm m$

Показат. липид. обмена	I группа, n=25		II группа, n=92		p
	Препубертат n=7	Пубертат n=18	Препубертат n=38	Пубертат n=54	
	1	2	3	4	
ОХС, ммоль/л	4,5±0,3	3,8±0,2	4,1±0,1	4,0±0,1	p <sub>1-2</sub> <0,05
ТГ, ммоль/л	1,6±0,2	1,3±0,1	1,0±0,1	0,9±0,1	p <sub>1-3</sub> <0,03 p <sub>2-4</sub> <0,001
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,7±0,1	0,6±0,1	0,5±0,03	0,4±0,02	p <sub>1-3</sub> <0,03 p <sub>2-4</sub> <0,001
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,6±0,2	2,2±0,2	2,2±0,1	2,2±0,1	-
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,1	1,0±0,1	1,5±0,1	1,4±0,1	p <sub>2-4</sub> =0,000
ИА, отн.ед.	3,0±0,4	3,2±0,3	2,1±0,1	2,1±0,1	p <sub>1-3</sub> <0,03 p <sub>2-4</sub> =0,000
СЖК, ммоль/л	0,8±0,04	0,7±0,01	0,7±0,02	0,7±0,02	-
СЖК/ТГ, усл. ед.	0,6±0,1	0,7±0,1	0,9±0,1	0,9±0,1	p <sub>2-4</sub> <0,02

Дети в I группе в пубертатном возрасте имели более высокие уровни ТГ, ХС-ЛПОНП, ИА и более низкие - ХС-ЛПВП, индекса СЖК/ТГ, чем сверстники без МС. Это указывало на формирование атерогенной

дислипидемии в пубертатном возрасте у детей с МС.

Пациенты препубертатного возраста с МС также имели более высокие уровни ТГ, ХС-ЛПОНП, ИА по сравнению с препубертатом II группы.

Анализ частоты встречаемости нарушений липидного обмена показал, что у трети детей с МС выявлена гипертриглицеридемия (32%), у 2/3 – гипоальфахолестеринемия (64%), что значительно отличало их от детей без МС. Обращало на себя внимание, что все дети с МС имели высокие уровни СЖК по сравнению с контрольной группой (100% и 45%) (табл. 58). Важно подчеркнуть, что и в контрольной группе были дети с гипертриглицеридемией (2,5%) и низким уровнем ХС-ЛПВП (5%).

Таким образом показано, что вероятность формирования МС возрастает в 23,5 раза ( $OR=23,5$  95% ДИ[3,7÷159,7]) при наличии гипертриглицеридемии и практически в 12 раз при наличии гипоальфахолестеринемии у детей с ожирением ( $OR=11,85$  95% ДИ [3,9÷37,6]) (табл. 59).

Таблица 58

Частота встречаемости отдельных компонентов метаболического синдрома в группах наблюдениях

Показатель	I группа, n=25		II группа, n=92		Контроль, n=40		p
	1		2		3		
	n	%	n	%	n	%	
↑ ТГ	8	32	2	2,2	1	2,5	$p_{1-2}=0,000$ ; $p_{1-3}<0,001$
↓ХС-ЛПВП	16	64	12	13	2	5	$p_{1-2}=0,000$ ; $p_{1-3}=0,000$
↑ СЖК	25	100	87	94,6	18	45	$p_{1-3}=0,000$ ; $p_{2-3}=0,000$

Таблица 59

Роль липидного обмена в формировании МС у детей с ожирением

Признак	↑ТГ (+) n=10		↑ТГ (-) n=107		AR 95% ДИ	p <	x <sup>2</sup>	p <	Критер Фишер	Попр. Йетса	p <	OR 95% ДИ
	n	%	n	%								
МС	8	80	17	15,9	64,1 [39÷89]	0,001	22,34	0,000	0,0001 0,0001	18,72	0,000	23,5 [3,7÷159,7]
	↓ХС-ЛПВП (+) n=28		↓ХС-ЛПВП (-) n=89		47 [27,8÷66,2]	0,001	28,04	0,0000	0,000 0,000	25,31	0,000	11,85 [3,9÷37,6]
	16	57,1	9	10,1								

#### 4.5. Оценка взаимосвязи клинико-метаболических показателей у детей с ожирением

Сопоставление полученных клинических данных и комплексного лабораторного обследования позволило выявить ряд клинических и лабораторных особенностей у детей с ожирением.

Установлена прямая связь между клиническими параметрами: выраженностью абдоминального ожирения и артериальной гипертензией ( $r=0,49$ ;  $p<0,03$ ); АО и высокорослостью ( $r=0,57$ ;  $p<0,01$ ); артериальной гипертензией и высокорослостью ( $r=0,57$ ;  $p<0,001$ ). Показано, что если дети имеют высокорослость (SDS роста более 2,0), то вероятность развития ожирения у них возрастает в 8 раз (OR=8,53; 95%ДИ [1,15÷176,04]), риск развития абдоминального ожирения - в 5,5 раза (OR=5,5; 95%ДИ [1,06÷32,04]).

Изучение особенностей углеводного обмена во взаимодействии с клиническими проявлениями показало, что с появлением артериальной гипертензии у детей с ожирением возрастали уровни базальной гиперинсулинемии ( $r=0,48$ ;  $p<0,01$ ) и увеличивался индекс НОМА-R ( $r=0,67$ ;  $p=0,000$ ).

Нами доказана роль ожирения в формировании инсулинорезистентности у детей. Показано, что если дети имеют ожирение, то риск развития инсулинорезистентности у них возрастает в 19 раз (OR=18,68; 95%ДИ [4,1÷117,5]). Одновременно с этим было доказано, что если ребёнок имел I степень ожирения, то вероятность развития инсулинорезистентности увеличивалась в 10 раз (OR=10,0; 95%ДИ [1,8÷73,9]), при наличии II степени ожирения – уже в 25 раз (OR=25,2; 95% ДИ [5,4÷162]), при наличии III степени – в 38 раз (OR=38; 95% ДИ [1,6÷1967,1]). Было отмечено, что если дети имели высокий базальный уровень ИРИ, то относительный риск развития ИР увеличивался в 2,6 раза (RR=2,6 95% ДИ [1,99±3,27]).

Установлено, что пубертатный возраст у детей с ожирением является фактором риска развития инсулинорезистентности. Доказано, что если дети с



ожирением вступили в пубертатный возраст, то вероятность развития ИР у них увеличивается в 2,5 раза (OR=2,54; 95% ДИ [1,1÷5,9]).

Изучение особенностей липидного обмена во взаимодействии с клиническими проявлениями выявило положительные связи между артериальной гипертензией и коэффициентом индекса атерогенности ( $r=0,49$ ;  $p<0,048$ ); артериальной гипертензией и уровнем СЖК ( $r=1,0$ ;  $p=0,000$ ), увеличением абдоминального жира и уровнем триглицеридов ( $r=0,61$ ;  $p<0,001$ ); увеличением абдоминального ожирения и уровнем СЖК ( $r=0,76$ ;  $p=0,000$ ), высокорослостью и уровнем СЖК ( $r=0,66$ ;  $p<0,01$ ); высокорослостью и триглицеридами ( $r=0,60$ ;  $p<0,001$ ).

Показано, что с прогрессированием степени ожирения повышаются показатели липидного обмена: уровень ТГ ( $r=0,27$ ;  $p<0,001$ ), ХС-ЛПОНП ( $r=0,27$ ;  $p<0,001$ ), СЖК ( $r=0,27$ ;  $p<0,001$ ), ИА ( $r=0,32$ ;  $p=0,0000$ ) и снижается уровень антиатерогенной фракции ХС-ЛПВП ( $r=-0,34$ ;  $p=0,000$ ).

Нами доказано влияние ожирения у детей на формирование процессов атерогенеза. Установлено, что если дети имеют ожирение, то риск развития гипоальфахолестеринемии возрастает в 6 раз (OR=5,98; 95% ДИ [1,29÷38,25]), при наличии II степень ожирения – уже в 8 раз (OR=8,29; 95% ДИ [1,74÷54,03]). Отмечено, что пубертатный возраст у детей с ожирением также является фактором риска развития атерогенеза. Показано, что при вступлении детей с ожирением в пубертат вероятность развития гипоальфахолестеринемии возрастает в 6 раз (OR=5,84; 95% ДИ [1,11÷40,76]).

Установлена роль свободных жирных кислот в формировании ожирения у детей. Выявлено, что риск развития ожирения возрастает в 27 раз, если дети имеют высокий уровень СЖК (OR=27,38; 95% ДИ [8,36÷95,76]). Это позволяет говорить о том, что СЖК являются маркером прогрессирования ожирения у детей. Выявлена тесная связь между высоким уровнем СЖК и вероятностью формирования *acanthosis nigricans* (OR=10,91; 95% ДИ [2,92÷48,06]).

Оценка взаимосвязи между массой тела и значениями индекса СЖК/ТГ установила наличие слабой отрицательной, но достоверной связи ( $r=-0,16$ ;  $p<0,05$ ), означающей превалирование процессов липогенеза у детей с ожирением над процессами липолиза при нарастании массы тела, и, соответственно, при увеличении степени ожирения.

Изучение взаимодействия липидного и углеводного обмена показало, что с нарастанием уровня СЖК увеличиваются показатели углеводного обмена: уровень базального ИРИ ( $r=0,53$ ;  $p<0,02$ ), стимулированного ИРИ ( $r=1,0$ ;  $p<0,02$ ) и индекса НОМА-R ( $r=0,72$ ;  $p=0,000$ ). Показано, что если дети имеют высокий уровень СЖК, то риск развития инсулинорезистентности возрастает в 6 раз ( $OR=6,25$ ; 95%ДИ [1,67÷27,49]). Это позволяет говорить о том, что повышенные уровни СЖК являются фактором риска развития инсулинорезистентности.

Выявлена связь между наличием ИР и уровнем ХС-ЛПВП. Так, в основной группе у детей с ИР гипоальфахолестеринемия встречалась в 34,5% случаев ( $n=20$ ), у детей без ИР достоверно реже (13,6%,  $p=0,000$ ). Таким образом, инсулинорезистентность способствует тому, что риск атерогенеза у детей с ожирением возрастает в 4 раза ( $OR=3,36$ ; 95% ДИ [1,23÷9,37]) (табл. 60). Это ещё раз подтверждает формирование процессов атерогенеза у детей с ожирением в условиях инсулинорезистентности. Одновременно с этим обнаружено, что при наличии гипертриглицеридемии у детей с ожирением, риск развития ИР увеличивается практически в 5 раз ( $OR=4,82$ ; 95%ДИ [1,10÷24,10]). Выявлено, что с увеличением тощаковой гликемии увеличивается уровень триглицеридов ( $r=0,54$ ;  $p<0,03$ ).

Суммируя вышеизложенное можно предположить, что повышенные уровни СЖК опосредованно индуцируют атерогенез, в основе которого лежит гипоальфахолестеринемия и гипертриглицеридемия. Установлены критерии метаболического синдрома у детей с ожирением (табл. 61).

Таблица 60

Риск гипоальфахолестеринемии у детей с ожирением в зависимости от инсулинорезистентности

Признак	ИР (+), n=58		ИР (-), n=59		AR 95% ДИ	p<	x <sup>2</sup>	p<	Критерий Фишера	Попр. Йетса	p<	OR 95% ДИ
	n	%	n	%								
↓ХС- ЛПВП	20	34,5	8	13,6	20,6 [4,9÷36,1]	0,000	7,03	0,008	0,007 0,009	5,93	0,01	3,36 [1,23÷9,37]

Таблица 61

Критерии метаболического синдрома у детей с ожирением

Показатель	Корреляционная связь (r)	AR, %	OR 95% ДИ
АГ		59,6	17,5 [4,2÷76,4]
SDS более 2,0		23,8	3,9 [1,3÷12,1]
Acantosis nigricans		21,8	6,9 [2,1÷25,3]
II и III степень ожирения		21,1	5,3 [1,1÷34,8]
↑Базальный ИРИ		34,5	5,5 [1,7÷17,5]
↑Стимулированный ИРИ		25,1	3,9 [1,4÷10,9]
ИР		39,7	40,7 [5,5÷848,9]
↑СЖК	1,0; p=0,000	-	-
↑ТГ		64,1	23,5 [3,7÷159,7]
↓ ХС-ЛПВП		47	11,9 [3,9÷37,6])

## ГЛАВА V. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРРЕКЦИИ КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Согласно протоколу международного консенсуса по детскому ожирению стратегия лечения ожирения у детей предусматривает раннее начало адекватной терапии для предупреждения развития осложнений [1, 75]. Однако, фармакотерапия детского ожирения является спорной и малоизученной областью в педиатрии [1].

Существуют многочисленные работы, где препараты группы бигуанидов, в частности, метформин, используются в педиатрии среди детей и подростков с ожирением [3, 11, 31, 48, 71, 109, 131, 137, 143, 154, 197]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о положительном влиянии бигуанидов на липидный и углеводный обмен при ожирении у детей, что обосновывает его применение не только у пациентов с СД 2 типа, но и у детей с метаболическими нарушениями при разных степенях ожирения. Полученные результаты исследований легли в основу решения 17 европейских стран, принимавших участие в процедуре взаимного признания документов для применения метформина у детей старше 10 лет [75].

В нашем исследовании проведено сравнительное изучение эффективности препаратов группы бигуанидов (метформин) и стандартных методов лечения (диетотерапия с расширением физической активности) в коррекции клинко-метаболических нарушений у детей с ожирением. Показанием к назначению метформина являлось наличие метаболических нарушений у наблюдаемых детей с ожирением, включая ИР.

С целью оценки эффективности медикаментозной и немедикаментозной коррекции выявленных метаболических нарушений у детей с ожирением были сформированы три группы пациентов, сопоставимых по возрасту, полу и клинко-лабораторным показателям. В I группе (n=15) назначали препарат

метформин в суточной дозе  $1003,8 \pm 107,9$  мг в течение 6 месяцев на фоне рекомендаций по проведению этапной диетотерапии с расширением физической нагрузки. Во II группе ( $n=15$ ) детям назначалась этапная диетотерапия, физическая нагрузка; в данной группе обязательным условием было наличие положительной мотивации семьи и пациента на снижение избыточной массы тела. В контрольную группу (III) вошло 15 человек, не получавших лечения. Средний возраст детей в I группе составил  $13,2 \pm 0,4$  лет, во II группе –  $12,8 \pm 0,9$  лет, в III –  $12,1 \pm 0,6$  лет. Контрольное исследование клинических и лабораторных показателей осуществлялось перед началом и после лечения через 6 месяцев.

Дети I и II групп находились под регулярным врачебным контролем: проводился ежемесячный осмотр, назначалась этапная диетотерапия (Князев Ю.А., 1982; Картелишев А.В., 2008; Боровик Т.Э., Ладодо К.С., 2008; Тутельян В.А., Конь И.Я., 2009), давались рекомендации по физической активности и правильному ведению пищевых дневников.

Сравнительный анализ исходных антропометрических показателей трёх групп показал отсутствие достоверных различий, за исключением ИМТ, которая была достоверно выше в I группе по сравнению со второй (соответственно  $31,6 \pm 1,1$  и  $27,5 \pm 1,3$  кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,03$ ) (табл. 62).

