

На правах рукописи

**УСТЮЖАНИНА
МАРГАРИТА АЛЕКСАНДРОВНА**

**КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ
С ОЖИРЕНИЕМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

14.01.08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Ковтун Ольга Петровна

Официальные оппоненты

Садыкова Динара Ильгизаровна доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Гирш Яна Владимировна доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней БУ ВО «Сургутский государственный университет ХМАО-Югры»

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «05» июня 2018 г. в «_____» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, и на сайте университета www.usma.ru, а также с авторефератом на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: vak3.ed.gov.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
д.м.н., профессор

Гришина Ирина Фёдоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Одной из самых тревожных проблем общественного здравоохранения, стоящих перед странами всего мира, является рост распространенности ожирения среди всех групп населения. Научное медицинское сообщество особенно беспокоит увеличение регистрации ожирения среди детей, если в 1975 г. в мире насчитывалось всего 11 млн. детей, страдающих ожирением, то в 2016г. их количество было равным уже 124 млн. [L. Abarca-Gomez et al., 2017]. В РФ также наблюдается неуклонный рост числа детей с ожирением, по данным статистики, в 2005-2006 г. только 2,3% детей страдали ожирением [И.И. Дедов и др., 2006], а в 2014 г. - уже 5,6% [В.А. Тутельян и др., 2014]. «Детское» ожирение в 5 раз увеличивает риск ожирения во взрослом периоде [M. Simmonds, 2015] и приводит к снижению продолжительности жизни [S.L. Olshansky, 2005]. По опубликованным данным, 30% детей с ожирением формируют артериальную гипертензию (АГ) [М.П. Куличенко, 2015; С.А. Ушакова и др., 2015 г.; Г.И. Образцова, 2012; И.В. Трушкина, 2011], а 45-77% - дислипидемию [П.А. Сеницын, 2011; U. Korsten-Reck, 2008]. Эта ассоциированная с ожирением патология, чаще всего, протекает бессимптомно [K. Sahoo, 2015; S.R. Daniels, 2009], но является этиологической основой формирования раннего атеросклероза - ведущей причины заболеваемости, потери трудоспособности, инвалидности и смертности всего населения [О.В. Кожевникова, 2016].

Ожирение – это многофакторное заболевание, в основе которого лежат наследственные, перинатальные, средовые факторы риска [О.И. Красноперова и др., 2013], однако до сих пор не определены ведущие факторы, влияя на которые можно было бы эффективно предупреждать развитие ожирения и ассоциированной с ним патологии у детей, проводя целенаправленную первичную профилактику. В настоящее время особое значение придается исследованию наследственных предикторов ожирения и его основных осложнений. Однако эти работы у детей противоречивы и немногочисленны [М.Ю. Щербакова, 2011], а также не охватывают генов, связанных с предрасположенностью к дислипидемиям, которые также могут быть причиной гетерогенности изменений липидного спектра при одинаковых диетологических вмешательствах [P. Gomez, 2010; E. Olano-Martin, 2010; J. Pihlajamäki et al., 2015],

что делает их изучение перспективным, особенно в нутригенетическом аспекте. Поэтому изучение связи этих полиморфизмов с формированием ожирения и ассоциированной с ним патологии у детей важно для применения этой информации в оценке риска их развития и дальнейшей разработки персонализированных рекомендаций по питанию детей.

Традиционные лечебные стратегии коррекции детского ожирения имеют низкую эффективность [И.И. Дедов и др., 2014]. Фармакотерапия, дающая существенно лучшие результаты снижения ИМТ [L. McGovern, 2008], остаётся спорной и малоизученной областью в педиатрии [О.И. Бердышева, 2012; А.П. Аверьянов, 2009]. Поэтому учитывая низкую эффективность традиционных лечебных стратегий, необходим поиск новых возможностей для их оптимизации.

Таким образом, ожирение и ассоциированная с ним патология у детей - это актуальная проблема педиатрии. Для уменьшения бремени детского ожирения в общемировом масштабе необходимо создание эффективной системы первичной профилактики и вторичной коррекции этой патологии, основанной на персонализированном поиске факторов риска, начиная с самого раннего возраста.

Все выше перечисленное послужило основанием для выполнения настоящего диссертационного исследования.

Цель исследования

Разработать клинические и молекулярно-генетические критерии формирования метаболических нарушений у детей с ожирением и артериальной гипертензией, обосновать персонализированную тактику коррекции.

Задачи исследования

1. Определить наиболее значимые наследственные, перинатальные, средовые факторы риска формирования ожирения и связанных с ним заболеваний у детей.

2. Провести клинико-лабораторное исследование, осуществить динамическое наблюдение за группой пациентов с ожирением и АГ в течение 6 месяцев и оценить их качество жизни.

3. Выявить частоту и сочетание генетических полиморфизмов, связанных с развитием обменных нарушений у детей, страдающих ожирением и АГ, а также оценить влияние генетической составляющей на формирование ассоциированной с ожирением патологии.

4. Разработать способ прогнозирования развития ожирения в сочетании с АГ у детей.

5. Обосновать персонифицированную модель коррекции клинико-метаболических нарушений с учетом выявленных генетических полиморфизмов.

Научная новизна

На основании анализа данных определены предикторы, значимо влияющие на скорость роста в первую «тысячу дней» жизни у доношенных детей и программирующие ожирение, а также ассоциированную с ним патологию в дальнейшем. Гестационный сахарный диабет в 3 триместре беременности ($p=0,024$), большой вес и длина при рождении ($p=0,001$), а также избыточная масса тела матери на момент рождения ребенка ($p=0,009$) являются факторами, способствующими избыточной скорости роста ребенка в первые 18 месяцев жизни. Грудное вскармливание длительностью более 4 месяцев ($p=0,011$) и более позднее введение прикорма (позже 4 месяцев) ($p=0,007$) сопряжены с нормальными темпами скорости роста в первые 18 месяцев жизни. Впервые были оценены показатели качества жизни детей с ожирением и ассоциированной патологией по международному валидизированному опроснику PedsQLTM4.0. Нами установлено, что вероятность снижения качества жизни у детей с ожирением в 7,5 раз выше (95%ДИ 3,5-16,3), в сравнении со здоровыми сверстниками.

Получены оптимальные, допустимые и патологические значения для концентраций общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), аполипопротеина В (АпоВ), и аполипопротеина А1 (АпоА1) у здоровых детей, необходимые для диагностики дислипидемии при ожирении. Нами установлена связь между концентрацией АпоА1, АпоВ и утолщением интимы сосудов у детей с ожирением и АГ. При значении их отношения

(АпоВ/АпоА1) более 0,46 можно с достоверной вероятностью ($p=0,03$) предположить начальные признаки утолщения интимы сосудов.

Рассчитано перцентильное распределение жировой составляющей композиции ЖСКТ (%) по полу и возрасту, а также установлена ее связь с инсулинорезистентностью, что может быть свидетельством метаболической активности жировой ткани.

