

На правах рукописи

Белоусова Маргарита Сергеевна

**ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА
К ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА**

3.1.21 - Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Саратов-2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Болотова Нина Викторовна

Официальные оппоненты:

Малиевский Олег Артурович, доктор медицинских наук, профессор; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедра госпитальной педиатрии; профессор кафедры;

Попова Виктория Александровна, доктор медицинских наук; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, педиатрический отдел; главный научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2023 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета ДСУ 21.2.066.03 при ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского Минздрава России по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке по адресу: г. Саратов, ул. 53-й Стрелковой Дивизии, 6/9, к. 5 – и на сайте (<http://science.sgmtu.ru/council/21206603>) ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского Минздрава России.

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ДСУ 21.2.066.03
доктор медицинских наук, доцент

Татьяна Евгеньевна Липатова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

По данным Всемирной организации здравоохранения, ожирение относится к числу наиболее распространенных хронических заболеваний в мире и достигает масштабов глобальной неинфекционной эпидемии. Отмечается тенденция к увеличению распространенности избытка массы тела и ожирения среди детского населения, что вызывает обеспокоенность медицинского сообщества [Global nutrition targets 2025... 2014].

Основной причиной избыточного набора массы тела является дисбаланс между количеством потребляемых и расходуемых калорий, обусловленный нарушением пищевого поведения [Логвинова О.В., Пойдашева А.Г., Бакулин И.С. и соавт., 2018]. Различают два контура регуляции пищевого поведения: гомеостатический (обеспечиваемый скоординированной работой центров голода и пищевого насыщения гипоталамуса) и гедонистический (направленный на получение удовольствия от приема пищи) [Гмошинский И.В. и соавт., 2018]. Гомеостатическая регуляция пищевого поведения обеспечивается взаимодействием различных гуморальных, иммунных факторов, нейропептидов, оказывающих орексигенные или анорексигенные эффекты. Показано негативное влияние нейро-гуморального дисбаланса на состояние углеводного, липидного обмена у взрослых [S. Motamedi S., Karimi I., Jafari F., 2018; Hristova A., Mariyana G., 2018]. Однако особенности нейроэндокринно-иммунных нарушений, возникающих при ожирении у детей подросткового возраста, их влияние на метаболический статус изучены недостаточно. Нарушения регуляции пищевого поведения при ожирении характеризуются повышением активности орексигенных и снижением активности анорексигенных систем, гиперлептинемией [Максим О.В., Салухов В.В., 2022]. Постоянная стимуляция приемом жирной, высококалорийной, углеводной пищи приводит к истощению дофаминергической, серотонинергической, опиоидной и эндоканнабиоидной систем, являющихся компонентами системы внутреннего подкрепления (вознаграждения), что сопровождается снижением удовольствия от процесса приема пищи. Для достижения прежнего уровня удовлетворенности от приема пищи пациенты вынуждены увеличивать объем порции и кратность, что приводит к формированию стойкой пищевой аддикции.

В долгосрочной перспективе перечисленные нарушения приводят к снижению эффективности обучения в мотивационных школах управления массой тела, которое по-прежнему остается основным методом терапии ожирения [Петеркова В.А. и соавт., 2021]. Это обстоятельство обуславливает необходимость постоянного поиска современных методов лечения, способных повысить приверженность к усвоенным в ходе обучения принципам рационального питания и расширения физической активности.

Степень разработанности темы исследования

Ожирение является полиэтиологичным заболеванием, патогенетические механизмы которого изучены недостаточно. Дисбаланс нейроэндокринно-иммунной системы приводит к нарушению гомеостатического и гедонистического механизмов регуляции пищевого поведения, что обуславливает склонность к перееданию [Фадеева М.И., Савельева Л.В., Голубкина Ю.Ю., 2018]. В то же время культурные особенности питания, психологический микроклимат семьи также могут способствовать формированию нарушений пищевого поведения [Максим О.В., Тарумов Д.А., Богдановская А.С., 2023]. Однако в настоящее время лишь единичные работы посвящены изучению особенностей нейроэндокринно-иммунного статуса у детей с ожирением, а также его взаимосвязи с метаболическими нарушениями и стереотипом питания, что делает актуальным проведение исследований в этой области.