В группе детей, получавших метформин, на фоне коррекции отмечено достоверное увеличение длины тела ( $p < 0,001$ ), уменьшение ОТ ( $p < 0,03$ ) и индекса ОТ/ОБ ( $p < 0,03$ ); масса тела и ИМТ оставались стабильными. Обнаружено, что после лечения дети I группы имели более высокие значения длины тела по сравнению со сверстниками III группы ( $p < 0,03$ ). Во II группе через 6 месяцев было выявлено только увеличение длины тела. Увеличение длины тела в I и II группах наблюдения можно связать с тем, что дети находились в периоде второго ростового сдвига. В III группе на фоне коррекции отмечено увеличение массы тела ( $p = 0,000$ ), длины тела ( $p < 0,007$ ), ИМТ ( $p < 0,02$ ), SDS роста ( $p < 0,004$ ), ОТ ( $p < 0,003$ ) и ОБ ( $p = 0,000$ ).

Качественный анализ исходных антропометрических показателей

Таблица 62

Динамика антропометрических показателей у детей с ожирением на фоне коррекции,  $M \pm m$ 

Параметры	I группа, n =15		II группа, n = 15		III группа, n = 15		p
	Исходно	ч/з 6 мес.	Исходно	ч/з 6 мес.	Исходно	ч/з 6 мес.	
	1	2	3	4	5	6	
Масса тела, кг	86,0±5,7	85,7±5,5	70,1±6,3	73,3±5,8	69,1±4,7	71,7±4,7	$p_{5-6}=0,000$
Длина тела, см	163,9±3,3	167,7±2,9	158,2±4,5	163,1±4,7	154,1±2,9	155,3±2,9	$p_{1-2}<0,001$ ; $p_{2-6}<0,03$ ; $p_{3-4}<0,01$ ; $p_{5-6}<0,007$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,6±1,1	30,3±1,4	27,5±1,3	27,2±0,7	28,6±1,0	28,2±1,0	$p_{1-3}<0,03$ ; $p_{5-6}<0,02$
SDS роста	1,1±0,3	0,9±0,3	0,8±0,4	1,0±0,4	0,6±0,2	0,7±0,2	$p_{1-2}<0,01$ ; $p_{5-6}<0,004$
ОТ, см	107,4±3,5	99,8±4,4	98,1±3,3	97,5±2,7	97,3±2,9	100,7±2,6	$p_{1-2}<0,03$ ; $p_{5-6}<0,003$
ОБ, см	107,8±3,3	108,4±3,3	100,2±3,9	102,5±2,5	97,1±3,9	99,0±3,8	$p_{5-6}=0,000$
ОТ/ОБ, см	1,0±0,01	0,9±0,03	1,0±0,02	1,0±0,02	1,0±0,03	1,0±0,04	$p_{1-2}<0,03$

Таблица 63

Динамика частоты встречаемости антропометрических показателей у детей с ожирением на фоне коррекции,  $M \pm m$ 

Параметры	I группа, n =15		II группа, n = 15		III группа, n = 15		p						
	Исходно	ч/з 6 мес.	Исходно	ч/з 6 мес.	Исходно	ч/з 6 мес.							
	1	2	3	4	5	6							
	n	%	n	%	n	%		n	%				
АО	11	73,3	9	60	10	66,7	11	73,3	15	100	15	100	$p_{1-5}<0,05$ ; $p_{2-6}<0,005$ ; $p_{3-5}<0,01$ ; $p_{4-6}<0,05$

выявил, что АО I, II группах встречалось реже, чем в III группе. Через 6 месяцев частота встречаемости АО в I и II группах снизилась не значительно, в III группе – оставалась на том же уровне. В то же время после лечения АО достоверно реже встречалось в I группе в сравнении с III (60% и 100%,  $p < 0,005$ ); во II группе в сравнении с III (73,3% и 100%,  $p < 0,05$ ) (табл. 63).

Сравнительный анализ исходных показателей углеводного обмена в трёх группах выявил отсутствие достоверных различий, за исключением базального ИРИ, который был выше в I группе, чем в III (табл. 64). На фоне коррекции в I группе было обнаружено достоверное снижение постпрандиальной гликемии ( $p < 0,04$ ) и стимулированного ИРИ ( $p < 0,04$ ); выявлена тенденция к снижению базального ИРИ и индекса НОМА-R; по сравнению с III группой отмечены более низкие показатели гликемии натощак ( $p < 0,02$ ). На фоне коррекции во II группе также было выявлено снижение постпрандиальной гликемии ( $p < 0,03$ ), тощаковой гиперинсулинемии ( $p < 0,01$ ) и нормализация индекса НОМА-R ( $p < 0,001$ ); при сравнении с III группой обнаружены более низкие показатели постпрандиальной гликемии ( $p < 0,01$ ), базального ИРИ ( $p < 0,003$ ), стимулированного ИРИ ( $p < 0,02$ ) и низкие значения индекса НОМА-R ( $p < 0,002$ ). Качественный анализ показал, что на фоне коррекции частота нарушений углеводного обмена и ИР и в I и во II группах снижалась, но недостоверно; в III группе – оставалась на том же уровне (табл. 65). В то же время через 6 месяцев во II группе по сравнению с III обнаружено снижение частоты ИР. В III группе динамика показателей углеводного обмена отсутствовала.

Сравнительный анализ исходных данных липидного обмена в трёх группах наблюдения выявил отсутствие достоверных различий (табл. 66). На фоне коррекции в I группе отмечено достоверное снижение только уровня СЖК ( $p < 0,02$ ) и индекса СЖК/ТГ ( $p < 0,001$ ). Во II и III группах показатели жирового обмена на фоне коррекции достоверно не изменились.

Качественная оценка липидного обмена показала, что через 6 месяцев

Таблица 64

Динамика показателей углеводного обмена у детей с ожирением на фоне коррекции,  $M \pm m$ 

Параметры	I группа, n = 15		II группа, n = 15		III группа, n = 15		p
	Исходно	ч/з 6 мес.	Исходно	ч/з 6 мес.	Исходно	ч/з 6 мес.	
	1	2	3	4	5	6	
Гликемия натощак, ммоль/л	4,6±0,1	4,5±0,1	5,0±0,2	4,6±0,1	4,8±0,1	4,9±0,1	$p_{2-6} < 0,02$
Гликемия через 2 часа, ммоль/л	6,7±0,4	5,9±0,3	6,5±0,4	5,6±0,3	6,5±0,2	6,4±0,2	$p_{1-2} < 0,04$ ; $p_{3-4} < 0,03$ $p_{4-6} < 0,01$
ИРИ натощак, мМЕ/л	30,8±4,7	20,6±4,2	19,5±3,3	12,7±1,7	20,9±1,7	21,0±1,4	$p_{1-2} < 0,06$ ; $p_{1-5} < 0,03$ ; $p_{3-4} < 0,01$ ; $p_{4-6} < 0,003$
ИРИ через 2 часа, мМЕ/л	125,7±20,2	86,0±22,9	92,1±16,5	56,1±8,5	106,7±17,1	108,6±14,1	$p_{1-2} < 0,04$ ; $p_{4-6} < 0,02$
Индекс НОМА-R, усл. ед	5,5±0,7	4,1±1,1	4,5±1,0	2,7±0,4	4,5±0,3	4,6±0,1	$p_{1-2} < 0,07$ ; $p_{3-4} < 0,001$ $p_{4-6} < 0,002$

Таблица 65

Динамика частоты встречаемости показателей НУО и ИР у детей с ожирением на фоне коррекции,  $M \pm m$ 

Параметры	I группа, n = 15		II группа, n = 15		III группа, n = 15		p										
	Исходно		ч/з 6 мес.		Исходно			ч/з 6 мес.									
	1		2		3			4									
	n	%	n	%	n	%		n	%								
НГН	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
НТГ	2	13,3	-	-	3	20	-	-	1	6,7	1	6,7	-	-	-	-	-
↑баз. ИРИ	5	33,3	2	13,3	4	26,7	1	6,7	4	26,7	4	26,7	-	-	-	-	-
ИР	9	60	4	40	5	33,3	2	13,3	11	73,3	11	73,3	$p_{3-5} < 0,02$ ; $p_{4-6} = 0,000$				



Таблица 66

Динамика показателей липидного обмена у детей с ожирением на фоне коррекции,  $M \pm m$ 

Параметры	I группа, n =15		II группа, n = 15		III группа, n = 15		p
	Исходно	ч/з 6 мес.	Исходно	ч/з 6 мес.	Исходно	ч/з 6 мес.	
	1	2	3	4	5	6	
ОХС, ммоль/л	3,9±0,2	3,8±0,2	4,4±0,3		4,0±0,2		-
ТГ, ммоль/л	1,1±0,1	1,2±0,1	1,0±0,1	1,0±0,1	1,2±0,2	1,2±0,2	-
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,5±0,04	0,6±0,1	0,4±0,1		0,5±0,1		-
ХС – ЛПНП, ммоль/л	2,2±0,1	2,1±0,2	2,3±0,3		2,3±0,2		-
ХС – ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,1	1,2±0,1	1,6±0,2		1,2±0,1		-
ИА, отн.ед.	2,1±0,2	2,3±0,3	2,2±0,4		2,6±0,3		-
СЖК, ммоль/л	0,7±0,02	0,5±0,1	0,7±0,03	0,6±0,1	0,7±0,02	0,7±0,01	$p_{1-2} < 0,02$
СЖК/ТГ, усл. ед.	0,7±0,1	0,5±0,1	0,9±0,1	0,7±0,1	0,7±0,1	0,7±0,1	$p_{1-2} < 0,01$

Таблица 67

Динамика частоты встречаемости нарушений липидного обмена у детей с ожирением на фоне коррекции,  $M \pm m$ 

Парамет.	I группа, n =15		II группа, n = 15		III группа, n = 15		p						
	Исходно		ч/з 6 мес		Исходно			ч/з 6 мес					
	1		2		3			4					
	n	%	n	%	n	%		n	%				
↑СЖК	15	100	5	33,3	15	100	7	46,7	15	100	14	96,6	$p_{1-2}=0,000; p_{2-6}=0,000; p_{3-4}=0,000; p_{4-6}<0,001$

в I и II группах наблюдалось значительное снижение частоты высоких уровней СЖК; в группе без лечения сохранялась высокая частота избытка СЖК, что было существенно выше, чем в I и II группах (табл. 67).

Полученные данные позволяют предположить, что под действием метформина происходило ингибирование липолиза, уменьшение поступления СЖК в печень и синтеза эндогенных ЛП, что в свою очередь приводило к снижению уровня СЖК. Также метформин приводил к активации тирозинкиназы инсулинового рецептора в периферических тканях, улучшал утилизацию и окисление глюкозы; подавлял окисление СЖК как альтернативного энергосубстрата [20].

Установлено, что частота высокого уровня СЖК в I группе на фоне лечения снижалась в 3 раза ( $RR=3,0$ ; 95% ДИ [1,47÷6,14]), во II группе – в 2 раза ( $RR=2,14$ ; 95% ДИ [1,25÷3,68]). Анализ проводимой терапии в обеих группах наблюдения доказал, что возможность нормализовать уровень СЖК возрастает в 28 раз, если дети в течение 6 месяцев получают метформин ( $OR=28$ ; 95% ДИ [2,4÷759,9]); в 16 раз – если пациенты строго соблюдают назначенную этапную диетотерапию, имеют повышенную физическую активность и положительную мотивацию на снижение избытка массы тела ( $OR=16,0$ ; 95% ДИ [1,42±416,9]) (табл. 68).

Таким образом, показана эффективность метформина на фоне гипокалорийного питания и дозированной физической нагрузки в виде уменьшения абдоминального ожирения ( $p<0,03$ ), постпрандиальной гликемии ( $p<0,04$ ), стимулированного ИРИ ( $p<0,04$ ) и снижения уровня СЖК ( $p<0,02$ ).

Коррекция диеты, изменение образа жизни с расширением физической активности и положительная мотивация родителей и самих пациентов на снижение избытка веса также вносят положительный вклад в улучшение метаболических процессов при ожирении в виде снижения постпрандиальной гликемии ( $p<0,03$ ), базального уровня ИРИ ( $p<0,01$ ) и нормализации индекса НОМА-R ( $p<0,001$ ).

Таблица 68

Влияние коррекции на уровень свободных жирных кислот у детей с ожирением

Признак	После лечения (II исследование)				AR 95% ДИ	p<	$\chi^2$	p<	Критер. Фишера	Попр. Йетса	p<	OR 95% ДИ
	I гр., n=15		III гр., n=15									
↑СЖК	I гр., n=15		III гр., n=15		60 [33÷87]	0,000	7,78	0,005	0,007; 0,01	5,71	0,02	28,0 [2,4±759,9]
	n	%	n	%								
	5	33,3	4	93,3								
	II гр., n=15		III гр., n=15		46,6 [18,4÷74,8]	0,005	11,63	0,000	0,001 0,002	9,19	0,002	16,0 [1,4±416,9]
	n	%	n	%								
	7	46,7	4	93,3								

Оба метода коррекции у детей с ожирением позволили уменьшить частоту встречаемости высокого уровня СЖК, соответственно на 66,7%,  $p=0,000$  и 53,3%,  $p=0,000$  в I и II группах наблюдения и показали, что риск снижения высоких уровней СЖК уменьшается в 28 раз на фоне коррекции метформином, и в 16 раз – стандартных методов лечения (диета с физической нагрузкой и положительная мотивация родителей и их детей).

Результаты коррекции означают, что этапная диетотерапия и дозированная физическая нагрузка при адекватной мотивации родителей и их детей на снижение избыточного веса не теряют своего практического значения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно докладу Комитета по ожирению ВОЗ, "...избыточная масса тела и ожирение в настоящее время столь распространены, что влияют на здоровье населения больше, чем традиционные проблемы здравоохранения, в частности голод и инфекционные заболевания" [219]. Актуальность данной проблемы исключительно велика, так как метаболические нарушения вносят существенный вклад в формирование болезней сердца, сосудов, СД 2 типа.

По результатам эпидемиологических исследований, проводившихся в Российской Федерации, установлено, что более 2,7 млн. подростков имеют избыточный вес, из них около 0,5 млн. – ожирение, то есть каждый девятый ребёнок потенциально входит в группу риска развития сердечно - сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа [26, 65, 188, 261].

Всё выше сказанное определило цель и задачи нашей работы.

Цель исследования: оценить характер клинических и метаболических нарушений у детей с ожирением пре- и пубертатного возраста и обосновать необходимость их коррекции.

Задачи исследования:

1. Установить клинические и анамнестические особенности у детей с ожирением пре- и пубертатного возраста.
2. Исследовать показатели углеводного, липидного и гормонального обмена у детей с ожирением пре- и пубертатного возраста.
3. Оценить роль свободных жирных кислот в развитии клинико-метаболических нарушений у детей с ожирением.
4. Определить роль ожирения в формировании метаболического синдрома у детей.
5. Оценить эффективность медикаментозной и немедикаментозной коррекции выявленных клинических и метаболических нарушений у детей с ожирением.

Под наблюдением находилось 157 пациентов в возрасте от 7 до 17 лет. Основную группу составили 117 детей с избыточной массой тела и ожирением: мальчиков - 73 (62,4%), девочек - 44 (37,6%). В контрольную группу вошло 40 человек с нормальной массой тела: 20 мальчиков (50%) и 20 девочек (50%). Средний возраст обследуемых составил  $11,9 \pm 0,3$  лет.