Получены новые данные о частоте встречаемости полиморфных вариантов генов, связанных с риском ожирения и ассоциированной с ним патологии. Пациенты основной группы достоверно чаще являлись носителями генетических полиморфизмов ($p=0,003$), а анализ распределения генных вариантов показал различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма С112А (rs429358) гена АРОЕ в исследуемых группах детей. Установлены взаимосвязи между наличием полиморфного варианта гена АРОЕ и развитием ожирения, АГ и дислипидемии, $X^2=5,87$, ОШ 3,02 (95% ДИ 1,21-7,56). Было показано, что носители изоформы Е4 в 3,8 раза (95% ДИ 1,082 – 13,88, $p=0,034$) чаще имеют высокоатерогенные липидные профили, по сравнению с изоформами Е3 и Е2. Выявлены различия в концентрациях ХС ЛПНП и аполипопротеина В в зависимости от изоформы АРОЕ ($p=0,017$ и $p=0,026$ соответственно) у пациентов с ожирением и АГ. Приведены доказательства влияния полиморфизма гена АРОА1 на обменные процессы у детей с ожирением и АГ. Впервые показана связь полиморфизма гена PPARG и веса ребенка при рождении ($p=0,025$), а также прироста массы тела до 18 месяцев ($p=0,014$) у детей с ожирением АГ.

Выделенная совокупность генетических, перинатальных и средовых факторов и их сочетаний послужила основой для разработки способа прогнозирования индивидуального риска развития ожирения и АГ у детей разного возраста с общей эффективностью алгоритма прогноза от 91,2% до 97,8%.

Выявленные в ходе клинического и генетического исследования особенности метаболизма у детей основной группы стали основой разработки персонафицированной стратегии коррекции обменных нарушений в виде модели коррекции клинико-метаболических отклонений с учетом выявленных полиморфизмов и подбором нутригенетической диеты.

Практическая значимость

Определены предикторы, значимо влияющие на скорость роста в первую «тысячу дней» жизни у доношенных детей и программирующих ожирение, АГ и дислипидемию в дальнейшем. Получены оптимальные, допустимые и патологические значения для показателей липидного спектра у здоровых детей, что позволит врачам своевременно выявлять нарушение липидного обмена в детской практике.

Разработан надежный способ прогноза ожирения и АГ у детей, позволяющий специалистам разного профиля (участковый педиатр, детский кардиолог, детский эндокринолог) с раннего возраста выделить детей с высоким риском развития ожирения и ассоциированной с ним патологии в подростковом возрасте. Обоснована необходимость дополнительного обследования детей с высокой скоростью роста до 18 месяцев и неблагоприятным перинатальным и наследственным анамнезом на носительство генов, ассоциированных с риском ожирения и связанной с ним патологии. Особую практическую ценность представляет внедрение в клиническую практику персонализированного подбора диеты при дислипидемиях, связанных с ожирением и АГ у детей, который позволяет достигать целевого уровня показателей липидного обмена немедикаментозным способом.

Положения, выносимые на защиту

1. Развитию ожирения и сопутствующей патологии способствует сочетание наследственных, перинатальных и средовых факторов, при этом особым программирующим свойством обладает избыточное постнатальное питание детей до 18 месяцев жизни.

2. Дети с ожирением и связанными с ним заболеваниями имеют патологические отклонения в липидном спектре, сопровождающиеся снижением уровня ХС ЛПВП и повышением содержания ТГ, с преобладанием высокоатерогенных липидных профилей. Количественные показатели частиц ЛПВП и ЛПНП - аполипопротеины А1 и В являются доказанными маркерами в оценке риска субклинического атеросклероза у детей с ожирением.

3. Ожирение и связанные с ним артериальная гипертензия и дислипидемия ассоциированы с носительством полиморфизма гена

аполипопротеина E (C112A, изоформа E4). Развитие обменной патологии при ожирении у детей обусловлено носительством полиморфизмов генов аполипопротеина A1 (G75A) и гена рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами- γ (Pro12Ala), при этом последний, очевидно, программирует ожирение у детей с рождения.

4. Применение нутригенетической модели диетотерапии у детей с ожирением и коморбидной патологией способствует нормализации антропометрических показателей (индекса массы тела и его стандартного отклонения, объёма талии и бедер), а также значительно повышает эффективность коррекционных мероприятий по нормализации липидного профиля, препятствуя развитию атерогенных отклонений.

Апробация работы

Основные положения диссертации обсуждены и доложены на 7-м международном симпозиуме по атеросклерозу: ISA 2015 (7th International Symposium on Atherosclerosis, Нидерланды, Амстердам, 2015), 49-м ежегодном конгрессе европейской ассоциации детских кардиологов и кардиохирургов: АЕРС 2015 (49th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology, Чехия, Прага, 2015), Втором евразийском конгрессе «Медицина фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург, 2015), Всероссийском научно-практическом форуме «Материнство и детство» (Екатеринбург, 2016), Четвертом Уральском медицинском Форуме «Здоровая семья - здоровая Россия» (Екатеринбург, 2016), Всемирном конгрессе по артериальной гипертензии: Hypertension Seoul 2016 Meeting (Южная Корея, Сеул, 2016), XX Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2018).

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 5 в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику педиатров, детских кардиологов и эндокринологов МАУ

«Детская городская клиническая больница № 11» г. Екатеринбурга. Основные положения включены в циклы усовершенствования для педиатров и детских кардиологов, тематику занятий ординаторов по детской кардиологии на кафедре поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Все результаты внедрения подтверждены соответствующими актами.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 200 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы, содержащего 64 отечественных и 226 иностранных источников. Работа иллюстрирована 71 таблицей и 20 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование выполнялось в период с 2013 г. по 2016 гг. на базе дневного стационара кардиологического профиля ДГКБ№11 (г. Екатеринбург). Всего было обследовано 239 человек, из них 62 ребенка - основная группа, 49 детей - контрольная группа, 116 человек – дети средней общеобразовательной школы, набранные сплошным методом для разработки нормативов жировой составляющей композиции тела и 12 родителей детей основной группы. Проведено исследование случай-контроль в несколько этапов, графический дизайн которого представлен на рисунке 1.

В основную группу были включены 62 ребенка, из них - 69% мальчиков (n=43) и 31% девочек (n=19). Средний возраст пациентов основной группы составил $14,0 \pm 2,0$ года. Критериями включения детей в основную группу являлись: возраст детей от 10 лет до 17 лет; наличие ожирения и АГ (стабильной или лабильной). Ожирение у детей устанавливали при первичном осмотре пациента при индексе массы тела (ИМТ) для возраста более двух коэффициентов стандартного отклонения SDS (standard deviation score) ИМТ, рассчитанных посредством Программного средства ВОЗ Anthro Plus. Степень ожирения

определялась согласно современной классификации ожирения у детей (В. А. Петеркова, О. В. Васюкова, 2013 г.). Диагноз АГ устанавливался согласно Российским рекомендациям (второй пересмотр) по диагностике, лечению и профилактике АГ у детей (2009 г.). Критериями исключения из основной группы послужили: врожденная эндокринная патология, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет I типа, длительная гормональная терапия (более 1 месяца), врожденные аномалии; вторичная АГ; возраст детей до 10 лет или более 17 лет.

Контрольную группу составили 49 человек (мальчики – 67% (n=33), девочки – 33% (n=16)), подобранных одновременно с основной группой парно-сопряженным методом, чей средний возраст составил $14,3 \pm 2,0$ года. Условием включения в контрольную группу были: нормальная масса тела; возраст от 10 лет до 17 лет; наличие у ребенка I-ой группы здоровья.