Низкая приверженность общества принципам здорового образа жизни, многокомпонентность патогенеза обуславливают трудность терапии ожирения. Общепринятым методом терапии является мотивационное обучение в школах снижения массы тела, целью которого является переориентация пациентов на здоровый образ жизни [Болотова Н.В. и соавт., 2022; Статова А.В., 2018; Мартынова И.Н., 2019]. В то же время лишь небольшое количество исследований посвящено оценке эффективности программ снижения массы тела, что обуславливает необходимость продолжения изучения и обсуждения данной темы.

Известны работы, посвященные положительному влиянию транскраниальных физиотерапевтических методов лечения в комплексной терапии ожирения [Занин С.А. и соавт., 2022; Volotova N.V. et al., 2022]. Транскраниальная магнитотерапия (ТКМТ) с эффектом бегущего магнитного поля в сочетании с транскраниальной

электростимуляцией (ТЭС) воздействует на центры голода и насыщения гипоталамо-гипофизарной системы различными потенциалами, за счет чего способствует снижению аппетита и нормализации пищевого поведения. Вместе с тем не определены долгосрочность сохранения положительной динамики на фоне проводимого лечения, нужная частота повторения курсов физиотерапии. Возможности медикаментозной терапии ожирения у детей подросткового возраста до настоящего времени были ограничены. В январе 2021 года был зарегистрирован препарат лираглутид 3,0 мг, показавший положительное влияние в отношении снижения массы тела у взрослых [Салухов В.В., Галстян Г.Р., Ильинская Т.С., 2022]. Однако эффекты лираглутида в отношении терапии ожирения у детей изучены недостаточно.

Тяжесть клинических проявлений ожирения у детей подросткового возраста, трудность достижения стойкого снижения и удержания массы тела требуют дальнейшего изучения механизмов развития и оценки эффективности различных методов его терапии, что послужило основанием для проведения данной работы.

Цель исследования

Оптимизировать терапию экзогенно-конституционального ожирения у детей подросткового возраста на основании изучения метаболических, нейроэндокринно-иммунных нарушений и разработки комплексного подхода к лечению.

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-метаболические особенности экзогенно-конституционального ожирения 2–3-й степени у детей подросткового возраста.
2. Оценить состояние нейроэндокринно-иммунной системы у детей подросткового возраста с ожирением на основании исследования гормонального профиля, нейромедиаторов: кинелина, лептина, фактора роста нервов, β -эндорфина, интерлейкинов 1, 10, участвующих в процессах регуляции пищевого поведения.
3. Изучить особенности пищевого поведения, стереотипа питания, ощущений аппетита и их взаимосвязь с нейроэндокринно-иммунной системой, метаболическими параметрами.
4. На основании полученных данных разработать и обосновать комплексный подход к терапии ожирения у детей подросткового возраста.

Научная новизна

Впервые проведена оценка нейроэндокринно-иммунных особенностей экзогенно-конституционального ожирения у детей подросткового возраста. Установлено, что пациенты с ожирением имеют высокий уровень лептина, интерлейкина-1 и интерлейкина-10 (ИЛ), низкий уровень β -эндорфина. Нарушения гормональной регуляции репродуктивной системы зависели от пола: для девочек характерным являлось повышение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ), тестостерона общего, снижение уровня эстрадиола и кисспептина, для мальчиков – повышение уровня кисспептина, эстрадиола, снижение уровня тестостерона общего.

Показано, что нейроэндокринно-иммунная система тесно взаимосвязана с метаболическими расстройствами, нарушениями ощущений аппетита: обостренное чувство голода, недостаточная выраженность ощущения насыщения, наполненности желудка, настроенность на потребление большого объема порций пищи. Установлено, что ощущения аппетита не зависят от типа нарушения пищевого поведения.

Установлены факторы, определяющие эффективность методов терапии ожирения. Мотивационное обучение эффективно у пациентов с ожирением без метаболических, нейроэндокринно-иммунных расстройств. При наличии метаболических нарушений, повышенного аппетита, высоких значений лептина, артериального давления необходима интенсификация терапии ТкМТ в сочетании с ТЭС, а в случае присоединения нарушений углеводного обмена – лираглутидом 3,0 мг.