В ходе решения первой задачи при сравнительном изучении генеалогического анамнеза у обследуемых групп выявлено достоверное преобладание в основной группе отягощённой наследственности по ожирению: ожирение у обоих родителей (II поколение) (52,1% и 20%,  $p < 0,001$ ), ожирение по обеим линиям родства (III-IV ближайшее к пробанду поколение) (71,8% и 47,5%,  $p < 0,01$ ); заболеваний сердечно-сосудистой системы - АГ у обоих родителей (17,1% и 5%,  $p < 0,02$ ), АГ у матери (23,9% и 7,5%,  $p < 0,005$ ) и ССЗ по линии матери (32,5% и 17,5%,  $p < 0,05$ ) в сравнении с контролем. При изучении факторов прогенеза у отцов детей основной группы была установлена более высокая частота такого фактора риска как служба в ракетных войсках (17,1% и 2,5%,  $p < 0,001$ ).

Изучение перинатального анамнеза показало, что течение настоящей беременности у матерей детей с ожирением в отличие от группы контроля достоверно чаще сопровождалось гестозом (28,2% и 7,5%,  $p < 0,001$ ), ХФПН (59% и 17,5%,  $p < 0,001$ ), гинекологической патологией (47,9% и 11,1%,  $p < 0,001$ ) и АГ (соответственно 24,8% и 10%,  $p < 0,02$ ); эти женщины чаще имели ОАА в виде бесплодия, эндометриоза, регрессионной беременности, трёх и более аборт по поводу предшествующих данной беременности (25,6% и 10%,  $p < 0,01$ ). Обращала на себя внимание высокая частота перенесённой хронической внутриутробной гипоксии у детей с ожирением (87,2% и 25%,  $p = 0,000$ ). Отмечено достоверное преобладание в основной группе рождение детей от преждевременных родов (8,5% и 0%,  $p < 0,001$ ) и от перенесённой беременности (4,3% и 0%,  $p < 0,02$ ).

Таким образом, оценка прогенеза, генеалогического и перинатального анамнеза установила, что риск развития ожирения у детей возрастает в 4 раза

при наличии ожирения у обоих родителей (OR=4,3; 95%ДИ [1,7÷11,3]), в 3 раза - ожирения в III-IV поколении к пробанду (OR=2,8; 95%ДИ [1,2÷6,3]), в 4 раза – при наличии АГ у матерей (OR=3,8; 95%ДИ [1,0÷17,1]), в 8 раз, если их отцы служили в ракетных войсках (OR=8,0; 95%ДИ [1,1÷166,3]), в 3 раза при наличии у матерей ОАА (OR=3,1; 95%ДИ [1,0÷11,2]), в 20 раз при хронической внутриутробной гипоксии плода (OR=20,4; [7,6÷55,9]).

Рост и развитие детей на первом году жизни, включая характер вскармливания, также имели различия в основной и контрольной группах. Анализируя темпы ФР детей на первом году жизни, было отмечено, что дети, которые впоследствии страдали ожирением, в трети случаев имели (30,8%) высокий рост (свыше 95%) в возрасте 12 месяцев жизни. При оценке характера вскармливания на первом году жизни обнаружено, что дети основной группы имели высокий удельный вес искусственного вскармливания (39,3% и 15%,  $p < 0,001$ ). Обращало на себя внимание, что 16,2% детей с ожирением имели дефекты кормления в виде раннего и непоследовательного введения прикорма – до 4 месяцев жизни. Таким образом, было доказано, что риск развития ожирения имел тесную связь с показателями длины тела в возрасте одного года свыше 95% (OR=4,0; 95%ДИ [1,2÷14,3]) и ранним введением прикорма (OR=7,5; [1,0÷156,7]).

Клиническая характеристика пациентов основной группы на момент проведения исследования показала, что наиболее частыми жалобами были повышенный аппетит (63,2%), головная боль (61,5%), жажда (60%). Кроме того отмечено, что половина пациентов с ожирением (50,4%) не рассматривали ожирение как заболевание, требующее лечения. Это означало, что мотивация на изменение образа жизни на лечение у большинства детей и их родителей была крайне низкая.

На момент настоящего исследования при оценке ФР установлено, что у 60,7% детей с ожирением ФР соответствовало паспортному возрасту, 35,0% детей опережали свой паспортный возраст, а 4,3% - отставали от паспортного возраста. Выявлено, что в основной группе существенно чаще встречались

дети с высоким линейным ростом (>95%) в отличие от контроля (16,2% и 2,5%,  $p < 0,002$ ), а анализ показателей длины тела с позиции расчёта SDS роста показал, что высокорослость (SDS роста более 2,0) чаще имела место у детей с ожирением (17,9% и 2,5%,  $p < 0,001$ ). Расчёт ассоциативных показателей позволил установить тесную связь между высокорослостью и наличием ожирения (OR=8,5; 95%ДИ [1,1÷176,0]).

По оценке степени полового развития установлено, что в основной и контрольной группе преобладали дети пубертатного возраста (61,5% и 60%). У 87,2% детей с ожирением уровень полового развития был своевременным и соответствовал паспортному возрасту. Дальнейшее обследование выявило наличие I степени ожирения у 24,8% детей (n=29), II степени – у 67,5% (n=79) и III степени ожирения - у 2,6% детей (n=3). Избыточную массу тела имели 5,1% детей (n=6). По результатам расчёта ИМТ (кг/м<sup>2</sup>) (Кетле - 2) установлено, что у 65,8% больных ожирением (n=77) ИМТ был выше 95%, в 22,2% случаев (n=26) – в диапазоне 85-95% как показатель избыточной массы и только у 12% детей (n=14) он был менее 85%. Оценка массы тела при помощи разных методов помогла установить, что дети находившиеся в диапазоне 85-95% (по ИМТ), уже имели согласно классификации Ю.А. Князева (1982) I степень ожирения. Расчёт индекса ОТ/ОБ показал, что большинство детей основной группы (89,7%) имели АО, который, по мнению ряда исследователей (S.E. Barlow, 1998; Т.С. Хоботкова, 2006), является независимым фактором риска развития ССЗ и МС.

Установлена тесная связь между наличием абдоминального типа ожирения и высокорослостью (OR=5,5; 95%ДИ [1,1÷32,0]), означающая, что частота развития АО существенно возрастает при наличии у детей высокорослости.

Отличительной особенностью клинической картины у детей с ожирением было наличие клинического маркера инсулинорезистентности - acantosis nigricans, который встречался у 66,7% пациентов (n=78). У 12,8% детей была выявлена АГ, из них 6 человек, или 40% находились в



препубертатном возрасте, соответственно 9 человек (60%) – в пубертатном возрасте. Была установлена прямая связь между высокорослостью и АГ ( $r=0,57$ ;  $p<0,001$ ), выраженностью АО и АГ ( $r=0,48$ ;  $p<0,03$ ).

Решение второй задачи предусматривало оценку состояния углеводного обмена. Нарушения углеводного обмена имели место у 57,3% детей с ожирением. Из всех обследуемых с ожирением 6,8% детей имели нарушения в виде гликемии натощак, 10,3% - нарушение толерантности к глюкозе, 17,1% - высокого базального уровня ИРИ. У половины детей с ожирением – 49,6%,-выявлены повышенные значения индекса НОМА-R, что свидетельствовало о наличии у них инсулинорезистентности. Показано, что риск развития ИР возрастает практически в 19 раз при наличии у детей ожирения ( $OR=18,6$ ; 95% ДИ [4,1÷117,5]). Обращало на себя внимание, что дети с избыточной массой тела в трети случаев (33,3%) имели нарушение толерантности к глюкозе и в 16,7% - ИР. Была доказана прямая зависимость между увеличением степени ожирения и нарастанием значений постпрандиальной гликемии, ИРИ (базального и стимулированного) и индекса НОМА-R. Показано, что с увеличением степени ожирения существенно возрастала частота встречаемости ИР: при I степени ожирения риск развития ИР у детей возрастал в 10 раз ( $OR=10$ ; 95% ДИ [1,8÷73,9]), при II степени - в 25 раз ( $OR=25,2$ ; 95% ДИ [5,4÷162,0]), при III степени - в 38 раз ( $OR=38$ ; 95% ДИ [1,6÷1967,1])

У детей с ожирением, находившихся в пубертатном возрасте, выявлены более высокие показатели базального ИРИ ( $19,4\pm 1,3$  и  $13,3\pm 1,0$ ;  $p<0,001$ ), стимулированного ИРИ ( $81,8\pm 6,6$  и  $61,3\pm 6,4$ ;  $p<0,04$ ), более высокий и превышающий нормативные значения индекс НОМА-R ( $4,0\pm 0,3$  и  $2,9\pm 0,2$ ;  $p<0,002$ ) по сравнению с детьми препубертатного возраста. Установлено, что вступление детей с ожирением в пубертат в 2,5 раза увеличивало риск развития ИР ( $OR=2,5$ ; 95% ДИ [1,1÷5,9]). Обращал на себя внимание достоверно более высокий индекс НОМА-R в пубертате у детей с нормальной массой тела в сравнении с препубертатом, что подтверждало

существующие данные о наличии физиологической ИР в пубертатном возрасте [1]. В ходе исследования было отмечено, что дети с высоким базальным уровнем ИРИ, независимо от уровней гликемии, имели в 100% случаев ИР. Показано, что относительный риск развития ИР при ожирении увеличивался в 2,6 раза, если ребёнок имел высокий базальный уровень ИРИ (RR=2,6; 95% ДИ [1,9±3,2]). Изучение показателей углеводного обмена во взаимосвязи с клиническими проявлениями выявило прямую связь между наличием АГ и уровнем базального ИРИ ( $r=0,48$ ;  $p<0,01$ ), индексом НОМА-R ( $r=0,67$ ;  $p=0,000$ ) у детей с ожирением.

Исследование липидного обмена у детей с ожирением установило, что средние уровни основных фракций липидного спектра - ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП и ИА находились в пределах рекомендуемых референсных значений. В отличие от детей с нормальной массой тела дети с ожирением имели достоверно более высокий уровень ТГ, ХС-ЛПОНП, ИА и низкий уровень ХС-ЛПВП.

Доказана прямая связь между нарастанием степени ожирения и уровнем ТГ, ХС-ЛПОНП, СЖК, ИА и обратная связь - с уровнем ХС-ЛПВП. Нами доказано, что дети с ожирением подвержены высокому риску формирования процессов атерогенеза. Так, установлено, что если дети имели ожирение, то вероятность гипоальфахолестеринемии возрастала практически в 6 раз (OR=5,98; 95% ДИ [1,29÷38,25]); при наличии II степени ожирения уже возрастала в 8 раз (OR=8,29; 95% ДИ [1,74÷54,03]). При этом наибольшему риску были подвержены девочки, что подтверждалось достоверным снижением фракции ХС-ЛПВП и повышением ИА в сравнении с девочками, имевшими нормальную массу тела. Кроме того, было выявлено, что в пубертатном периоде частота гипоальфахолестеринемии достоверно повышалась по сравнению с контролем (27,8% и 8,3%,  $p<0,02$ ). Таким образом, находясь в периоде пубертатного развития, шанс иметь низкие значения ХС-ЛПВП возрастает в 6 раз у детей с ожирением в сравнении с детьми с нормальной массой тела (OR=5,8; 95% ДИ [1,1÷40,7]).

Одним из показателей, характеризующих липидный обмен, является концентрация СЖК в сыворотке крови. Средний уровень СЖК у детей с ожирением превышал как существующие нормативы, так и данные у детей с нормальной массой тела. Выявлено нарастание значений СЖК с увеличением степени ожирения. Установлена более высокая частота избытка СЖК у детей с ожирением (95,7% и 45%,  $p=0,000$ ). Девочки с ожирением в 2 раза чаще имели высокие уровни СЖК, чем мальчики (100% и 58,1%,  $p=0,000$ ). Обнаружено, что у всех детей (100%) с избыточной массой тела имели место высокие значения СЖК при отсутствии других нарушений в жировом обмене. Таким образом, установлена тесная связь между наличием ожирения и уровнем СЖК ( $OR=27,3$ ; 95% ДИ [8,3÷95,7]), что позволяет рассматривать высокие концентрации СЖК как маркёр прогрессирования ожирения у детей.

Показано, что индекс СЖК/ТГ, означающий уравнивание процессов липолиза и липогенеза, начинает снижаться при II степени ожирения у детей, находящихся в периоде пубертата. Это свидетельствует о преобладании интенсивности процессов липогенеза над процессами липолиза у данной категории пациентов с ожирением.

Изучение особенностей липидного обмена во взаимодействии с клиническими проявлениями выявило положительные связи между артериальной гипертензией и коэффициентом индекса атерогенности ( $r=0,49$ ;  $p<0,048$ ); АГ и уровнем СЖК ( $r=1,0$ ;  $p=0,000$ ), увеличением абдоминального жира и уровнем триглицеридов ( $r=0,61$ ;  $p<0,001$ ); увеличением абдоминального ожирения и уровнем СЖК ( $r=0,76$ ;  $p=0,000$ ), высокорослостью и уровнем СЖК ( $r=0,66$ ;  $p<0,01$ ); высокорослостью и триглицеридами ( $r=0,60$ ;  $p<0,001$ ). Выявлена тесная связь между высоким уровнем СЖК и вероятностью формирования *acanthosis nigricans* ( $OR=10,9$ ; 95% ДИ [2,9÷48,0]).

Изучение взаимодействия липидного и углеводного обмена показало, что с нарастанием уровня СЖК увеличиваются показатели базального ИРИ ( $r=0,53$ ;  $p=0,02$ ), стимулированного ИРИ ( $r=1,0$ ;  $p=0,02$ ) и индекса НОМА-R

( $r=0,72$ ;  $p=0,000$ ). Показано, что если дети имели повышение концентрации СЖК в сыворотке крови, то риск развития инсулинорезистентности возрастал в 6 раз ( $OR=6,25$ ; 95% ДИ [1,67÷27,49]). Это позволяет говорить о том, что повышенные уровни СЖК являются фактором риска развития ИР. В свою очередь, инсулинорезистентность тесно ассоциируется с низким уровнем ХС-ЛПВП ( $OR=4,28$  95% ДИ [1,6÷11,8]). Суммируя вышеизложенное можно предположить, что повышенные уровни СЖК опосредованно, через ИР, могут индуцировать атерогенез, в основе которого лежит гипоальфахолестеринемия и гипертриглицеридемия. Обнаружено, что при наличии гипертриглицеридемии у детей с ожирением вероятность формирования инсулинорезистентности увеличивается почти в 5 раз ( $OR=4,82$ ; 95% ДИ [1,10÷24,10]). Представленные результаты позволяют считать, что дети с повышенным уровнем СЖК в сыворотке крови составляют группу высокого риска формирования СД 2 типа и раннего развития атеросклероза, особенно в период пубертатного возраста.

С целью определения роли ожирения в формировании метаболического синдрома все дети с ожирением (основная группа) были разделены на две группы. Первую группу (I) составили 25 детей с МС согласно критериям IDF (2007 г.), адаптированных для детей [209, 243, 245]. Во вторую группу (II) - группу сравнения, - вошли 92 ребёнка без МС. Третью группу составили 40 человек с нормальной массой тела.