I этап Отбор пациентов (всего 239 человек)	II этап • Сбор анамнеза • Оценка качества жизни (международный валидизированный опросник PedsQL TM 4.0) • Клиническое исследование • Выполнение лабораторных и инструментальных исследований	III этап Определение полиморфных вариантов генов нарушения обмена веществ	IV этап Коррекция обменных нарушений
Основная группа: дети n=62 родители n=12	<ul style="list-style-type: none"> • Оценка показателей: <ul style="list-style-type: none"> ○ липидного обмена детей и родителей ○ углеводного обмена детей • ЭКГ, ЭХО-КГ, СМАД • Определение жировой составляющей композиции тела (ЖСКТ), % и получение ее процентильного распределения у практически здоровых детей • УЗДГ брахиоцефальных сосудов (толщина комплекса intima media) • УЗИ щитовидной железы, печени, почек, поджелудочной железы 	Основная группа (дети и родители) Контрольная группа • APO B • PPARG • APO A1 • APOE (2 SNP)	Персонализированная модель
Контрольная группа дети n=49			Традиционная модель
Практически здоровые дети n=116			

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Сбор и анализ анамнестических данных, особенностей наследственности, роста и развития детей с раннего возраста осуществлялся с применением разработанной формализованной карты. Оценка физического развития проводилась на основании норм роста ВОЗ от рождения до 19 лет с помощью Программного средства ВОЗ Anthro (0-5 лет) и ВОЗ Anthro Plus (5-19 лет) для

персональных компьютеров. Исследование полового развития проводилось с помощью таблиц и формул, предложенных Д. Таннером, с учётом модификации И.И. Дедова и соавторов. Показатели качества жизни у детей групп сравнения оценивались по международному валидизированному опроснику PedsQLTM4.0 (официальное разрешение на использование от правообладателя Mari Research Institute, Франция, получено 13.01.2014).

Исследование жировой составляющей композиции тела (ЖСКТ, %) проводилось с помощью биоимпедансного метода. ЖСКТ (%) у обследуемых детей определялась с помощью аппарата «Omron BF 508» при частоте переменного тока 50кГц и силой менее 500 мкА. Исследование толщины комплекса *intima media* в общей сонной артерии (ОСА) и эхо-кардиографическое исследование проводилось с помощью ультразвукового аппарата высокого разрешения (Philips HD 11XE). Кроме этого, всем детям проводилась электрокардиография, УЗИ щитовидной железы, поджелудочной железы, печени и почек. Оценка суточного мониторирования артериального давления (СМАД) осуществлялась с помощью монитора «BPLab» (БиПиЛаб) модель АКВР №13100024 (ООО «Петр Телегин»).

Исследование углеводного обмена, включающего проведение стандартного перорального теста на толерантность к глюкозе и определение уровня глюкозы в венозной крови натощак, а также липидного обмена проводилось на базе клиничко-диагностической лаборатории МАУ Городской детской клинической больницы №11 на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (Roche, Германия) с помощью оригинальных тест-систем (Roche, Германия). В связи с отсутствием в РФ стандартизованных по возрасту и полу показателей обмена липидов у детей, необходимых для диагностики его нарушений, нами были рассчитаны оптимальные, допустимые и патологически высокие значения для концентраций ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и АпоВ, представляющих <75, 75-95 и > 95 перцентилей соответственно кривой распределения этих показателей у детей контрольной группы, а также оптимальные, допустимые и патологически низкие значения ХС ЛПВП и АпоА1, представляющих >25, 10-25 и <10 перцентилей соответственно кривой распределения этих показателей у детей контрольной группы (таблица 1).

Таблица 1 - Перцентильное распределение показателей липидного обмена у детей контрольной группы

Показатели липидного обмена	Оптимальные значения (<75 перцентиль)	Допустимые значения нормы (75-95 перцентиль)	Высокие значения (>95 перцентиль)
ОХС, ммоль/л	<4,2	4,2 – 4,55	>4,55
ТГ, ммоль/л	<0,93	0,93 – 1,23	>1,23
ХС ЛПНП, ммоль/л	<2,1	2,1 – 2,46	>2,46
Аполипопротеин В, г/л	<0,85	0,85 – 0,97	>0,97
Показатели липидного обмена	Оптимальные значения (>25 перцентиль)	Допустимые значения нормы (25-10 перцентиль)	Низкие значения (<10 перцентиль)
ХС ЛПВП, ммоль/л	>1,09	1,09 – 0,97	<0,97
Аполипопротеин А1, г/л	>1,66	1,66 – 1,55	<1,55

Гены APOB-100 (R3500Q), PPARG (rs18012820), APO A1(rs 670), APOE (rs429358, rs7412) определялись у всех детей основной и контрольной групп, а также у 12 родителей детей с ожирением и АГ на базе ООО «Клиника "Уральская"» методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в препаратах ДНК человека, полученных из венозной крови.

Для анализа данных и статистической обработки использовался пакет прикладных программ IBM SPSS Statistics 20.0. Различия считались статистически значимыми при достижении уровня $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполняя исследование, мы дали характеристику факторам риска развития ожирения и его сопутствующей патологии в представленных группах детей. В семьях детей основной группы, в сравнении с контрольной, установлено распространение ассоциации сердечно-сосудистых заболеваний и обменных нарушений ($p=0,001$), ОШ 168,9 (95% ДИ 21 – 1345). Семьи детей основной группы, чаще чем контрольной, были неполными ($p=0,003$), ОШ=4,62 (95% ДИ 1,8-11,9), с более низким уровнем образования родителей (для матерей $p=0,017$,

для отцов $p=0,006$) и физической активности всех членов семьи, ($p_{\text{дети}}=0,001$, $p_{\text{матери}}=0,04$, $p_{\text{отцы}}=0,001$), ОШ $_{\text{дети}}$ 31,6 (95%ДИ 10,38 – 96,042); с неправильным пищевым поведением (отсутствие завтрака и совместных приемов пищи, еда в ночное время) ($p < 0,001$), ОШ 6,74 (95% ДИ 2,87-15,82). При анализе акушерско-гинекологического анамнеза матерей достоверных различий в сравниваемых группах выявлено не было, однако нами были установлены особенности течения данной беременности в исследуемых группах. Доказано протективное влияние дополнительной дотации фолиевой кислоты во время беременности матери на развитие ожирения у детей ($p=0,001$). Патологическое течение беременности (угроза прерывания, преэклампсия, инфекции, хроническая фетоплацентарная недостаточность и подъем АД (стабильная или лабильная АГ) регистрировалось в основной группе чаще, чем в контрольной ($p < 0,05$), рисунок 2.