Разработан алгоритм комплексного подхода к терапии ожирения с использованием обучения, медикаментозных, физиотерапевтических методов лечения и их сочетания.

Теоретическая и практическая значимость работы

Показана роль нейроэндокринно-иммунных нарушений в развитии экзогенно-конституционального ожирения у детей подросткового возраста.

Применена анкета, разработанная автором для определения количественных и качественных характеристик рациона питания, поведенческих особенностей детей подросткового возраста с экзогенно-конституциональным ожирением.

Показана различная эффективность методов терапии ожирения (обучение в школе снижения массы тела, использование транскраниальной физиотерапии,

медикаментозной терапии препаратом лираглутид 3,0 мг и целесообразность их комплексного применения.

Предложен алгоритм комплексного подхода к терапии ожирения с использованием обучения, медикаментозных, физиотерапевтических методов лечения и их сочетания.

Методология и методы исследования

Теоретический этап состоял в поиске и анализе литературных данных, подтверждающих гипотезу относительно влияния нейроэндокринно-иммунного дисбаланса на развитие клинико-метаболических нарушений, нарушений стереотипа пищевого поведения, ощущений аппетита у детей подросткового возраста с экзогенно-конституциональным ожирением 2–3-й степени и возможных методах их коррекции. Целью эмпирического этапа являлось подтверждение обозначенной гипотезы.

В начале были определены цель и задачи исследования, объекты исследования, разработан дизайн, карты первичной документации, электронная база данных. Пациенты основной и контрольной групп были обследованы по единому алгоритму, включающему современные клинические, инструментальные и лабораторные методы диагностики. Изучались жалобы, анамнез заболевания и жизни, особенности стереотипа питания, пищевого поведения, ощущений аппетита. Проводилась оценка объективных данных, состояния углеводного, липидного обменов, гормонального профиля, нейромедиаторов, интерлейкинов, участвующих в регуляции пищевого поведения. Выполнены ультразвуковое исследование органов брюшной полости, щитовидной железы, исследован компонентный состав тела. В дальнейшем пациенты основной группы методом случайной выборки были распределены на три подгруппы, получавшие различные методы терапии (мотивационное обучение; обучение в сочетании с транскраниальной физиотерапией; обучение в сочетании с медикаментозной терапией препаратом лираглутид 3,0 мг). После завершения терапии внутри каждой подгруппы была проанализирована динамика изученных клинико-лабораторных и инструментальных параметров. При проведении математической обработки полученных данных были выделены факторы, определяющие эффективность каждого из методов терапии, на основании которых был разработан алгоритм комплексного подхода к терапии ожирения.

Для оценки степени отклонения роста, массы тела, индекса массы тела (ИМТ) от нормальных значений вычислялся коэффициент стандартного отклонения (SDS) с помощью приложения Auxology [Kromeyer-Hauschild K. et al., 2001]. Критерием диагностики ожирения являлось превышение значений SDS ИМТ более 2,0. Значения SDS ИМТ 2,0–2,5 расценивались как I степень ожирения, SDS ИМТ 2,6–3,0 – II степень, SDS ИМТ 3,1–3,9 – III степень, SDS ИМТ $\geq 4,0$ – морбидное ожирение. Стадия полового развития устанавливалась по шкале J.M. Tanner. Для определения типа нарушения пищевого поведения использован Голландский опросник DEBQ. Оценка характера, кратности питания, пищевых предпочтений и режима физической активности проводилась по специально разработанной анкете. Выраженность ощущений аппетита определялась с использованием визуальной аналоговой шкалы VAS – Fasting state, адаптированной для подростков. По данным биохимического анализа крови определены состояние углеводного (глюкоза, иммунореактивный инсулин (ИРИ), С-пептид), липидного (холестерин (ХЛ), триглицериды (ТГ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины низкой плотности (ЛПВП)) обменов, функциональная активность печени (аланинаминотрансфераза (АсТ), аспаргатаминотрансфераза (АлТ), билирубин общий), гормональный профиль (фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), ЛГ, тестостерон общий, пролактин, эстрадиол, ТТГ, Т4 св.) методом иммуноферментного анализа на аппарате IMMULITE 2000 XPi и иммунохимическим методом на аппарате ARCHTESTo2000SR (Siemens, Abbot, Германия). Рассчитан индекс инсулинорезистентности, для диагностики нарушений углеводного обмена проводился пероральный глюкозотолерантный тест. Методом иммуноферментного анализа исследованы уровни фактора роста нервов (RayBio Human beta-NGF, ELISA Kit), β -эндорфина (EIA Kit for beta-Endorphin PLI), ИЛ-1, ИЛ-10 («ИЛ-1 бета-ИФА-Бест», «ИЛ-10-ИФА-Бест» тест-системами «Вектор – Бест» (Россия)), определены концентрации нейропептида кисспептина (Kisspeptin 1 (Kiss1, Cloud-Clone Corp, Китай)), лептина (LeptinELISADBC, Vertion 10). Для оценки морфофункциональных особенностей состава тела проведена биоимпедансометрия анализатором ABC-01, «Медасс» (Россия).