Частота встречаемости МС среди обследованных детей с ожирением 7-17 лет составила 21,4%. Было показано, что среди детей с МС 8% имели избыточную массу тела, что диктует необходимость более пристального отношения к детям с избыточной массой тела и/или I степенью ожирения на предмет формирования у них МС.

Клинический анализ показал более высокую частоту встречаемости высокорослости (SDS роста более 2,0), acanthosis nigricans, АГ, II и III степени ожирения в I группе, чем в группе сравнения. Таким образом, расчёт ассоциативных показателей подтвердил высокую значимость

высокорослости (OR=3,9; 95%ДИ [1,2÷12,1]), II и III степени ожирения (OR=5,26; 95%ДИ[1,08÷34,82]), acantosis nigricans (OR=6,9; 95%ДИ [2,1÷25,3]), артериальной гипертензии (OR=17,5; 95%ДИ [4,2÷76,4]) как клинических маркёров МС при ожирении у детей.

Установлена достоверно более высокая частота встречаемости среди детей с метаболическим синдромом НГН, НТГ, базальной гиперинсулинемии, стимулированной гиперинсулинемии. Для верификации значений стимулированного ИРИ у детей с ожирением 7-17 лет разработаны нормативы стимулированного ИРИ, основанные на расчёте средней арифметической и двух стандартных отклонений:  $M \pm m = 33,3 \pm 59,6$  мМЕ/л. Таким образом, стимулированная гиперинсулинемия диагностировалась нами при значениях ИРИ свыше 91,9 мМЕ/л. Кроме того, у детей с МС в 96% случаев была диагностирована ИР в отличие от детей группы сравнения (37%,  $p=0,000$ ). Отмечено, что дети с МС уже в препубертатном возрасте имели в 100% случаев ИР. Среди нарушений липидного обмена выявлено преобладание у детей с МС в сравнении с детьми без МС гипертриглицеридемии и гипоальфахолестеринемии. Таким образом, расчёт ассоциативных показателей подтвердил высокую значимость НГН и НТГ (OR=5,47; 95%ДИ [1,7÷17,5]), базальной гиперинсулинемии (OR=5,4; 95%ДИ [1,7÷17,5]), стимулированной гиперинсулинемии (OR=3,90; 95%ДИ [1,4÷10,9]), инсулинорезистентности (OR=40,7 95%ДИ [5,5÷848,9]), гипертриглицеридемии (OR=23,5; 95% ДИ [3,7÷159,7]), гипоальфахолестеринемии (OR=11,8; 95% ДИ [3,9÷37,6]) как маркёров МС у детей с ожирением.

Также установлено, что вступление в пубертатный возраст детей с ожирением, но не имеющих МС, увеличивает вероятность развития ИР практически в 6 раз (OR=5,69; 95% ДИ [1,76÷19,58]). Это доказывает, что вступление в пубертат у этих детей является фактором риска развития ИР, и, возможно, в дальнейшем метаболического синдрома.

Для детей с МС характерным являлся достоверно более низкий

показатель СЖК/ТГ, означающий преобладание процессов липогенеза над процессами липолиза в сравнении с детьми без МС.

На основании проведённого исследования предложена схема клинических и лабораторных взаимосвязей у детей с ожирением (рис. 14).

С целью оценки эффективности медикаментозной и немедикаментозной коррекции выявленных метаболических нарушений у детей с ожирением были сформированы три группы пациентов, сопоставимых по возрасту, полу и клинико-лабораторным показателям. В первой группе (I) (n=15) назначали препарат группы бигуанидов (метформин) в суточной дозе  $1003,8 \pm 107,9$  мг в течение 6 месяцев на фоне проведения этапной диетотерапии с расширением физической нагрузки. Во второй группе (II) (n=15) детям назначалась этапная диетотерапия, физическая нагрузка; в данной группе обязательным условием было наличие положительной мотивации семьи и пациента на снижение избыточной массы тела. В контрольную группу (III) вошло 15 человек, не получавших лечения. Средний возраст детей в I группе составил  $13,2 \pm 0,4$  лет, во II группе –  $12,8 \pm 0,9$  лет, в III -  $12,1 \pm 0,6$  лет.

Контрольное исследование клинических и лабораторных показателей осуществлялось перед началом и после лечения через 6 месяцев. В ходе динамического наблюдения всем детям ежемесячно проводились осмотры; назначалась этапная диетотерапия (Князев Ю.А., 1982; Картелишев А.В., 2008; Боровик Т.Э., Ладодо К.С., 2008; Тутельян В.А., Конь И.Я., 2009), давались рекомендации по физической активности и правильному ведению пищевых дневников.

В I группе показана эффективность метформина на фоне диетотерапии и дозированной физической нагрузки в виде снижения индекса ОТ/ОБ (соответственно  $1,0 \pm 0,01$  и  $0,9 \pm 0,03$   $p < 0,03$ ), постпрандиальной гликемии ( $6,7 \pm 0,4$  и  $5,9 \pm 0,3$ ,  $p < 0,04$ ), стимулированного ИРИ ( $125,7 \pm 20,2$  и  $86,0 \pm 22,9$ ,  $p < 0,04$ ) и нормализации уровня СЖК ( $0,7 \pm 0,1$  и  $0,5 \pm 0,1$ ,  $p < 0,02$ ). Полученные данные позволяют предположить, что под действием метформина происходило ингибирование липолиза, уменьшение поступления СЖК в

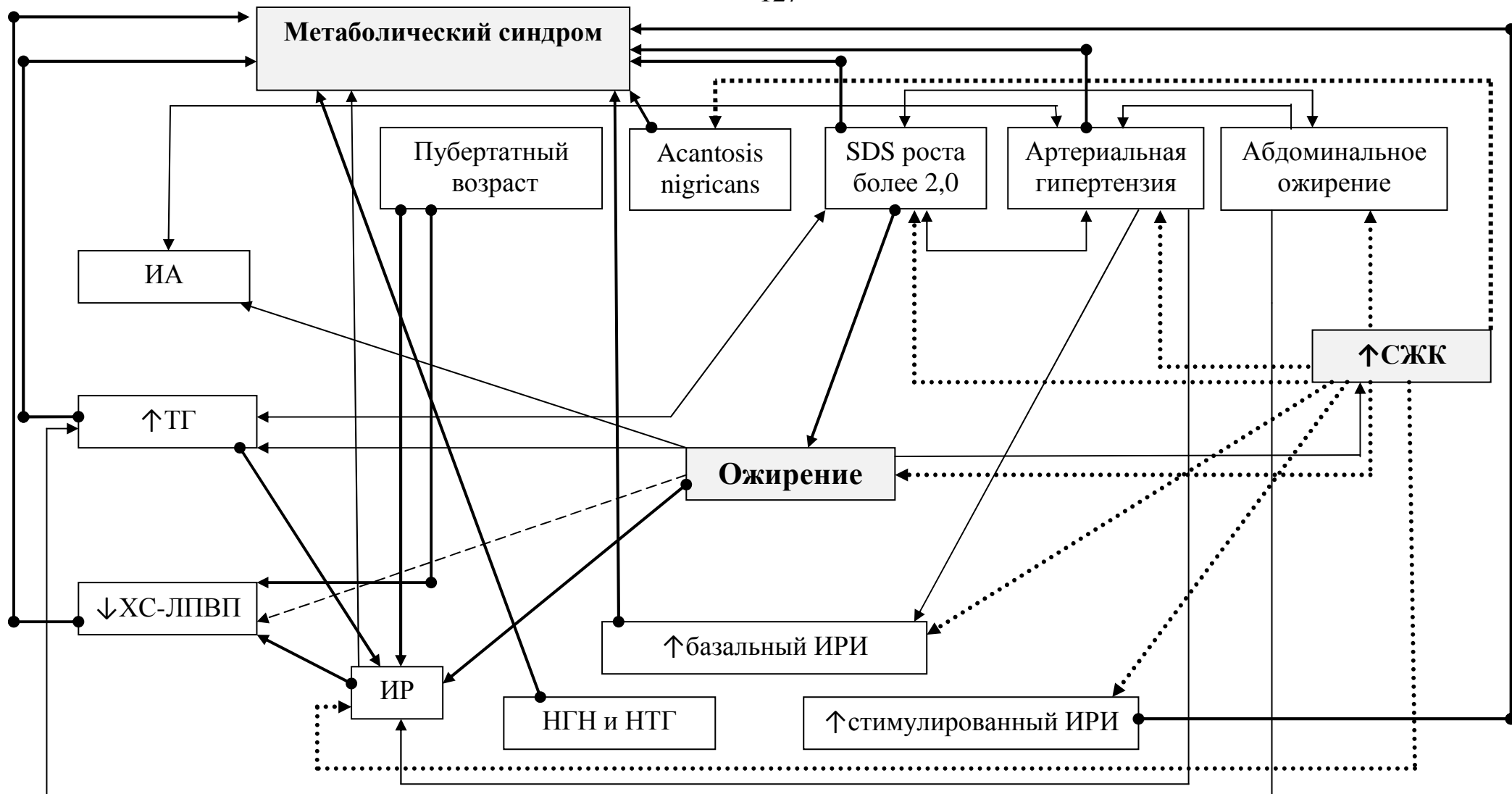


Рис. 14. Схема клинических и лабораторных взаимодействий у детей с ожирением

Примечание: —→ положительная связь; - - -→ отрицательная связь; ●—→ связь, выраженная ч/з OR;  
 .....→ связи, показывающие роль СЖК в обмене

печень и синтеза эндогенных ЛП, что в свою очередь приводило к снижению уровня СЖК.

У детей II группы на фоне традиционных методов коррекции – диетотерапии, изменения образа жизни с расширением физической активности и положительной мотивации родителей и самих пациентов на снижение избытка веса произошло достоверное улучшение лабораторных показателей в виде снижения постпрандиальной гликемии ( $6,5 \pm 0,4$  и  $5,6 \pm 0,3$ ,  $p < 0,03$ ), базального уровня ИРИ ( $19,5 \pm 3,3$  и  $12,7 \pm 1,7$ ,  $p < 0,01$ ) и нормализации индекса НОМА-R ( $4,5 \pm 1,0$  и  $2,7 \pm 0,4$ ,  $p < 0,001$ ).

Оба метода коррекции у детей с ожирением позволили уменьшить абсолютный риск высокого уровня СЖК (соответственно на 66,7%,  $p = 0,000$  и 53,3%,  $p = 0,000$  в I и II группах наблюдения). Установлено, что на фоне коррекции метформином вероятность снижения уровня СЖК увеличивается в 28 раз ( $OR = 28; 95\% ДИ [2,4 \div 759,9]$ ); на фоне стандартных методов лечения (этапная диетотерапия с физической нагрузкой и положительная мотивация родителей и их детей) – увеличивается в 16 раз ( $OR = 16,0; 95\% ДИ [1,42 \div 416,9]$ ).

Таким образом, ожирение у детей характеризует определённый комплекс анамнестических, клинических и метаболических нарушений позволяющих расценивать их как факторы риска и предикторы формирования ожирения и связанного с ним метаболического синдрома у детей в возрасте от 7 до 17 лет. Результаты коррекции выявленных нарушений свидетельствуют о высокой эффективности медикаментозных и немедикаментозных способов в улучшении и нормализации клинических (абдоминальное ожирение) и лабораторных показателей углеводного и липидного обмена при ожирении.

Доказано, что стандартные подходы к лечению ожирения в виде этапной диетотерапии, дозированной физической нагрузки, положительной мотивации родителей и самих пациентов на снижение избыточного веса не теряют своего практического значения и в ряде случаев должны оставаться приоритетными при оценке выбора современных методов терапии ожирения.



## ВЫВОДЫ

1. Основными факторами риска формирования ожирения у детей пре- и пубертатного возраста являются ожирение у обоих родителей, ожирение в III–IV поколении, артериальная гипертензия у матери, отягощённый акушерский анамнез, хроническая внутриутробная гипоксия плода, раннее введение прикорма на первом году жизни (до 4 месяцев) и высокие показатели длины тела в возрасте 12 месяцев жизни (более 95‰).
2. У большинства детей с избыточной массой тела и ожирением диагностированы нарушения углеводного (57,3%) и липидного (96,6%) обмена. Установлена прямая связь между увеличением степени ожирения и нарушениями углеводного (постпрандиальная гликемия, базальная и стимулированная гиперинсулинемия, индекс НОМА-R) и липидного (ТГ, ХС-ЛПОНП, СЖК, ИА, ХС-ЛПВП) обменов.
3. У 49,6% детей с ожирением выявлена инсулинорезистентность, риск которой существенно возрастает с увеличением степени ожирения ( $AR\%=29,5-61,7$ ,  $p<0.001$ ), при вступлении детей в пубертатный возраст ( $OR=2,5$ ; 95% ДИ [1,1÷5,9]) и при наличии гипертриглицеридемии ( $OR=4,8$ ; 95% ДИ [1,1÷24,1]).
4. Дети с ожирением в условиях инсулинорезистентности ( $OR=3,3$ ; 95% ДИ [1,2÷9,3]) подвержены высокому риску формирования процессов атерогенеза ( $OR=5,98$ ; 95% ДИ [1,2÷38,2]) наиболее выраженному у детей пубертатного возраста ( $OR=5,8$ ; 95% ДИ [1,1÷40,7]).
5. У 95,7% детей с ожирением выявлена повышенная концентрации СЖК, что позволяет считать высокий уровень СЖК в сыворотке крови маркёром прогрессирования ожирения у детей пре- и пубертатного возраста ( $OR=27,3$ ; 95% ДИ [8,3÷95,7]). Доказана роль высокого уровня СЖК в развитии инсулинорезистентности у детей с ожирением ( $OR=6,2$ ; 95% ДИ [1,6÷27,4]).
6. Дополнительными критериями МС у детей с ожирением пре- и

пубертатного возраста следует считать высокорослость (SDS роста более 2,0) (OR=3,9; 95%ДИ [1,2÷12,1]), acantosis nigricans (OR=6,9; 95%ДИ [2,1÷25,3]), II и III степень ожирения (OR=5,3; 95%ДИ [1,1÷34,8]), базальную (OR=5,5; 95%ДИ [1,7÷17,5]) и стимулированную (OR=3,9; 95%ДИ [1,4÷10,9]) гиперинсулинемию, инсулинорезистентность (OR=40,7; 95%ДИ [5,5÷848,9]).

7. Этапная диетотерапия, физическая нагрузка и положительная мотивация на снижение избыточного веса пациента и семьи позволяют эффективно снизить уровень постпрандиальной гипергликемии, базальной гиперинсулинемии, концентрацию СЖК и нормализовать индекс НОМА-R. Назначение метформина в течение 6 месяцев позволяет эффективно уменьшить абдоминальное ожирение и улучшить показатели углеводного и липидного обмена: снизить постпрандиальную гликемию, стимулированную гиперинсулинемию и нормализовать уровень СЖК в сыворотке крови.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В группу риска по развитию ожирения должны быть отнесены дети с отягощённой наследственностью по ожирению и ССЗ; дети, перенесшие хроническую внутриутробную гипоксию, имевшие ускоренные темпы роста на первом году жизни, а также нерациональное вскармливание - ранее введение искусственных молочных смесей и прикорма.
2. С целью ранней диагностики и прогнозирования метаболических нарушений у детей с избыточной массой тела и ожирением необходимо внедрить в работу лечебно-профилактических учреждений первичного звена определение в сыворотке крови уровня СЖК и базального ИРИ.
3. Детей с избыточной массой тела и ожирением при вступлении в пубертатный возраст необходимо рассматривать как группу высокого риска по формированию инсулинорезистентности и гипоальфахолестеринемии.
4. В диагностике метаболического синдрома у детей наряду с существующими критериями IDF (2007) следует дополнительно использовать высокие значения индекса НОМА-R, показатели стимулированного ИРИ свыше 91,9 мМЕ/л и SDS роста свыше 2,0.
5. Этапная диетотерапия в комплексе с расширенной физической нагрузкой, обязательной положительной мотивации семьи на снижение избыточного веса ребёнка, являются приоритетными при оценке выбора современных методов терапии ожирения. Назначение метформина у детей с ожирением наиболее оправдано в случае отсутствия или низкой комплаентности пациентов (родителей).