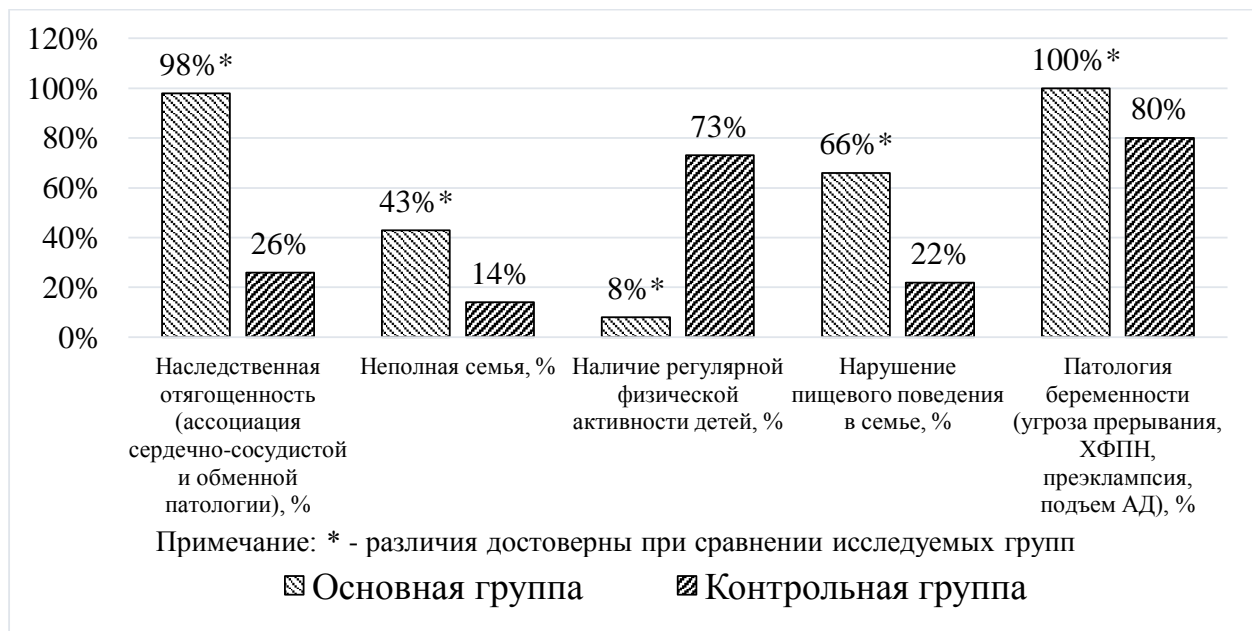


Рисунок 2 - Частота встречаемости факторов риска развития ожирения

Факторами риска развития ожирения у детей, связанными с питанием во внутриутробном периоде, являются: низкая или малая масса при рождении (11% в основной группе против 0% в контрольной, $p < 0,001$), в постнатальном периоде – непродолжительное грудное вскармливание ($2,71 \pm 0,23$ мес. в основной группе против $5,8 \pm 0,5$ мес. в контрольной, $p < 0,001$), раннее введение прикорма до 4 месяцев (35% в основной группе против 8% в контрольной, $p < 0,001$), предпочтение ребенком каши из блюд прикорма (60% в основной группе против

31% в контрольной). Кроме этого, факторами риска избыточной постнатальной скорости роста (клинически значимого «догоняющего» роста), характерными для 70% детей основной группы ($p < 0,05$), являются: гестационный сахарный диабет в 3 триместре ($p = 0,024$), большая масса ($p < 0,001$) и длина при рождении ($p < 0,001$), а также избыточная масса тела матери ($p = 0,021$); протективным действием на избыточное постнатальное питание обладает вскармливание грудным молоком более 4 месяцев ($p = 0,011$) и введение прикорма после 4 месяцев жизни ($p = 0,007$). Нами была показана связь прибавки массы тела в 6 месяцев ($r_s = 0,47$, $p = 0,001$), 12 месяцев ($r_s = 0,49$, $p = 0,001$) и 18 месяцев ($r_s = 0,58$, $p = 0,001$) и ИМТ в подростковом периоде у детей с ожирением и АГ. Найденные закономерности позволяют выделять группы высокого риска детей по формированию нарушений питания и АГ с самого раннего возраста при проведении профилактических осмотров.

Чаще всего дети с ожирением и АГ жаловались на утомляемость (100%), потливость (98%), периодические головные боли (98%). Дети основной группы чаще были высокорослыми и имели высокое и выше среднего физическое развитие. Средний возраст дебюта избытка массы тела, согласно данным опроса родителей, составил 6 лет, повышенное АД регистрировалось в среднем через 7,5 лет после превышения массы тела. Согласно современной классификации детского ожирения, 24 ребенка (39%) основной группы имели ожирение I степени, 17 детей (27%) - ожирение II степени, 21 ребенок (34%) - ожирение III степени. АГ чаще характеризовалась изолированным повышением систолического АД - 44 ребенка (71%), при этом у 61% детей подъемы АД не были связаны с провоцирующими факторами (стресс, утомление, физическая нагрузка). Чем выше была степень ожирения, тем чаще регистрировался повышенный уровень систолического и диастолического АД ($r = 0,4$, $p = 0,001$ и $r = 0,37$, $p = 0,003$ соответственно). Большинство детей основной группы (88% мальчиков и 74% девочек) имели преимущественно абдоминальное ожирение, для которого связь с ассоциированной ожирению патологией нами подтверждена не была, в отличие от ряда предыдущих исследований (таблица 2).

При оценке уровня полового созревания детей основной и контрольной групп по шкале Таннера установлено, что у девочек ожирение сопровождалось ускорением темпов полового созревания на 7 месяцев ($p = 0,001$), а у мальчиков -

замедлением на 5 месяцев ($p=0,018$). Кроме того, ожирение II и III степени у девочек приводило к более ранним срокам менархе, в отличие от ожирения I степени ($p < 0,05$).

Таблица 2 - Общая характеристика групп исследования

Показатель	Основная группа (n=62)	Контрольная группа (n=49)
Возраст, лет (M±m)	14,0±2,0	14,3±2,0
Рост, см (M±m)	167,7±1,7	166,2±1,6
Вес, (M±m)*	89,7±2,6	53,4±1,5
ИМТ, кг/м ² (M±m)*	31,6±0,5	19,1±0,2
SDS ИМТ, (M±m)*	2,8±0,7	-0,1±0,7
Офисные измерения САД, мм.рт.ст., (M±m)*	129,4±1,3	106±0,7
Офисные измерения ДАД, мм.рт.ст., (M±m)*	74,6±1,2	66,1±0,6

Примечание: * - различия достоверны при сравнении исследуемых групп

При объективном осмотре детей с ожирением и АГ диагностированы такие симптомы, как гиперпигментация в виде «черного акантоза» (acantosis nigricans) – 81%, стрии - 89%, угревая сыпь - 35% на лице, груди, межлопаточной области; фолликулярный гиперкератоз - 84%. Также при объективном исследовании обращало на себя внимание широкое распространение розового дермографизма (ваготония) у детей до 14 лет и бледного дермографизма (симпатикотония) у исследуемых детей старше 14 лет ($p=0,026$).

Качество жизни (КЖ) детей основной группы было ниже по всем изучаемым параметрам, чем контрольной ($p < 0,001$), при этом вероятность в его снижении была в 7,5 раз выше, по сравнению со здоровыми сверстниками. Наибольшее влияние ожирения и АГ на снижение КЖ было определено для шкалы физического функционирования и функционирования в школе. Установлена связь КЖ детей основной группы исследования с индексом массы тела, выраженностью обменных нарушений (инсулинорезистентностью,

дислипидемией) и воспитанием в неполной семье. Полученные результаты свидетельствуют о значительном влиянии ожирения и АГ на КЖ детей.