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аверьянов А.П. Ожирение у детей и подростков: клинико–метаболические особенности, лечение, прогноз и профилактика осложнений: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.09 / А. П. Аверьянов.- Саратов, 2009. - 378 с.
2. Алёшина И.О. Клинико – генеалогические аспекты и особенности липидного обмена у детей с ожирением пре- и пубертатного возраста: автореф. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / И. О. Алёшина.- Свердловск, 1982. – 24 с.
3. Алимова И.Л. Метаболический синдром у детей и подростков / И.Л. Алимова; под ред. Л.В.Козловой. - М.:ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 96 с.
4. Амедов А.С. Инсулинорсекреция и инсулинорезистентность: две стороны одной медали / А.С. Амедов // Проблемы эндокринологии.–2002.–№3.–С.31-37.
5. Аметов А.С. Ожирение-эпидемия XXI века / А.С. Амедов // Терапевтический архив.- 2002.- № 10.- С. 5-7.
6. Балаболкин М.И. Гипоталамический синдром пубертатного периода / М.И.Балаболкин, Е.М. Клебанова // Эндокринология. - М.: Универсум паблишинг, 1998.- С. 176-178.
7. Балаболкин М.И. Инсулинорезистентность и её значение в патогенезе нарушений углеводного обмена и сахарного диабета типа 2 / М.И. Балаболкин // Сахарный диабет.- 2002.- №1 (14). - С. 12-22.
8. Барсуков И.А. Ранние нарушения углеводного обмена: диагностика, скрининг, лечение: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.03 / И.А. Барсуков.- М., 2009. – 148 с.
9. Бирюкова Е.В. Глюкофаж - настоящее и будущее в фармакотерапии метаболического синдрома / Е.В. Бирюкова, Н.В. Маркина // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии.- 2007.- № 3.- С. 12-17.
10. Бессесен Д.Г. Избыточный вес и ожирение / Д.Г. Бессесен, Р. Кушнер // М.: Бином, 2004. – 240 с.
11. Бородина О.В. Ожирение у детей и подростков (факторы риска метаболического синдрома): дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / О.В. Бородина.- М., 2004. - 131с.
12. Буеверова Е.Л. Атерогенная дислипидемия и печень / Е.Л. Буеверова,

О.М. Драпкина, В.Т. Ивашкин // Российские медицинские вести. – 2008.- Т. XIII, № 1.-С. 17-23.

13. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С.А. Бутрова // Русский медицинский журнал.- 2001.-Том 2, № 9. - С. 56-61.

14. Бутрова С.А. Лечение ожирения: современные аспекты /С.А.Бутрова, А.А. Плохая // Российский медицинский журнал.-2000.-Т.24, №9.-С.1140-1146.

15. Васюкова О.В. Инсулин, лептин, липиды и периферические ростовые факторы при ожирении у детей: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.03 / О.В. Васюкова. – М., 2006.– 132 с.

16. Васюкова О.В. Методы оценки инсулинорезистентности у детей и подростков с ожирением / О.В. Васюкова, А.В. Витебская // Достижения науки – в практику детского эндокринолога: материалы III Всероссийской науч. – практ. конф. – М., 2005.– С. 141.

17. Васюкова О.В. Сахарный диабет 2-го типа у детей и подростков: международные рекомендации / О.В. Васюкова, В.А. Петеркова // Вопросы современной педиатрии.- 2009. –Т. 8, № 2. - С. 49-53.

18. Вельков В.В. Свободные жирные кислоты – новый маркер инсулинорезистентности и ишемии / В.В. Вельков // Дальневосточный медицинский журнал.- 2008. - № 4.- С.120-122.

19. Вельтищев Ю. С. Ожирение у детей – перспективы профилактики и лечения / Ю.С. Вельтищев, Р.М. Харьковца // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1997. – № 33. – С. 4-13.

20. Взаимосвязь инсулинорезистентности нарушений липидного обмена у больных с ожирением / В.В. Агеева, Е.И. Красильникова, И.М. Зубина [и др.] // Терапевтический архив. – 2002.- №10. – С. 15-20.

21. Витебская А.В. Ожирение в детском возрасте: возможности применения американского консенсуса в российской практике /А.В. Витебская // Ожирение и метаболизм. – 2009. - № 4. – С. 14-22.

22. Вознесенская Т.Г. Нарушение пищевого поведения и коморбидные

- синдромы при ожирении и методы их коррекции / Т.Г. Вознесенская, В.А. Сафонова, Н.М. Платонова // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2000. - №12. – С. 49-52.
23. Волгина С.Я. Факторы риска развития ожирения у девушек подростков /С.Я. Волгина, М.Х. Валиуллина// Российский педиатрический журнал.– 2005.– № 4.-С.60-63.
24. Гинзбург М.М. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение /М.М. Гинзбург, Н.Н. Крюков.- М.: Медпрактика, 2002. –128 с.
25. Дедов И.И. Динамика факторов риска сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний у больных с абдоминальным типом ожирения / И.И. Дедов, С.А. Бутрова, Ф.Х. Дзгоева // Ожирение и метаболизм.–2004.- №2. -С. 19-24.
26. Дедов И.И. Жировая ткань как эндокринный орган / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А. Бутрова // Ожирение и метаболизм.-2006.- № 1.-С. 6–13.
27. Дедов И.И. Половое развитие детей: норма и патология / И.И. Дедов, Т.В. Семичева, В.А. Петеркова.- М.: Колор Студио, 2002.- 305 с.
28. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики лечения атеросклероза: Российские рекомендации разработанные группой экспертов ВНОК. - М., 2004.- 36 с.
29. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации / Всероссийское научное общество кардиологов.- М., 2007.- 32 с.
30. Дислипидемии: клиника, диагностика, лечение / П.Х. Джанашия, В.А. Назоренко, С.А. Николенко [др.].- М., РГМУ.-2004.- 15 с.
31. Дороднева Е.Ф. Метаболический синдром / Е.Ф. Дороднева, Т.А. Пугачёва, И.В. Медведева // Терапевтический архив.- 2002.- №10.- С. 7-12.
32. Зайчик А.Ш. Патофизиология. Т. II: Механизмы развития болезней и синдромов /А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов.-СПб.: ЭЛБИ-СПб,2002.-508 с.
33. Зотова Ю.А. Ожирение у детей и подростков: Разработка обучающих программ для проведения «школ управления весом» детям различного возраста с ожирением: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Ю.А. Зотова.- Саратов,2008. - 206 с.

34. Избыточная масса тела и другие компоненты метаболического синдрома в подростковой популяции Сибири / Л.Г. Завьялова, Г.И. Симонова, Д.В. Денисова [др.] // Педиатрия.- 2009.- Т.87, № 2.- С. 147-151.
35. Картелищев А.В. Актуальные проблемы ожирения у детей и подростков / А.А. Картелищев, А.Г. Румянцева, Н.С. Смирнов.- М.: Медпрактика, 2010. - 280 с.
36. Картелищев А.В. Вопросы ранней диагностики предрасположенности детей к конституционально-экзогенному ожирению / А.В. Картелищев // Педиатрия. - 2006. - № 4. - С. 7-11.
37. Кельмансон И.А. Принципы доказательной педиатрии / И.А. Кельмансон.- СПб.: Фолиант, 2004. – 240 с.
38. Кендыш И.Н. Регуляция углеводного обмена / И.Н. Кендыш.- М.: Медицина, 1985.-272 с.
39. Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Часть 2. Патогенез / Ю.И. Строев, М.В. Цой, Л.П. Чурилов [и др.] // Вестник Санкт - Петербургского Университета. – 2007. – Вып.4. - С. 3-14.
40. Климов А.Н. Обмен липидов и его нарушения / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. - СПб: Питер Ком, 1999.- 512 с.
41. Клиническое применение метформина при сахарном диабете и ожирении у детей и подростков / Е.Е. Петряйкина, М.Б. Анциферов, О.В. Духарева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Том 6, №3. – С.89-96.
42. Князев Ю.А. Ожирение у детей / Ю.А. Князев, А. В. Картелищев.-М.: Медицина, 1982. – С.78 – 80.
43. Коваренко М.А. Базальная инсулинемия у детей и подростков, страдающих ожирением с розовыми стриями / М.А. Коваренко, Л.А. Руюткина // Достижения науки - в практику детского эндокринолога: Материалы III Всероссийской научно-практической конференции.- М., 2005. - С. 148.
44. Лабораторная диагностика нарушений обмена углеводов. Метаболический синдром, сахарный диабет / В.В. Долгов, А.В. Селиванов, А.П. Ройтман и [др.]- М., Тверь: Триада, 2006.–128 с.
45. Лазебникова С.В. Метаболический синдрому детей и подростков:

клиника, факторы риска и способы коррекции: дис. ... кан. мед. наук: 14.00.09 / С. В. Лазебникова.- Саратов, 2002.-137 с.

46. Лебедев А.В. Нарушения липидного спектра крови в детском и подростковом возрасте / А.В. Лебедев. - Архангельск: Северный гос. мед. ун - т, 2006. – 76 с.

47. Леонтьева И.В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда как педиатрические проблемы / И.В. Леонтьева. - М., 1997. - 60 с.

48. Леонтьева И.В. Метаболический синдром как педиатрическая проблема / И.В. Леонтьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2008. - № 3.- С. 4-16.

49. Малявская С.И. Клинико - физиологическая эволюция изолированного пубархе у девочек: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 03.00.13 / С.И. Малявская.- Архангельск, 2004. - 39 с.

50. Малявская С.И. Метаболический инсулинрезистентный синдром: диагностика, клиническое значение, педиатрические аспекты / С И. Малявская, И.В. Дворяшина, В.А. Терновская // Архангельск: Северный гос. мед. ун-т, 2004. - 224 с.

51. Мамедов М.Н. Диагностика, профилактика и лечение сахарного диабета и его осложнений (по материалам XX Всемирного конгресса Международной Федерации Диабета) / М.Н. Мамедов.- М.: Изд-во ООО РГ «ПРЕ100», 2010. – 108 с.

52. Мельниченко Г.А. Ожирение в практике эндокринолога / Г.А. Мельниченко // Русский медицинский журнал. – 2001. –Т.9, №2. – С. 82-87.

53. Метаболический синдром в общей врачебной практике / Е.Б. Кравец, Ю.Г. Самойлова, Н.Б. Матюшева [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2008.- №1. – С.80-87.

54. Метаболический синдром у детей и подростков с ожирением: диагностика, критерии рабочей классификации, особенности лечения / Л.В. Козлова, В.В. Бекезин, С.Б. Козлов [и др.] // Педиатрия.- 2009.- Т.88, № 6.- С. 142-150.

55. Миняйлова Н.Н. Влияние метформина на клинико-метаболические параметры при ожирении у детей и подростков / Н.Н. Миняйлова Т.С. Хоботкова, Ю.И. Ровда // Мать и дети в Кузбассе.- 2006.- № 4 (27).- С. 15-18.

56. Миняйлова Н.Н. Клинико – параклиническая характеристика нозологических форм ожирения у детей: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Н.Н. Миняйлова.- Кемерово, 2003. – 198 с.



57. Миняйлова Н.Н. Социально – гигиенические аспекты ожирения / Н.Н. Миняйлова // Педиатрия. – 2001. - №2. – С. 83-87.
58. Моисеев С.В. Ожирение / С.В. Моисеев // Клиническая фармакология. – 2002. – Т.11, № 5. – С. 64-72.
59. Мостовик Л.А. Ожирение у детей и подростков / Л.А. Мостовик, С.П. Петраш.- Киев: Здоровье, 1982. – 158 с.
60. Нетребенко О.К. Отдалённое влияние питания плода и новорождённого на рост, развитие и состояние здоровья / О.К. Нетребенко // Педиатрия. – 2005. - № 6. – С. 60-63.
61. Нетребенко О.К. Отдалённые последствия характера вскармливания детей на ранних этапах развития / О.К. Нетребенко // Педиатрия.–2005.- № 6.–С. 29-32.
62. Одуд Е.А. Метаболический синдром у детей и подростков с ожирением: возможности диагностики, профилактики и лечения / Е.А. Одуд, О.В. Бородина, А.В. Тимофеев // Фарматека. – 2003.- № 8. - С.1- 4.
63. Ожирение и нарушения липидного обмена / М.Генри, Кроненберг, Шломо Мелмед и [др.]; пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. – 264 с.
64. Ожирение у подростков / Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов, А.Ю. Бельгов [и др.].- СПб: ЭЛБИ, 2003. – 216 с.
65. Ожирение у подростков в России / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А. Бутрова [др.] // Ожирение и метаболизм.- 2006.- № 4 .- С. 21-25.
66. Ооржак У.С. Клинико – анамнестическая характеристика и особенности апоптоза адипоцитов у детей с ожирением: дис. ... кан. мед. наук: 14.00.09 / У. С. Ооржак.- Красноярск, 2009.-171 с.
67. Опыт применения глюкофажа с целью оптимизации лечения ожирения у детей / Т.С. Хоботкова, Ю.И. Ровда, С.Ф. Зинчук [др.] // Педиатрия.- 2006.- № 4 .- С. 66-71.
68. Оценка инсулинорезистентности у детей и подростков с ожирением / О.В. Бородина, Е.А. Одуд, А.В. Тимофеев [и др.] // Проблемы эндокринологии.- 2003. – Т.49, № 6. - С. 8-11.

69. Оценка физического развития детей и подростков: методическое пособие.- 2-е изд., перераб. и доп. / Сост.: Насыбулина Г.М., Н.Е.Санникова, И.В.Вахлова ; Уральская государственная медицинская академия.- Екатеринбург, 2003. – 67 с.
70. Паршина Н.В. Пищевые стереотипы детей с ожирением и их роль в возникновении метаболического синдрома / Н.В. Паршина, Е.М. Булатова, А.Н. Завьялова // Вопросы детской диетологии. - 2006. - Т. 4, № 6. - С. 9-13.
71. Патологические особенности артериальной гипертонии при ожирении: диагностика и принципы лечения / А.М. Шилов, А.Ш. Авшалумов, В.Б. Марковский и [др.] // Лечащий врач.- 2009.- №2.- С. 9-12.
72. Петеркова В.А. Ожирение в детском возрасте / В.А. Петеркова, О.В. Ремизов // Ожирение и метаболизм. - 2004. - № 1. - С. 17 – 23.
73. Полубояринова И.В. Антропометрические, метаболические и гормональные особенности течения ожирения, дебютирующего в детском, подростковом и репродуктивном возрасте: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.03 / И.В.Полубояринова. – М., 2008.– 132 с.
74. Потёмкин В.В. Гипоталамический синдром пубертатного периода / В.В. Потёмкин // Российский медицинский журнал. – 1997.- № 3. – С. 51-53.
75. Препарат Глюкофаж получил одобрение для применения у детей : Пресс-релиз компании Мерк КгаА. – М., 2004.
76. Проект рекомендаций экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. – М., 2009.-39 с.
77. Распространённость нарушений углеводного обмена у лиц, имеющих избыточный вес / А.Ф. Ханова, О.А. Тачкова, В.И. Костин и [др.] // Материалы научно–практической конференции.- СПб., 2003. -С. 120-121.
78. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STSTATICA / О.Ю. Реброва / М.: Медиа Сфера, 2002. - 312 с.
79. Ремезов О.В. Инсулинорезистентность у детей. Гормонально-метаболические аспекты патогенеза, профилактика и лечение сахарного

диабета у детей: дис .... д-ра. мед. наук: 14.00.03 / О.В. Ремезов.- М., 2005. – 239 с.

80. Ройтман Е.И. Генетические аспекты ожирения у детей / Е.И. Ройтман // Вестник Новгородского государственного университета.- 2000.- № 14.-С.34-36.

81. Роль абдоминального ожирения в патогенезе синдрома инсулинорезистентности / В.А. Алмазов, Я.В. Благосклонная, Е.В. Шляхто [и др.] // Терапевтический архив. - 1999. - №10.- С. 15-22.

82. Роль адипокинов и неэстерифицированных жирных кислот в развитии инсулинорезистентности / Д.А. Танянский, Э.М. Фирова, Л.В. Шатилина [и др.] // Проблемы эндокринологии. - 2009. -Т. 55, № 3. - С. 13-17.

83. Роль свободных и эстерифицированных жирных кислот при формировании метаболического синдрома / Т.П. Новгородцева, Ю.К. Караман, М.В. Антонюк [и др.] // Клиническая медицина, - 2009. – № 5.-С. 33-36.

84. Связь абдоминального типа ожирения и синдрома инсулинорезистентности / М.Н. Мамедов, Н.В. Перова, В.А. Метельская [и др.] // Кардиология.-1999. - № 9. – С. 13-21.

85. Сеницын П.А. Метаболический синдром у детей и подростков. Клинико - генетические параллели: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09; 03.02.07 / П.А. Сеницын.- М., 2009. – 160 с.

86. Филиппов Г.П. Клинико-биохимическая характеристика новорожденных из семей с отягощенной наследственностью по атеросклерозу / Г.П. Филиппов, В.А. Желев, И.А. Ковалев // Педиатрия. - 1998. - № 5. - С. 42-45.

87. Шабалов Н.П. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков / Н.П. Шабалов.-2-е изд., перераб. и доп.-М.: МЕДпресс, 2002.- 450 с.

88. Шабалов Н.П. Педиатрия: учебник для медицинских вузов / Н.П. Шабалов.- 3-е изд., исправ. и доп.- СПб.: СпецЛит, 2005.- 895 с.

89. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? / М.В. Шестакова // Российский медицинский журнал.– 2001.– Т.9, № 2–С.88-90.

90. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin – 6 expression in

- human obesity and insulin resistance / P.A. Kern, S. Rananathans, C. Li [et al.] // Am J. Physion. Endocrinol. Metab. – 2001. - Vol.280. –P.E745-751.
91. Adiposity indices in children / M.F. Rolland-Cachera, M. Semple, M. Guillaud-Bataille [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. - 1982. - Vol. 36. - P. 178-184.
92. A high concentration of fasting plasma non-esterified fattyacids is a risk factor for the development of NIDDM / G. Paolisso, P.A. Tataranni, J.E. Foley [et al.] // Diabetologia. -1995.-Vol. 38(10).- P. 1213–1217.
93. Alford B.B. The effects of variations in carbohydrate, protein and fat content of the diet upon weigth loss, blood values and nutrient intake of adult obese women / B.B. Alford, A.C. Blankenship, R.D. Hagen // J Am. Diet. Assoc. – 1990. - Vol. 50. –P. 534-540
94. American Diabetes Association // Consensus Development Conference on insulin sensitivity. - 2002. -№ 27.- 23 p.
95. Angulo J. Impairment of endothelium – dependent relaxation by increasing percentages of glycosylated human hemoglobin / J. Angulo, C. Sancher – Ferrar, C. Peiro // Hypertension. - 1996. - Vol. 28. – P. 583-592.
96. Anthropometric estimation of neonatal body composition / P.M. Catalano, A.J. Thomas, D.A. Avallone [et al.] // Am. J.Obstet Gynecol. - 1995. - Vol. 173. -P. 1176-1181.
97. Anthropometry and body composition of 18 year old men according to duration of breast feeding: birth cohort study from Brazil / C.G. Victoria, F. Barros, R.C. Lima [et al.] // B.M.J. - 2003. - Vol. 327. - P. 901-910.
98. Aras O. Targeting ischemic memory / O. Aras, V. Dilsizian // Current Opinion in Biotechnology. -2007.-№ 18.- P. 46-51.
99. Arslanian S.A. Clamp techniques in paediatrics: what have we learned / S.A. Arslanian // Horm Res. – 2005. – Vol. 64 (3). – P. 16-24.
100. Arslanian S. Insulin sensitivity, lipids and body composition in childhood: Is syndrome X present? / S. Arslanian, C. Suprasongsin // J. Clin. Endocrinol. Metab. -1996.-Vol. 81.-P. 1058-1062
101. Assessment of Childhood and Adolescent Obesity. Results from an International Obesity Task Force workshop.- Dublin, 1997.- № 16 // Am. J.Clin. Nutr. - 1999. - Vol. 70 (1). - P. 117S-175S.
102. (Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis

in children and young adults. The Bogalusa Heart Study / G.S. Benenson, S.R. Srinivasan, W.Bao [et al.] // *N. Engl J Med.* -1998. - Vol.338. - P. 1650-1656.

103. Austin M. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor / M. Austin, J. Hokanson, K. Edwards // *Am. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 81. - P. 7-12.

104. Baker S. Overweight children and adolescents: a clinical report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition / S. Baker // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* - 2005. - Vol. 40. - P. 533-543.

105. Barlow S.E. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee recommendations / S.E. Barlow // The Maternal and Child Health Bureau, Health Resources and Services Administration and the Department of Health and Human Services. – 1998. - Vol. 59 (2). - P. 307-316.

106. Bartosh S.M. Childhood hypertension. An update on etiology, diagnosis and treatment // S.M. Bartosh, A.J. Aronson // *Pediatr Clin North Am.* – 1999. - Vol. 46 (2). – P. 235-252.

107. Bellizzi M.C. Workshop on childhood obesity: summary of the discussion / M.C. Bellizzi, W.H. Dietz // *Am. J. Clin. Nutr.* - 1999. - Vol. 70. - P.173-175.

108. Beneficial effects of leptin, T cell hyporesponsiveness and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency / I.S. Farooqi, G. Mataress, G.M. Lord [et al.] // *J Clin Invest.* -2002.–Vol.110.–P.1093-1103.

109. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents / J.P. Kay, R. Alemzadeh, G. Langley [et al.] // *Metabolism.*- 2001. - Vol. 50. - P. 1457-1461.

110. Bergman R.N. Minimal model: perspective from 2005 / R.N. Bergman // *Horm Res* 2005. – Vol. 64 (3). – P. 25-31.

111. Birch L.L. Mothers' child-feeding practices influence daughters' eating and weight / L.L. Birch, J.O. Fisher // *Am.J. Clin. Nutr.* -2000. -Vol. 71. -P.1054-1061.

112. Blood pressure in obese children and adolescents / K. Mazar-Aronovitch, B. Reichman, D. Modan [et al.] // *Hormone Research.* - 2005. - Vol. 64. (1). -P. 3-1295.

113. BMI and waist circumference in predicting cardiovascular risk factor clustering in Chinese adolescents / V.W. Ng, A.P. Kong, K.C. Choi [et al.] // *Obesity.* - 2007. - Vol. 15. - P. 494-503.

114. Body mass index and overweight in adolescents in 13 European countries,

Israel and the United States / I. Lissau, M.D. Overpeck, W.J. Ruan [et al.] // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. - 2004. - Vol. 158. - P. 27 – 33.

115. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey / T.J. Cole, K.M. Flegal, D. Nicholls [et al.] // BMJ. – 2007. – Vol. 335. – P. 194-202.

116. Boney C.M. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity and gestational diabetes mellitus / C.M. Boney, A. Verma, R. Tucker [et al.] // Pediatrics. – 2005. – Vol. 115 (3). – P. 290-296.

117. Bouchard C. Genetic determinants of regional fat distribution / C. Bouchard // Hum. Reprod. - 1997. -Vol. 12, Suppl. 1. - P. 1-5.

118. Boudailliez B. Adolescent obesity: guidelines for the management / B. Boudailliez // Arch. Pediatr. - 2004. - Vol. 11. - P. 1274-1276.

119. Bray G.A. Clinical evaluation and introduction to treatment of overweight / G.A. Bray // Contemporary diagnosis and management. – 1998. – P. 131-166.

120. Carotid intimal – medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: the Muscatine Study / P.H. Davis, J.D. Dawson, W.A. Riley [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 2815-2819.

121. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version / C.L. Ogden, R.J. Kuczmarski, K.M. Flegal [et al.] // 2002. - Pediatrics. - Vol. 109. - P. 45-60.

122. Chaoyang L. Effect of low birth weight on insulin resistance syndrome in Caucasian and African – American children / L. Chaoyang, M. Johnson, M. Goran // Diabetes Care. - 2001. – Vol. 24 (12). – P. 2035-2042.

123. Charles M. The role of non-esterified fatty acids in the deterioration of glucose tolerance in Caucasian subjects: results of the Paris prospective Study / M. Charles // Diabetologia. -1997.-Vol. 40(9). -P.1101–1106.

124. Chinn S. Definitions of childhood obesity: current practice / S. Chinn // Eur. J.Clin. Nutr. - 2006. - Vol. 60. - P. 1189-1194.

125. Christorrel K.K. Mirror image of environmental deprivation: severe childhood obesity of psychosocial origin / K.K. Christorrel, B.W.C. Forsyth // Child. Abuse Negl. - 1989. - Vol. 13. - P. 249-256.

126. Cole T.J. Body mass index reference curves for the UK, 1990 / T.J. Cole, J.V. Freeman, M.A. Preece // Arch. Dis. Child. - 1995. - Vol. 73. - P. 25-29.
127. Consensus statement: Childhood obesity / Ph.W. Speiser, M.C. Rudolf, H. Anhalt [et al.] // J. Clin. Endocrinol Metab.- 2005. - Vol. 90 (3). -P. 1871-1887.
128. Childhood growth and age at menarche / C. Cooper, D. Kuh, P. Egger [et al.] // Br. J Obstet Gynaecol. – 1996.-Vol. 103. -P. 814.
129. Chronic inflammation in fat plays: a crucial role in the development of obesity – related insulin resistance / H. Xu, T.G. Barnes, Q. Yang, G. Tan [et al.] // J. Clin. Invest. -2003. - Vol. 112. –P. 1821-1830.
130. Chu N.F. Clustering of cardiovascular disease risk factors among obese schoolchildren: the Taipei Children Heart Study / N.F. Chu // Am. J. Clin. Nutr. - 1998. - Vol. 67. –P. 1141-1146.
131. Daniels S.R. Overweight and cholesterol elevation: which is the chicken and which is the egg ? / S.R. Daniels // J. Pediatr. -1998. –Vol.132. –P.383-384.
132. De Onis M. Prevalence and trends of overweight among preschool children in developing countries / M. De Onis, M. Blossner // Am J Clin Nutr. – 2000.- Vol. 72.- P. 1032-1039.
133. Decsi T. Insulin resistance syndrome in children: pathophysiology and potential management strategies / T. Decsi, D. Molnar // Pediatric Drugs. - 2003. - Vol. 5, № 5. - P. 291-229.
134. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus its complications // Report of WHO Consultation. - 1999.
135. Dennison B.A. Television viewing and television in bedroom associated with overweight risk among low-income preschool children / B.A. Dennison, T.A. Erb, P.L. Jenkins // Pediatrics. - 2002. - Vol. 109. - P. 1028-1035.
136. Despres J.-P. Inflammation and cardiovascular disease: is abdominal obesity the missing link ? / J.P. Despres // Int. J. Obes. - 2003. - Vol. 27. - P. 22-24.
137. Diagnosing insulin resistance in general population / K.A. McAuley, J.I. Mann, R.J. Waiker [et al.] // Diabetes Care. - 2001.-Vol.24.-P.460-464.
138. Dietz W.H. Critical periods in childhood for development of obesity / W.H. Dietz // Am J Clin Nutrit. -1994. – Vol. 59 (5). - P. 955-959.
139. Dietz W.H. Introduction: the use of body mass index to assess obesity in

- children / W.H. Dietz, M.C. Bellizzi // *Am. J. Clin. Nutr.* - 1999. - Vol. 70. - P. 123-125.
140. Dietz W.H. Overweight children and adolescents / W.H. Dietz, T.N. Robinson // *N. Engl. J. Med.* - 2005. - Vol. 352. - P. 2100 – 2109.
141. DPP Research Group Reduction in incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N Engl J Med.* – 2002.-Vol.346.- P.393-403.
142. Ebbeling C.B. Childhood obesity: public health crisis, common sense cure / C.B. Ebbeling, D.B. Pawlak, D.S. Ludwig // *Lancet.* - 2002. - Vol. 360. -P. 473–482.
143. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial / K.L. Jones, S. Aeslanian, V.A. Peterkova [et al.]//*Diabetes Care.*- 2002. - Vol. 25. - P. 89-94.
144. Elahi D. A method for assessment of beta – cell sensitivity and insulin resistance // *Diabetes Care.* – 1996. -Vol.19 (3). – P. 278-286.
145. Endocrine control of body composition in infancy, childhood and puberty / J.D. Veldhuis, J.N. Roemmich, E.J. Richmond [et al.]//*Endocrine Reviews.* – 2005. – Vol. 26. – P. 114-146.
146. Epidemiological and risk predictors of severity obesity // M.I. Kamel, N.M. Kamel, N. Foda [et al.] // *East Mediterr Health J.* -1999. -Vol. 5 (4). - P. 676-683.
147. Eriksson J.G. Early adiposity rebound in childhood and risk of type 2 diabetes in adult life / J.G. Eriksson // *Diabetologia.* - 2003. - Vol. 46. - P. 190-194.
148. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey / T.J. Cole, M.C. Bellizzi, K.M. Flegal, W.H. Diets [et al.] // *BMJ.* – 2000. – Vol. 320. – P. 1240-1243.
149. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age / C.N. Hales, D.J.P. Barker, P.M.S. Clark [et al.] // *BMJ.*–1991.–Vol.303.–P. 1019-1022.
150. Flegal K. Overweight and obesity in the US prevalens and trends, 1960-1994 / K. Flegal, M. Carroll, R. Kuczmarski // *Int. J. Obes.* – 1998. – Vol. 22. –P. 39-47.
151. Ford E.S. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey / E.S. Ford, W.H. Giles, W.H. Dietz // *J.A.M.A.* - 2002. - Vol. 287. - P. 356-359.
152. Free Fatty Acids Are Independently Associated with All-Cause and Cardiovascular Mortality in Subjects with Coronary Artery Disease / S. Pilz, H. Schamagl, B. Tira [et al.]// *J Clin Endocrinol Metab.*- 2006.- Vol. 91.- Vol.2542 -2547.