При анализе липидного профиля установлено, что только 17% детей основной группы имели нормальный липидный спектр, остальные 83,7% детей демонстрировали нарушения липидного обмена. Наиболее часто регистрировались отклонения в показателях ХС ЛПВП (58%) и ТГ (47%), что является маркерным нарушением липидного обмена при ожирении. Средние уровни ОХ, ТГ, ХС ЛПНП были выше 95 перцентиля этих показателей детей контрольной группы, а средний уровень ХС ЛПВП у детей с ожирением и АГ был ниже 10 перцентиля показателя для здоровых детей. Уровни аполипопротеинов А1 и В отличались в группах сравнения, но их средние значения в основной группе не превосходили 95 и 10 перцентиля соответственно для здоровых детей (таблица 3). Примечательно, что несмотря на количественное преобладание нарушений средних показателей липидного спектра у мальчиков (все показатели у мальчиков против ТГ, ХС ЛПВП и АПоА1 у девочек), частота отклонений липидного спектра была одинакова для обоих полов ($p > 0,05$).

Таблица 3 – Показатели липидного обмена детей исследуемых групп

Показатели липидного обмена	Основная группа, М±m (n=62)	Контрольная группа, М±m (n=49)
ОХС, ммоль/л*	4,27 ± 0,11	3,65 ± 0,08
ТГ, ммоль/л*	1,39 ± 0,09	0,71 ± 0,03
ХС ЛПНП, ммоль/л*	2,34 ± 0,08	1,78 ± 0,06
Аполипопротеин В, г/л*	0,87 ± 0,02	0,73 ± 0,01
ХС ЛПВП, ммоль/л*	0,95 ± 0,02	1,28 ± 0,03
Аполипопротеин А1, г/л *	1,61 ± 0,01	1,7 ± 0,021

Примечание: * - различия достоверны при сравнении исследуемых групп

С помощью ROC анализа мы оценили возможность различных индексов (ИА, АпоВ/АпоА1, ХС ЛПНП/ ХС ЛПВП) предсказывать начальные стадии атерогенеза - наибольшую толщину intima media (0,6мм), измеренную в основной группе. Анализ ROC кривой показал достоверность индекса АпоВ/АпоА1 ($p < 0,05$) в предсказывании толщины intima media у детей с

ожирением и АГ (таблица 4). Это подчеркивает высокую значимость проведения оценки полного липидного профиля (в том числе аполипопротеина А1 и аполипопротеина В) и у данной категории пациентов.

Таблица 4 - Показатели ROC-кривой

Липидный индекс	Площадь под ROC кривой	p
ИА	0,6	0,348
АпоВ/АпоА1	0,7	0,03*
ХС ЛПНП/ХС ЛПВП	0,6	0,077

Примечание: *- различия достоверны при уровне значимости менее 0,05

Выявляя наиболее неблагоприятную ассоциацию отклонения параметров липидного спектра, нами были составлены липидные профили детей с ожирением и оценена атерогенность профиля с помощью однофакторного дисперсионного анализа (тест Дункан) с использованием индекса отношения АпоВ/АпоА1. Для индекса АпоВ/АпоА1 были выделены две подгруппы значений с уровнем значимости различий $p=0,002$. Оказалось, что 40% детей с ожирением имеют высокоатерогенные профили липидов, а самые неблагоприятные профили характеризуются снижением ХС ЛПВП и повышением ТГ или ХС ЛПНП.

Оценивая влияние избыточного количества жировой массы тела на антропометрические и обменные показатели с помощью метода биоимпедансометрии на первом этапе, в связи с отсутствием нормативных значений в РФ, были получены данные о перцентильном распределении ЖСКТ у 116 школьников. Средние значения ЖСКТ во всех половозрастных группах детей с ожирением и АГ превышали 95% перцентиль популяционных значений этого показателя. ЖСКТ достоверно связана с ИМТ ($r=0,5$, $p=0,001$), степенью ожирения ($r=0,42$, $p=0,001$), а также с инсулинорезистентностью ($r=0,26$, $p=0,04$). Рассчитаны критические значения ЖСКТ, связанные с инсулинорезистентностью у мальчиков 14-17 лет (36,05%), девочек 10-13 лет (45,1%) и девочек 14-17 (45,3%) лет.

Уточняя характер влияния ожирения на показатели АД всем пациентам проводилось СМАД. При разделении пациентов с ожирением на три группы (первая - дети с нормолипидемией, вторая – пациенты с дислипидемией и третья – дети с дислипидемией и инсулинорезистентностью) выявлено достоверное

увеличение индекса времени диастолического АД в дневное ($p=0,034$) и ночное время ($p=0,03$), среднего систолического АД в ночное время ($p=0,041$) по мере развития обменных нарушений. Также было показано, что стабильная АГ встречалась достоверно реже в группе детей с нормолипидемией ($p=0,001$). Наиболее частым отклонением циркадного ритма САД и ДАД было недостаточное снижение систолического и диастолического АД.

На третьем этапе мы изучили связь мутации гена АРОВ-100 (R3500Q), полиморфизмов Р12А (rs18012820) гена РРАRG, G75А (rs 670) гена АРО А1, а также полиморфизмов С112А (rs429358) и А158С (rs7412) гена АРОЕ с формированием ожирения и связанной с ним патологии у детей. Установлено отсутствие различий в частоте носительства вариантов аллелей и генотипов генов АРО В, РРАRG, АРО А1 и АРОЕ А158С (rs7412). Только для полиморфизма С112А гена АроЕ были установлены различия в частоте распределения аллелей ($X^2=9,01$, $p=0,002$) (рисунок 3) и генотипов ($X^2=6,9$, $p=0,031$, $df=2$). Дети, страдающие ожирением и АГ, реже являлись носителями популяционного генотипа СС ($X^2=5,86$, $p=0,013$), но чаще - носителями полиморфного генотипа АА ($X^2=4,33$, точный критерий Фишера 0,075). Таким образом, это может свидетельствовать о связи полиморфизма С112А гена АРОЕ с развитием ожирения и АГ у детей.