153. Free fatty acid-induced beta-cell defects are dependent on uncoupling protein 2 expression / J.W. Joseph, V. Koshkin, M.C. Saleh [et al.] // *J. Biol. Chem.* - 2004.-Vol. 279(49)-P. 51049 –51056.
154. Freemark M. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes / M. Freemark, D. Bursey // *Pediatrics.* - 2001.-Vol.107. - P.55-58.
155. Free fatty acid-induced reduction in glucose-stimulated insulin secretion: evidence for a role of oxidative stress in vitro and in vivo / A.I. Oprescu G. Bikopoulos, A. Naassan [et al.] // *Diabetes.* - 2007.- Vol.56 (12).- P.2927-2937.
156. Frontini M.G. Longitudinal changes in risk variables underlying metabolic Syndrome X from childhood to young adulthood in female subjects with a history of early menarche: the Bogalusa Heart Study / M.G. Frontini, S.R. Srinivasan, G.S. Berenson // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* - 2003. - Vol. 27, № 11. - P. 1398-1404.
157. Glummer-Strawn L.M. Does breastfeeding protect against pediatric overweight? Analysis of longitudinal data from the Centers for Disease Control and Prevention Pediatric Nutrition Surveillance System / L.M. Grummer-Strawn, Z. Mei // *Pediatrics.* - 2004. - Vol. 113. - P. 81-86.
158. Grandi M. Hypertriglyceridemia, insulin resistance and the metabolic syndrome / M. Grandi // *Am. J. Cardiol.* – 1999. –Vol. 13 (83). – P. 25-29.
159. Growth of very low birth weight Infants to age 20 years / M. Hack, M. Schluchter, L. Cartar [et al.] // *Pediatrics.* – 2003. – Vol.112 (1). – P. 30-38.
160. Grundy S.V. Symposium: Clinical significance and management of hypertriglyceridemia / S.V. Grundy // *Ibid.* P.25F-29F.
161. Guo S.S. Tracking of body mass index in children in relation to overweight in adulthood / S.S. Guo, W.C. Chumlea // *Am. J. Clin. Nutr.* - 1999.-Vol.70.-P. 145–148.
162. Hardy R. The influence of childhood weight and socioeconomic status on change in adult body mass index in a British national birth cohort / R. Hardy, M. Wadsworth, D. Kuh // *Int Obes Relat Metab Disord.* – 2000. – Vol. 24. - P. 725-734.
163. Henry J. Kaiser Family Foundation. The role of media in childhood obesity / J. Henry // *World Wide Web.* - 2004.- Vol. 37. - P. 201-211.

164. Himes J.H. Guidelines for overweight in adolescent preventive services: recommendations from an expert committee / J.H. Himes; The Expert Committee on Clinical Guidelines for Overweight in Adolescent Preventive Services // *Am. J.Clin. Nutr.* - 1994. - Vol. 59 (2). - P. 307-316.
165. Holmbeck Grayson N. A developmental perspective on adolescent health and illness: a introduction to the special issues journal of pediatric / N. Holmbeck Grayson // *Psychology.* – 2002. – Vol. 27 (5). – P. 409-416.
166. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski [et al.]// *Diabetologia.*- 1985.- Vol.28. - P.412-419.
167. Hypertension and Hyperlipidemia in obese children and adolescents: Influence of age, sex and BMI based on Multicenter APV-Data-System / S. Wiegand, A. Dannemann, T. Reinehr [et al.]// *Hormone Research.* - 2005. - Vol. 64. (1). -P. 3-1284.
168. Incidence of coronary heart diseases and lipoprotein cholesterol levels: The Framingham Study / W.P. Castelli, M.S. Garrison, P.W. Wilson [et al.] // *JAMA .* - 1986. - Vol. 256. - P. 2835-2838.
169. Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life / C.M. Law, M. de Sweit, C. Osmond [et al.]// *BMJ.* – 1993. – Vol. 306. – P. 24-27.
170. Insulin resistance and insulin secretion are determinants of oral glucose tolerance in normal individuals / Reaven GM, Brand RJ, Chen YD [et al.] // *Diabetes.* - 1993. - Vol.42.-P. 1324 – 1332.
- Insulin secretion and action in subjects with IFG and IGT. Results from Veterans Administration Genetic Epidemiology Study / M.A Abdul-Ghani, C.P. Jenldnson, D.K. Richardson [et al.]// *Diabetes.* - 2006.- Vol.55. -P.1430-1435.
171. Interleukin – 6 regulates human adipose tissue lipid metabolism and leptin production in vitro / M.E. Trujillo, S. Sullivan, I. Harten [[et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005.- Vol.89 (11). – P. 5577-5582.
172. IOTF thresholds for overweight and obesity and their relation to metabolic risk (Early Bird 2006) / L.D. Voss, B.S. Metcalf, A.N. Jeffery [et al.] // *International Journal of Obesity.* - 2006. - Vol. 30. - P. 606-609.

173. Jiang J.X. A two year family based behaviour treatment for obese children / J.X. Jiang // Arch. Dis. Child. - 2005. - Vol. 90. - P. 1235-123.
174. Joliffe C.J. Development of age-specific metabolic syndrome criteria that are linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation Criteria / C.J. Joliffe, I. Janssen // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 49. - P. 891-898.
175. Joseph N.A. Adipocytokines and insulin resistance / N.A. Joseph, A.S. Greenberg // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2004. - Vol. 89, № 2. - P. 447-460.
176. Karelis A.D. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know / A.D. Karelis // J Clin Endocrinol Metab.- 2004.- Vol. 89.-P. 2569-2575.
177. Kattermann R. Lipid - und Lipoproteinstoffwechsel / R. Kattermann // Greiling H. Textbook Clinical Chemistry and Pathobiochemistry / H.Greiling, A.M.Gressner.- Schattauer, 1987. -P. 223-265.
178. Kelley D.E. Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a reexamination / D.E. Kelley, L.J. Mandarino // Diabetes. - 2000.- Vol. 49(5).- P. 677-683.
179. Kiess W. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence / W. Kiess, A. Galler, A. Reich // Obesity Rev. – 2001. – Vol.2 (1). – P.29-36.
180. Kim H.M. Obesity and cardiovascular risk factors in Korean children and adolescents aged 10-18 years from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 1998 and 2001 / H.M. Kim // Am. J. Epidemiol. - 2006. - Vol. 164.-P. 787-793.
181. Krai J.G. Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years / J.G. Krai // Pediatrics. - 2006. - Vol. 118. - P. 1644-1649.
182. Laitinen J. Family social class, maternal body mass index, childhood body mass index and age as predictors of adult obesity / J. Laitinen, C. Power // Am J Clin Nutr. – 2001. – Vol. 74. – P. 287-294.
183. Libby P. Inflammation and atherosclerosis / P. Libby, P.M. Ridker, A. Maseri // Circulation. - 2002. - Vol. 105. - P. 1135-1143.
184. Lihn A. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity / A. Lihn, S. Pedersen, B. Richelsen // Obes. Rev. - 2005. - Vol. 6. - P. 13-22.
185. Li Y.P. Disease risks of childhood obesity in China / Y.P. Li // Biomed.

Environ. Sci. - 2005. - Vol. 18. - P. 401-410.

186. Lee W.W.R. An overview of pediatric obesity / W.W.R. Lee // *Pediatric Diabetes*. - 2007. - Vol.8 (9). - P. 76-87.

187. Lobstein T. IASO International Obesity in children and young people: a crisis in public health / T. Lobstein, L. Baur, R. Uauy // *Obes. Rev.* - 2004. - Vol. 5, Suppl. 1. - P. 4-104.

188. Lobstein T. Obesity in children and young people: a crisis in public health / T. Lobstein, L. Baur // *Obesity Reviews*. - 2004. - Vol. 5 (1). - P. 4-85.

189. Lobstein T. Prevalence of overweight among children in Europe / T. Lobstein, M-L. Frelut // *Obes. Rev.* - 2003. - Vol. 4. - P. 195 - 200.

190. Louise S.C. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents / S.C. Louise, J.B. Wendy // *Diabetes Care*. - 2005. Vol. 27. - P. 413-419.

191. Mammes O. Polymorphisms of the OB gene in human obesity / O. Mammes D. Betoulle, R. Aubert // *Int. J. Obesity*. - 1997. - Vol.21 (2). - P. 11-12.

192. Matsuzawa Y. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocyte - derived bioactive substances / Y. Matsuzawa, T. Funahashi, T. Nacamura // *Ann N Y Acad Sci*. - 1999. - Vol. 892. - P. 146-154.

193. McCarthy H.D. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0-16.9 years / H.D. McCarthy, K.V. Jarrett, H.F. Crawley // *Eur. J. Clin. Nutr.* - 2001. - Vol. 55. - P. 902-907.

194. Metabolic syndrome in obese Caucasian children: prevalence using WHO-derived criteria and association with nontraditional cardiovascular risk factors / C. Invitti, C Maffei, L. Gilardini [et al.] // *Int. J. Obesity*. - 2006. - Vol. 30. - P. 627-633.

195. Metabolic syndrome in youths / S. Ameniya, K. Dobashi, T. Urakami [et al.] // *Pediatric Diabetes*. - 2007. - Vol. 8 (9). - P. 48-54.

196. Morrison J.A. Metformin for weight loss in pediatric patients taking psychotropic drugs / J.A. Morrison, E.M. Cottingham, B.A. Barton. // *Am J Psychiatry*. - 2002. - Vol.159. - P. 655-657.

197. Mouraux T. Le poids de l'obésité dans le (pre) diabète de type 2 chez les enfants et adolescents: quand et comment le rechercher? / T. Mouraux, H. Dorchy // *Archives de pédiatrie*. - 2005. - Vol.12. - P. 1779-1784.

198. Must A. Risks and consequences of childhood and adolescent obesity / A. Must, R.S. Strauss // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* - 1999. - Vol. 23 (2). -P. 2-11.
199. Mustajoki P. Very low energy diets in the treatment of obesity / P. Mustajoki // *Obesity reviews.* - 2001. - Vol. 2(1). – P. 61-72.
200. National High Blood Working Group on Hypertension Control in children and adolescents // *Pediatrics.* – 1996. - № 4. -P. 649-658.
201. New insights into fatty acid modulation of pancreatic beta-cell function / E.P. Haber, J. Procopio, C.R. Carvalho [et al.] // *Int. Rev. Cytol.*- 2006.- Vol. 248.- P. 1-41.
202. Obese children should be screened for hypercholesterolemia / M.B. Douglas, R.B. Birrer, S. Medidi [et al.]//*J. Health Care Poor Underserved.* - 1996. - Vol. 7.-P. 24-35.
203. Obesity: a modern day epidemic / X. Pi – Sunyer, B. LaFerrere, L.J. Arrone [et al.] //*J of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 1999. – Vol. 84. - P. 3 – 7.
204. Obesity and Lipid Profiles in Children and Adolescents / O. Friedland, D. Nemet, N. Gorodnitsky [et al.] // *Journal of Pediatric Endocrinol. Metab.* - 2002. - Vol. 15. - P. 1011-1016.
205. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of WHO Consultation / World Health Organization. - Geneva, WHO. – 2000.
206. O'Brien S. H. Identification, evaluation and management of obesity in an Academic Primary Care Center / S.H. O'Brien // *Pediatrics.* – 2004. – Vol. 114 (2). – P. 154-159.
207. Oken E. Fetal origins of obesity / E. Oken, M.W. Gillman // *Obes. Res.* - 2003.-Vol.11. - P.496-506.
208. On behalf of International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes. The metabolic syndrome in children and adolescents - how should it be defined? / P. Zimmet, K.G.M.M. Alberti, F. Kaufman [et al.] // *Lancet.* - 2007. - Vol. 369. - P. 2059-2061.
209. Pankow J.S. Fasting plasma free fatty acids and risk of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study / J.S. Pankow // *Diabetes Care.* -2004. – Vol. 27(1). - P. 77–82.
210. Parental influence on food selection in young children and its relationships to childhood obesity / R.C. Klesges, R.J. Stein, L.H. Eck [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* - 1991. - Vol. 53. – P. 859-886.

211. Plasma insulin, C-peptide, and proinsulin concentrations in obese and nonobese individuals with varying degrees of glucose tolerance / G.M.Reaven, Y.D. Chen, C.B.Hollenbeck [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.*- 1993.- Vol. (76). – P.44–48.
212. Power C. Body mass index and height from childhood to adulthood in the 1958 British born cohort / C. Power, J.K. Lake, T.J. Cole // *Am J Clin Nutr.* – 1996. – Vol. 66. – P. 1094.
213. Power C. Measurement and long-term health risks of child and adolescent fatness / C Power, J.K. Lake, T.J. Cole // *Int. J. Obesity.* - 1997. - Vol. 21. - P. 507-526.
214. Power C. Social class and changes in weight – for – height between childhood and early adulthood // C. Power, C. Moynihan // *Int Obes Relat Metab Disord.* – 1988. – Vol. 12. - P. 445-453.
215. *Practical Endocrinology and Diabetes in Children* / J.E. Raine, M.D.C. Donaldson, J.W. Gregory [et al.] // Oxford. – 2001.
216. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity / R.C. Whitaker, J.A. Wright, M.S. Pepe [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 1997. - Vol. 337. - P. 869-873.
217. Preventable factors in childhood that lead to insulin resistance, diabetes mellitus and the metabolic syndrome: the Early Bird diabetes study 1 / L.D. Voss, J. Kirkby, B.S. Metcalf [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* - 2003. - Vol. 16 (9). - P. 1211-1224.
218. *Prevention and Managing the Global Epidemic of Obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity/ World Health Organization.* – Geneva, WHO. - 1997.
219. Programming of lean body mass: a link between birth weight, obesity and cardiovascular disease? / A. Singhal, J. Wells, T.J. Cool [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* -2003. – Vol. 77 (3). – P. 726-730.
220. Prokopec M. Adiposity in Czech children followed from I month of age to adulthood: analysis of individual BMI patterns // M. Prokopec, F. Bellesle // *Ann Hum Biol.* -1993. – Vol.20. – P. 517-525.
221. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for

- assessing insulin sensitivity in humans // A. Kats, S.S. Nambi, K. Mather et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2000. - Vol. 85 (7). -P. 2402-2410.
222. Raikonen K. Hostility predicts metabolic syndrome risk factors in children and adolescents / K. Raikonen, K.A. Matthews, K. Salomon // *Health Psychol.* -2003. - Vol. 22, № 3. - P. 279-286.
223. Reilly J.J. Assessment of childhood obesity: national reference data or international approach? / J.J. Reilly // *Obes. Res.*-2002.-Vol.10.- P. 838-840.
224. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study / D.S. Friedman, L.K. Khan, W.H. Dietz, S.R. Srinivasan [et al.] // *Pediatrics.* – 2000. – Vol. 108 (3). – P. 712-718.
225. Recent advances in the treatment of childhood obesity / R.M. Suskind, M.S. Sothorn, R.P. Farris [et al.] // *Ann N.Y. Acad. Sci.* - 1993. - Vol. 699. - P. 181-199.
226. Resnicow K. The relation between body mass index and plasma total cholesterol in a multiracial sample of US schoolchildren / K. Resnicow, A. Morabia // *Am. J. Epidemiol.*-1990.-Vol. 132.-P. 1083-1090.
227. Risk Factors for the Development of Atherosclerosis in Childhood and Adolescence / Maria Gisele dos Santos, Marina Pegoraro, Fabiano Sandrini [et al.] // *Arq Bras Cardiol.*- 2008.- Vol. 90(4).- P. 276-283.
228. Robert C. Predicting preschooler obesity at birth: the role of maternal obesity in early pregnancy / C. Robert // *Pediatrics.* – 2004. – Vol. 114 (1). – P. 29-36.
229. Robinson T.N. Behavioural treatment of childhood and adolescent obesity / T.N. Robinson // *Pediatrics.* – 2004. – Vol. 114 (1). – P. 29-36.
230. Roche A.F. Total body composition: Birth to old age / A.F. Roche, S.B. Heysfield, T.G. Lohman // *Champaign I.L. Human Kinetics Publishers / I.L. Champaign.* – 2001. – P. 230-245.
231. Roemmich J.N. Alteration in growth and body composition during puberty: I. Comparison among 2-, 3-, and 4 – compartment models of body composition / J.N. Roemmich, P.A. Clark, A. Weltman / *J Appl Physiol.* – 1997. – Vol. 83. – P. 927-935.
232. Silverman B.L. Long-term effects of the intrauterine environment. The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center / B.L. Silverman // *Diabetes Care.* - 1998. - Vol. 21 (2). - P. 142-149.