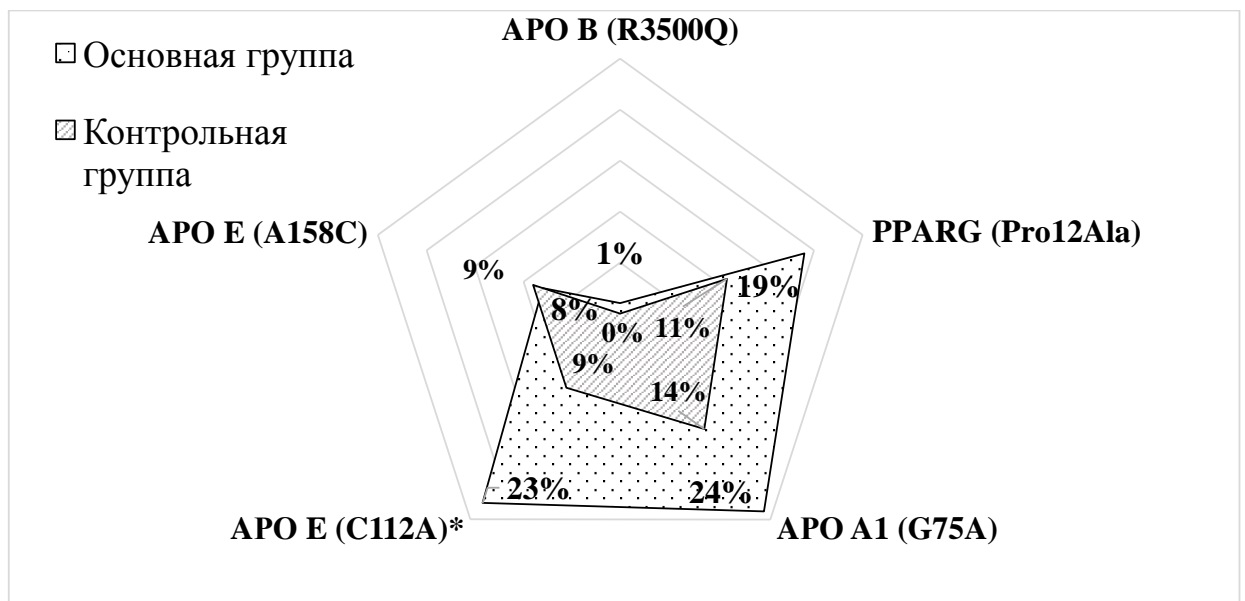


Рисунок 3 - Частота встречаемости полиморфных аллелей исследуемых генов в выборках

При сравнении носительства изоформ (Е2, Е3 и Е4) гена АпоЕ среди основной и контрольной групп была установлена различная частота носительства изоформ белка аполипопротеина Е ($X^2=6,4$, $p=0,041$) за счет того, что дети основной группы исследования чаще являлись носителями изоформы АпоЕ4 ($p=0,010$, $X^2=6,37$). Нами была доказана положительная ассоциация полиморфизма АРОЕ ($p=0,020$) с развитием ожирения и АГ у детей, $X^2= 5,87$, ОШ 3,02 (95% ДИ 1,21-7,56).

Установлено, что только 44,4% носителей полиморфного аллеля А (генотипы GA/AA) имели снижение ХС ЛПВП, по сравнению с 68,6% носителями популяционного аллеля ($p=0,048$), даже несмотря на то, что дети с геновариантами GA/AA обладали более высоким ИМТ ($p=0,02$).

Для полиморфизма гена PPARG впервые установлена его связь с массой ребенка при рождении ($p=0,025$), а также со значением SDS z-score массы тела к возрасту при рождении и прироста массы тела до 18 месяцев ($p=0,014$). Таким образом, носители полиморфного аллеля G имели большую массу уже при рождении, а в возрасте 18 месяцев дополнительно к своему весу набрали на 0,99 кг больше, чем носители популяционного генотипа CC. Несмотря на доказанную связь с массой тела при рождении, нами не найдено связи полиморфизма гена PPARG и ИМТ в подростковом периоде ($p=0,058$). Таким образом, носительство этого полиморфизма начинает проявляться уже в младенческом возрасте, закладывая основу для развития ожирения и ассоциированной с ним патологии в дальнейшем. Нами было показано, что носительство полиморфного аллеля G связано с достоверно более низким снижением уровня глюкозы через 2 часа после углеводной нагрузки ($p=0,018$).

Нами обнаружена одинаковая частота встречаемости генетического полиморфизма АРОА1 - 100% передачи в паре «мать и дитя», с меньшей частотой генов PPARG и С112А АРОЕ – по 83,3%. Наибольшей вариабельностью в паре «мать-дитя» обладал ген А158Е АРОЕ (75% соответствия). Это свидетельствует о высоком проценте «передачи» риска развития патологических процессов от родителей к детям.

Для систематизации и обобщения информации о факторах риска развития ожирения и АГ у детей (всего более 60 признаков), нами был произведен

дискриминантный анализ и установлены решающие правила прогноза (таблица 5).

Таблица 5 - Скрининг-критерии прогнозирования риска ожирения и АГ у детей в подростковом периоде

Возраст	С 6 месяцев до 18 месяцев	С 18 месяцев (с учетом генетических полиморфизмов)	С 18 месяцев (без учета генетических полиморфизмов)
Общая эффективность; X^2 ; p	91,2%; $X^2=98,99$; $p<0,001$	97,8%, $X^2=141,8$; $p<0,001$	97,8%, $X^2=132,5$; $p<0,001$
Скрининг-критерии	<ul style="list-style-type: none"> – Отягощенная наследственность по АГ (I степень родства) – Отягощенная наследственность по ожирению (II степень родства) – Хроническая фетоплацентарная недостаточность (II, III триместр беременности) – Угроза прерывания (I триместр беременности) – Наличие грудного вскармливания в 6 месяцев – Прибавка массы тела от рождения до 6 месяцев 	<ul style="list-style-type: none"> – Отягощенная наследственность по АГ (I степень родства) – Отягощенная наследственность по ожирению (I степень родства) – Отягощенная наследственность по обменным нарушениям общая (I, II степень родства) – Патология беременности (преэклампсия) – Низкая физическая активность ребенка – Носительство изоформы E4 гена APOE – Носительство G аллеля гена PPARG – Длительность исключительно грудного вскармливания 	<ul style="list-style-type: none"> – Отягощенная наследственность по АГ (I степень родства) – Отягощенная наследственность по ожирению (I степень родства) – Патология беременности (преэклампсия) – Низкая физическая активность ребенка – Прибавка массы тела от рождения до 18 месяцев

На первом этапе был создан алгоритм прогноза развития ожирения и АГ в подростковом возрасте для детей с 6 месяцев до 18 месяцев, который может использоваться педиатрами на амбулаторно-поликлиническом этапе при проведении профилактических медицинских осмотров, без учета генетических полиморфизмов и их сочетаний, включающего оценку избыточности питания в раннем возрасте. На втором этапе мы построили правило прогноза развития ожирения и АГ в подростковом возрасте у детей старше 18 месяцев с высокой долей чувствительности (97%) и специфичности (98%) с генетической составляющей и без нее.

Найденные особенности метаболизма и генетические маркеры определили поиск вариантов коррекции обменных нарушений. Нами была предложена персонифицированная модель коррекции клинко-метаболических отклонений, которая основывалась на снижении индивидуально рассчитанной энергетической емкости рациона за счет уменьшения количества потребления углеводов и жиров с учетом выявленных генетических полиморфизмов в соответствии с принципами персонализированной медицины, контроле спектра поступающих с пищей жирных кислот, учете физической нагрузки (не менее 10 тыс. шагов/сут.), ограничении потребления поваренной соли до 5 г/сут. Наиболее значимым в определении первичного профиля питания явился полиморфизм гена АпоЕ, так как для него была подтверждена доминантная модель наследования в нашей работе. На схеме, представленной на рисунке 4, приведены диетические рекомендации по коррекции метаболических отклонений, связанных с носительством полиморфных вариантов изучаемых генов.

С целью анализа эффективности различных методов коррекции клинко-метаболических отклонений у подростков с ожирением и АГ были сформированы группы пациентов, находящихся на персонифицированной и традиционной модели наблюдения и произведено нерандомизированное проспективное исследование.

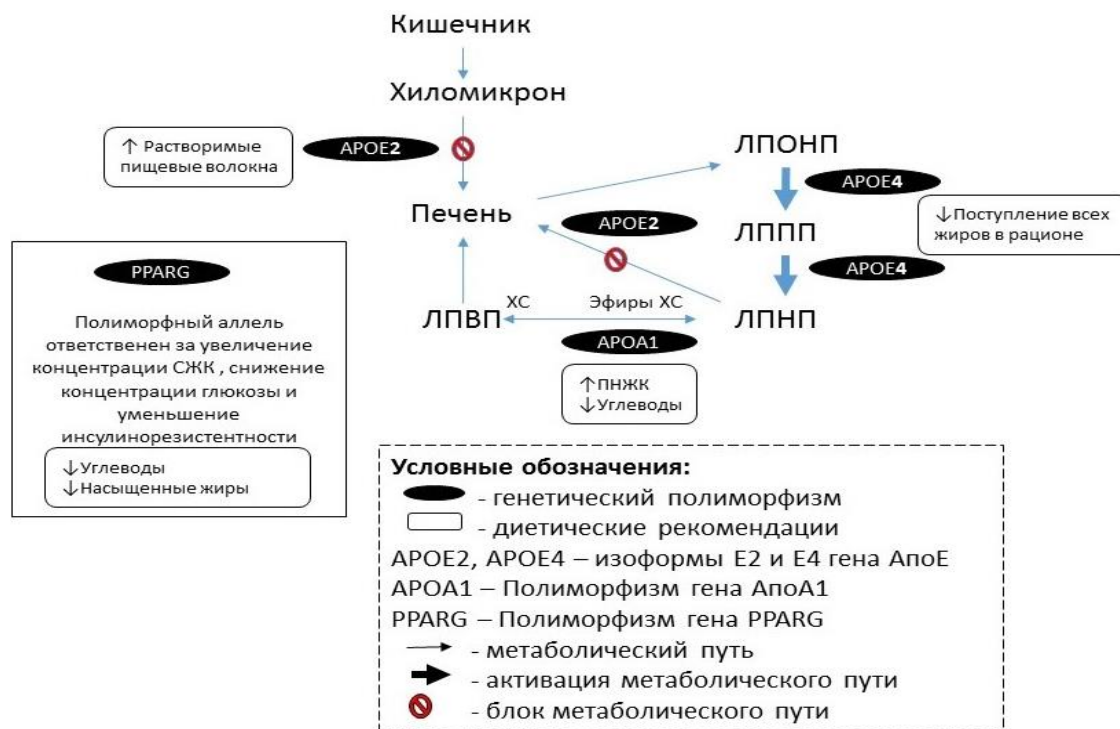


Рисунок 4 – Диетические рекомендации по коррекции метаболических отклонений, связанных с носительством полиморфных вариантов генов

Нами отмечена положительная динамика всех антропометрических показателей (ИМТ, SDS ИМТ, ОТ, ОБ) у детей, находящихся на персонифицированной модели наблюдения ($p < 0,05$), при этом 60% обследованных этой группы снизили стандартное отклонение ИМТ до критериев избыточной массы тела ($p < 0,001$). Антропометрические показатели детей, наблюдающихся по традиционной стратегии, не изменились. В группе наблюдения с персонифицированным подходом по сравнению с группой сравнения, процент снижения ТГ (-14% против +4%) и ХС ЛПНП (-14% против -5%) на фоне коррекции ниже, а процент увеличения ХС ЛПВП выше (+15% против +1%), $p < 0,05$. В группах пациентов с персонифицированным подходом 72% детей достигли целевого уровня АД, что оказалось выше показателей группы сравнения – 33% ($p = 0,004$). Таким образом, можно сделать вывод о том, что нутригенетическая модель диетотерапии с учетом выявленных генетических полиморфизмов с целью коррекции липидного обмена является более эффективной, по сравнению с традиционной.

Подводя итоги, необходимо сказать, что проведенное исследование выявило основные факторы риска, оказывающие неблагоприятное воздействие

на развитие ожирение и ассоциированной с ним патологии (АГ, дислипидемия). Нами определены клинические и молекулярно-генетические особенности течения ожирения и АГ у детей. На основании этого разработано правило выявления группы детей высокого риска по развитию данной патологии. Благодаря установленным генетическим полиморфизмам осуществлено внедрение в клиническую практику персонализированного подбора диеты, что позволит оптимизировать усилия по достижению не только целевого ИМТ и АД, но и допустимых значений липидов крови немедикаментозным способом.

ВЫВОДЫ

1. Основными факторами риска развития ожирения и ассоциированных с ним заболеваний являются наследственная отягощенность в виде сочетания обменной патологии (ожирения, СД 2 типа) и сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, инсультов, инфарктов миокарда) в семье ребенка, ОШ=168,9 (95%ДИ 21-1345); низкая физическая активность детей, ОШ=31,6 (95% ДИ 10,4-96,0) и нарушение пищевого поведения в семье ОШ=6,7 (95% ДИ 2,8-15,8).

2. Ожирение и связанная с ним патология программируются на ранних этапах онтогенеза, при этом 70% детей, имеющих ожирение и АГ в подростковом периоде, уже до 18 месяцев жизни формируют избыточную постнатальную скорость роста. Отягощенное течение беременности (угроза прерывания, подъем АД в первые два триместра, преэклампсия и гестационный сахарный диабет в третьем триместре), непродолжительное грудное вскармливание (до 4 месяцев), раннее и неправильное введение прикорма (до 4 месяцев) являются предикторами этих событий.

3. Для детей с ожирением и АГ характерно развитие дислипидемии (82,3% случаев), которая в половине случаев носит атерогенный характер. Количественные показатели частиц ЛПНП и ЛПВП - аполипопротеины В и А1 являются показателями, указывающими на атерогенность, а их отношение – (АпоВ/АпоА1) ранний и достоверный маркер для оценки риска субклинического атеросклероза у детей с ожирением и АГ.

4. Артериальная гипертензия, связанная с ожирением, характеризуется изолированным повышением систолического АД. Установлена прямая связь между увеличением степени ожирения и частотой регистрации высокого

систолического и диастолического АД ($p < 0,001$). У детей с ожирением и АГ в 7,5 раз (95% ДИ 3,5-16,3, $p < 0,001$) выше вероятность снижения качества жизни по сравнению со здоровыми сверстниками в части физического функционирования.

5. Ожирение и ассоциированные с ним заболевания (АГ и дислипидемия) обусловлены носительством генетического полиморфизма APOE C112A (rs429358) ($p=0,020$), $X^2= 5,87$, ОШ 3,02 (95% ДИ 1,21-7,56), при этом носительство изоформы APOE4 в 3,8 раза (95% ДИ 1,08 – 13,8, $p=0,034$) повышает шансы развития атерогенной дислипидемии при ожирении в детском возрасте. Обменная патология при ожирении у детей сопряжена с полиморфизмами генов PPARG и APOA1 ($p < 0,05$). Раннее программирование ожирения ассоциировано с носительством полиморфного аллеля гена PPARG, который связан с увеличением массы ребенка при рождении ($p=0,025$) и избыточной прибавкой массы тела до 18 месяцев ($p=0,014$).