233. Sinda R. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity / R. Sinda, G. Fisch, B. Teague // *N. Engl J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 290-292.
234. Size at birth, childhood growth and obesity in adult life / J. Eriksson, T. Forsen, J. Tuomilehto [et al.] // *Int. J. Obes.* - 2001. - Vol. 25. - P.735-740.
235. Smith and Wilson. Free Fatty Acids and Atherosclerosis // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2006. - Vol. 91. - H.2506 – 2508.
236. Sobal J. Socioeconomic status and obesity: a review of the literature / J. Sobal, A.J. Stunkard // *Psychol Bull.* – 1989. – Vol. 105. – P. 260-275.
237. Steinberger J. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism) / J. Steinberger, S.R. Daniels // *Circulation.* - 2003. - Vol. 107. - № 10. - P. 1448-1453.
238. Strauss R.S. Influence of the Home Environment of Obesity in Children / R.S. Strauss, J. Knight // *Pediatrics.* - 1999. - Vol. 103. - P. 85-92.
239. Stunkard A.J. Obesity: risk factors, consequences and control / A.J. Stunkard // *Med J Austral.* - 1998. - Vol. 22, . - P. 21-28.
240. Tappy L. Adiposity in children born small for gestational age / L. Tappy // *Int. J. Obes. (bond).* - 2006. - Vol. 30 (4). - P. 36-40.
241. The body-mass index of twins who have been reared apart / A.J. Stunkard, J.R. Harris, N.L. Pedersen [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 1990. - Vol. 322. - P. 1483-1487.
242. The International Diabetes Federation (IDF) consensus definition of the Metabolic Syndrome in children and adolescents / International Diabetes Federation. - 2007. - 22 p.
243. The 1997 American Diabetes Association criteria versus the 1985 World Health Organization criteria for the diagnosis of abnormal glucose tolerance: poor agreement in the Hoom Study / F. de Vegt, J.M. Dekker, C.D.A. Stehouwer [et al.] // *Diabetes Care.* - 1998. – Vol. 21. - P. 1686-1690.



244. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report / P. Zimmet, K. G. Alberti, F. Kaufman [et al.]; IDF Consensus Group // *Pediatric Diabetes*. - 2007. - Vol. 8(5).- P. 299-306.
245. The reference child and adolescent models of body composition / K.J. Ellis, R.J. Shypailo, S.A. Abrams[et al.]// *Ann NY Acad Sci*. - 2000. - Vol. 904. - P. 374-382.
246. The relation of overweight to cardiovascular risk factor among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study / D.S. Freedman, W.H. Dietz, S.R. Srinivasan [et al.]// *Pediatrics*.-1999.-Vol.103.-P.1175-1182.
247. Ten S. Insulin resistance syndrome in children / S. Ten, N. Maclare // *J Clinical Endocrinol. Metab*. - 2004. - Vol. 89(6). – P. 2526–2539.
248. Thyroid hormones and insulin resistance in children and adolescents with marked obesity / J. Grulich - Henn, U.E. Heinrich, S. Lichtenstein [et al.] // *Horm. Res*. - 2003. - Vol. 60 (2). - P. 458-460
249. Toschke A.M. Early intrauterine exposure to tobacco-inhaled products and obesity / A.M. Toschke // *Am. J. Epidemiol*. - 2003. - Vol. 158. - P. 1068-1074.
250. Toschke A.M. Overweight and obesity in 6- to 14-year-old Czech children in 1991: protective effect of breast-feeding / A.M. Toschke // *J. Pediatr*. - 2002. - Vol. 141.-P. 764-769.
251. Unger R.H. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM: genetic and clinical implications / R.H. Unger // *Diabetes*.- 1995.- Vol. 44.- Vol. 863-870.
252. Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents / C.W. Yeckel, R. Weiss, J. Dziura [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*.- 2004. -Vol. 89 (3).-P. 1096-1101.
253. Van Lenthe F.J. Biologic maturation and the distribution of subcutaneous fat from adolescence into adulthood: the Amsterdam Growth and Health Study / F.J. Van Lenthe, C.G. Kemper, W. Van Mechelen // *Int J. Obes*. – 1996. – Vol. 20. – P. 121-129.
254. Van Lenthe F.J. Rapid maturation in adolescence results in greater obesity in adulthood: the Amsterdam Growth and Health Study / F.J. Van Lenthe, C.G. Kemper, W. Van Mechelen // *Am J Clin Nutr*. – 1996. – Vol. 64. – P. 18-24.
255. Vascular lipotoxicity: endothelial dysfunction via fatty-acid-induced

- reactive oxygen species overproduction in obese Zucker diabetic fatty rats / I. Chinen, M. Shimabukuro, K. Yamakawa [et al.] // *Endocrinology*.- 2007.- Vol. 148 (1). - P.160-165.
256. Vasyukova O. Indices of insulin resistance in obese children and adolescents / O. Vasyukova, A. Vitebskaya, V.A. Peterkova // *Hormone Research*. - 2005. - Vol. 64 (1).-P. 3-1333.
257. Vendrell J. Resistin, Adiponectin, Ghrelin, Leptin and Proinflammatory Cytokines: Relationships in Obesity / J. Vendrell, B. Montserrat // *Obes. Research*. - 2004. -Vol. 12. - P. 962-971.
258. Viner R.M. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity / R.M. Viner, T.Y. Segal // *Arch Dis Child*. – 2005. – Vol. 10 (10). – P. 10-14.
259. Wabitsch M. Overweight and obesity in European children: definition and diagnostic procedures, risk factors and consequences for later health outcome / M. Wabitsch // *Eur. J. Pediatr*. - 2000. - Vol. 159 (1). P. 8-13.
260. Waine C. Obesity and weight management in primary care / C. Waine.- Blackwell Scens, 2002. – 118 p.
261. Waist circumference abdominal sagittal diameter. Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women / T. Han, E. Van Leer, J. Seidel [et al.] // *Am J Cardiol*. -1994. – Vol. 73. – P. 460-468.
262. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children / C. Maffei, A. Pietrobelli, A. Grezzani [et al.] // *Obes. Res*. - 2001.-Vol.9.-P.179-187.
263. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents / J.R. Fernandez, D.T. Redden, A. Pietrobelli [et al.] // *J. Pediatr*. - 2004. - Vol. 145. - P. 439-444.
264. Wang Y. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China, and Russia / Y. Wang, C. Monteiro, B.M. Popkin // *Am. J. Clin. Nutr*. - 2002. - Vol.75. - P. 971-977.
265. Wei J.N. Low birth weight and birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in Taiwan / J.N. Wei, F.C. Sung, C.Y. Li et al. // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – P. 343-348.

266. Weighing the options: criteria or evaluating weight – management programs. The committee to Develop Criteria for Evaluating the Outcomes of Approaches to Prevent and Treat Obesity / J. Stern, J. Hirsch, S.N. Blair [et al.] // *Obesity Res* 1995. – Vol.3 (6). - P. 591-604.
267. Weiss R. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents / R. Weiss, J. Dziura, T.S. Burgert // *N. Engl J Med*. 2004. - Vol. 350. - P. 2362 – 2374.
268. Whitlock E.P. Screening and interventions for childhood overweight: a summary of evidence for the US Preventive Services Task Force / E.P. Whitlock // *Pediatrics*. - 2005. - Vol. 116. - P. 125-144.
269. Wideroe M. Does maternal smoking during pregnancy cause childhood overweight? / M. Wideroe // *Pediatr. Perinat. Epidemiol.*-2003.-Vol. 17.- P.171-179.
270. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data / Decode Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group // *BMJ*. - 1998. –Vol. 317. - P. 371-375.
271. Wisen O. Studies of digestive functions in human obesity / O. Wisen // *Stocholm*. -1992. – Vol. 20.- P. 10-52.
272. Wu Q. Parental obesity and overweight affect the body-fat accumulation in the offspring: the possible effect of a high-fat diet through epigenetic inheritance / Q.Wu, M. Suzuki // *Obes. Rev.* - 2006. - Vol. 7. - P. 201-208.
273. Yajnik C. Interactions of perturbations in intrauterine growth and growth' during childhood on the risk of adult-onset disease / C. Yajnik // *Proc. Nutr. Soc.* - 2000. - Vol. 59. - P. 257-265.
274. Zierath J.R. The path to insulin resistance: paved with ceramides? / J.R. Zierath // *Cell Metab.* - 2007.-Vol. 5 (3). - P.161-163.
275. Zimmet P. Hiperinsulinemia is a predictor of non – insulin dependent diabetes mellitus / P. Zimmet, G. Dowse, P. Bennette // *Diabete Metal.* – 1991. – Vol. 17. - P 101-108.
276. Zimmet P. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a reaUstic view / P. Zimmet, J. Shaw, G. Alberti // *Diabetic Medicine* .- 2003.- Vol. 20 (9). - P. 693-702.
277. Zumoff B. Hormonal abnormalities in obesity / B. Zumoff // *Acta Med. Scand*. 1998. –Vol. 723. – P.153-160.

Российская Федерация  
Министерство здравоохранения  
Свердловской области  
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения

**ОБЛАСТНАЯ ДЕТСКАЯ  
КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА № 1**

ОГРН 1026605240969; ИНН 6661002199  
КПП 667101001

620149, г. Екатеринбург,

ул. Серафимы Дерябиной, 32

тел.: (343) 240-57-80; факс (343) 240-58-01

http://www.odkb.ru e-mail: odkb1@mail.ru

От «23» 03 20012 г. N 653  
На N \_\_\_\_\_ от «\_\_» \_\_\_\_\_ 200\_\_ г.

УТВЕРЖДАЮ:  
И.о. Главного врача  
Государственного учреждения  
здравоохранения «Областная  
детская клиническая больница №1»  
Полежаева О.П.



### АКТ

внедрения в практику Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Областная детская клиническая больница №1» результатов диссертации Бердышевой О.И. на тему: «Клинико-метаболическая характеристика и оптимизация лечения детей с ожирением пре- и пубертатного возраста»  
Номер государственной регистрации 0120.0810057

Комиссия в составе председателя - заместителя главного врача по лечебной работе Зигулевой Л.М.; членов комиссии - заведующей поликлиническим отделением Подоляк Е.В. и заместителя главного врача по оргметодработе Куровой Э.Г., удостоверяем, что разработанные Бердышевой О.И. рекомендации по определению уровня свободных жирных кислот в сыворотке крови у больных с ожирением внедрены в практику работы ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница №1» с 1 сентября 2011 года.

В ходе выполнения диссертационного исследования, проводимого на базе эндокринологического отделения и эндокринологического приёма в консультативной поликлинике ГБУЗ СО ОДКБ №1, дополнен и переработан стандарт обследования пациентов с ожирением. Было предложено включить в стандарт обследования детей с избыточной массой тела и ожирением определение уровня свободных жирных кислот в сыворотке крови в качестве скринингового метода по раннему выявлению метаболических нарушений в липидном и углеводном обмене. Установлена степень риска развития ожирения при повышении содержания СЖК в сыворотке крови, что позволяет расценивать высокую концентрацию СЖК как маркёр прогрессирования ожирения у детей и подростков. Показан высокий риск развития инсулинорезистентности при избытке СЖК в сыворотке крови у детей с ожирением.

Председатель, заместитель главного врача по лечебной работе

/Зигулева Л.М.

Члены комиссии:

1. Заместитель главного врача по оргметодработе

/Курова Э.Г.

2. Заведующий поликлиническим отделением

/Подоляк Е.В.



Российская Федерация  
 Министерство здравоохранения  
 Свердловской области  
 Государственное бюджетное учреждение здравоохранения

**ОБЛАСТНАЯ ДЕТСКАЯ  
 КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА №1**

ОГРН 1026605240969; ИНН 6661002199  
 КПП 667101001

620149, г. Екатеринбург,

ул. Серафимы Дерябиной, 32

тел.: (343) 240-57-80; факс (343) 240-58-01

http://www.odkb.ru e-mail: odkb1@mail.ru

От « 23 » 03 2002 г. № 654  
 На N \_\_\_\_\_ от « \_\_\_\_\_ » 200\_\_ г.

УТВЕРЖДАЮ:  
 И.о. Главного врача  
 Государственного учреждения  
 здравоохранения «Областная  
 детская клиническая больница №1»  
 Полежаева О.П.



**АКТ**

внедрения в практику Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Областная детская клиническая больница №1» результатов диссертации Бердышевой О.И. на тему: «Клинико-метаболическая характеристика и оптимизация лечения детей с ожирением пре- и пубертатного возраста»

Номер государственной регистрации 0120.0810057

Комиссия в составе председателя - заместителя главного врача по лечебной работе Зигулевой Л.М.; членов комиссии - заведующей поликлиническим отделением Подоляк Е.В. и заместителя главного врача по оргметодработе Куровой Э.Г., удостоверяем, что разработанное Бердышевой О.И. руководство для родителей «Ожирение у детей и подростков: образ жизни и питания» внедрены в практику работы специализированного эндокринологического приёма в консультативной поликлинике ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница №1» с 1 сентября 2011 года.

В ходе выполнения диссертационного исследования, проводимого на базе эндокринологического отделения ГБУЗ СО ОДКБ №1, было разработано руководство для родителей и детей с ожирением «Ожирение у детей и подростков: образ жизни и питания». Применение данного руководства в работе с пациентами позволило показать высокую эффективность диетотерапии, физической нагрузки и положительной мотивации на снижение избыточного веса в семье больного ребёнка, в виде улучшения показателей углеводного и липидного обмена.

Председатель, заместитель  
 главного врача по лечебной работе

/Зигулева Л.М.

Члены комиссии:

1. Заместитель главного  
 врача по оргметодработе

/Курова Э.Г.

2. Заведующий поликлиническим  
 отделением

/Подоляк Е.В.