6. Созданные решающие правила, основанные на анализе анамнестических, клинических, генетических факторов, позволяют с эффективностью 91,2 - 97,8 % прогнозировать риск развития ожирения и АГ у детей различного возраста.

7. Разработанная персонифицированная модель коррекции клинико-метаболических отклонений с учетом анамнестических, клинических и генетических особенностей способствовала нормализации антропометрических (целевое значение ИМТ), обменных показателей (ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ), а также уровня АД (≤ 90 перцентиля для определенного возраста, пола и роста) у детей с ожирением и АГ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Профилактика ожирения и АГ у детей должна начинаться антенатально (контроль массы тела у женщин репродуктивного возраста и прием препаратов фолиевой кислоты до и во время беременности, профилактика осложнений беременности и инфекций) используя мультидисциплинарный подход.

2. При проведении профилактических осмотров на педиатрическом участке в 6, 12 и 18 месяцев необходимо выявлять группы риска детей по

«избыточной скорости роста» в раннем возрасте посредством расчета разности текущего z-score SDS массы тела/длине и при рождении (нормативы ВОЗ), избегая большой прибавки массы ребенка тела всеми возможными путями.

3. Самым эффективным методом профилактики ожирения и артериальной гипертензии является грудное вскармливание. Введение прикорма должно быть отложено на срок достижения возраста не менее 4 месяцев жизни.

4. При выявлении факторов риска развития ожирения и АГ при проведении профилактических осмотров, профессиональном консультировании ребенка, перед первичным консультированием при выборе спортивной секции рекомендовано определить риск раннего дебюта заболеваний в детском возрасте с помощью решающего правила вручную или с помощью алгоритма на платформе программы Microsoft Excel. Наблюдая ребенка с ожирением, для более точной оценки риска и составления индивидуальных рекомендаций с целью профилактики ССЗ целесообразно назначать генетическое тестирование на наличие у ребенка генетических полиморфизмов, связанных с развитием ожирения, АГ и нарушения обмена веществ.

5. У детей и подростков с ИМТ более 1,0 SDS (избыток массы тела), целесообразно проводить контроль уровня АД и полный липидный скрининг (ОХ, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, АпоВ, АпоА1).

6. Представленная в работе персонифицированная модель коррекции клиничко-метаболических отклонений у детей с ожирением и АГ рекомендуется для применения в практической деятельности врачей-педиатров, детских эндокринологов и кардиологов.

СТАТЬИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Устюжанина М.А. Влияние ожирения и артериальной гипертензии на качество жизни детей / М.А. Устюжанина // Материалы 70 Всероссийской юбилейной научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. – Екатеринбург, 2015. - С.553-555.

2. Устюжанина М.А. Факторы риска развития раннего атеросклероза у детей с ожирением / М.А. Устюжанина, О.П. Ковтун, О.В. Самарина // **Российский кардиологический журнал**. - 2015. - № 4 (120), приложение 1. - С. 100.

3. Ustiuhanina M. Risk factors of early atherosclerosis in children with obesity / M. Ustiuhanina, O. Kovtun, O. Samarina // Abstract book of 17th International Symposium on Atherosclerosis. – Amsterdam, 2015.- P. 922-923.
4. Устюжанина М.А. Новая парадигма детского ожирения: роль в формировании сердечно-сосудистой патологии, подходы к профилактике и лечению с позиций доказательной медицины / М.А. Устюжанина., О.П. Ковтун, С.А. Царькова // **Уральский медицинский журнал**. – 2015. - №04. – С. 84-92.
5. Устюжанина М.А. Персонафицированный подход к профилактике атерогенных дислипидемий / Устюжанина М.А. Ковтун О.П. // Вестник Уральского государственного медицинского университета. – 2015. - №4. – С. 82
6. Pharmacogenetic approach in treatment of arterial hypertension in children / O. Samarina, O. Kovtun, M. Ustiuhanina [et al.] // *Cardiology in the Young*. - 2015.- Vol. 25, Supplement 1.- P. S86.
7. Association of aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms with obesity in essential hypertensive children and adolescents from the Urals / O. Samarina, O. Kovtun, M. Ustiuhanina [et al.] // **Journal of Hypertension**. - 2016.- V.34.- P. e415.
8. Устюжанина М.А. Программирование хронических заболеваний у детей / М.А. Устюжанина, О.П. Ковтун // Клиническая и неотложная педиатрия: новости, мнения, обучение. - 2016. -№ 3-4. – С.37-41.
9. Устюжанина М.А. Использование аполипопротеинов В и А1 в педиатрической практике как маркеров сердечно-сосудистого риска / М.А. Устюжанина, О.П. Ковтун, С.А. Царькова // **Уральский медицинский журнал**. – 2017. - №06. – С.74-78.
10. Ковтун О.П. Оценка качества жизни детей, страдающих ожирением и артериальной гипертензией / О.П. Ковтун, М.А. Устюжанина // **Уральский медицинский журнал**. - 2018. - №01. – С. 5-9.
11. Ковтун О.П. К оценке эффективности методов коррекции клинико-метаболических отклонений у детей с ожирением и артериальной гипертензией / О.П. Ковтун, М.А. Устюжанина // Материалы XX Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». – Москва, 2018. – С.140
12. Ковтун О.П. Связь носительства полиморфизма гена PPARG с ранним дебютом ожирения у детей / О.П. Ковтун, М.А. Устюжанина // **Вестник уральской медицинской академической науки**. – 2018. - №1. – С. 42.
13. Ковтун О.П. Молекулярно-генетические основы формирования ожирения и связанных с ним заболеваний у детей / О.П. Ковтун, М.А. Устюжанина // **Медицинская наука и образование Урала**. – 2018. - №1. – С. 48

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АпоА1	аполипопротеин А1
АпоВ	аполипопротеин В
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ген АРОА1	ген аполипопротеина А1
ген АРОВ	ген аполипопротеина В
ген АРОЕ	ген аполипопротеина Е
ген PPARG	ген рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами-γ
ДАД	диастолическое артериальное давление
ЖСКТ	жировая составляющая композиции тела
ИА	индекс атерогенности
ИМТ	индекс массы тела
КЖ	качество жизни
ОБ	объем бедер
ОТ	объем талии
ОХС	общий холестерин
ОШ	отношение шансов
ПЦР	полимеразная цепная реакция
САД	систолическое артериальное давление
СМАД	суточное мониторирование артериального давления
ТГ	триглицериды
ТКИМ	толщина комплекса intima media
ХС ЛПВП	холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП	холестерин липопротеинов низкой плотности
ХС ЛПОНП	холестерин липопротеинов очень низкой плотности
SD	standard deviation

Устюжанина Маргарита Александровна

КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ФОРМИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ
С ОЖИРЕНИЕМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

14.01.08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета Д.208.102.02
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от 03.04.2018 г.

Подписано в печать 03.04.2018 г. Формат 60 × 84 1/16. Усл. печ. л. 1,0. Тираж
100 экз. Отпечатано в типографии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
г. Екатеринбург, ул. Репина, 3