Все пациенты основной группы проходили обучение в школе «Снижения массы тела». Битемпоральная ТкМТ в сочетании с ТЭС проведена с помощью аппарата «АМО-АТОС-Э» (ООО «ТРИМА», г. Саратов, регистрационное

удостоверение Минздрава РФ №ФСР 209-04 781), включающего приставку «Оголовье» и блок ТЭС-терапии с лобно-сосцевидными электродами на фиксаторах терминалов «Оголовья». Воздействие осуществлялось в режиме бегущего магнитного поля и ТЭС с помощью электродов, закрепленных на ремнях шлема. Частоту сканирования (модуляции) магнитного поля выбирали в диапазоне 10 Гц с индукцией на поверхности излучателя 45 мТл, движение поля от височной доли к затылочной синхронно на оба полушария мозга в течение 10 минут (по битемпоральной методике). Транскраниальная электростимуляция проводилась с выходным напряжением $20 \pm 10\%$, средний ток – 15 мА, частота заполнения пачек импульсов выходного напряжения $2,5 \pm 10\%$ кГц. Курс лечения включал 10 процедур. Препарат Лираглутид (3,0 мг) (номер регистрационного удостоверения: ЛП-003491, дата регистрации: 09.03.2016, дата внесения изменений в регистрационное удостоверение лекарственного препарата: 10.03.2021) вводился подкожно 1 раз в сутки, в любое время, независимо от приема пищи. Начальная доза препарата составляла 0,6 мг в сутки. Доза препарата повышалась на 0,6 мг не ранее чем через 1 неделю от начала терапии или предшествующего увеличения дозировки и доводилась до 3,0 мг в сутки или максимально переносимой.

Статистическая обработка данных была проведена при помощи программы Statistica 8.0 и Microsoft Excel, 2003. Показатели описательной статистики представлены в виде медианы и интерквартильного с указанием величин 1-го и 3-го квартилей ($Me [Q_1; Q_3]$), соответствующих 25 и 75 перцентилям. Оценка наличия статистически значимых различий между сравниваемыми группами проводилась с использованием критерия Манна – Уитни. Для определения взаимосвязи между признаками проводился корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции по Спирмену (r). Для определения различий в динамике параметров внутри каждой подгруппы использован критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера – Имана с поправкой Холма. Различия между подгруппами определялись посредством проведения однофакторного дисперсионного анализа. Для определения наиболее значимых факторов и их совокупностей, влияющих на эффективность терапии ожирения у детей подросткового возраста, проведен многофакторный анализ с использованием обобщенной нормальной лог-модели.

Положения, выносимые на защиту:

1. Клинико-метаболическими особенностями детей подросткового возраста с экзогенно-конституциональным ожирением 2–3-й степени являются: начало избыточного набора массы тела преимущественно в раннем детском и дошкольном возрасте, наличие метаболических нарушений (дислипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия) с последующим прогрессированием ожирения в пубертатном периоде и присоединением нейроэндокринно-иммунных нарушений.

2. Для детей подросткового возраста с ожирением 2–3-й степени характерны выраженные нарушения в нейроэндокринно-иммунном статусе: высокий уровень лептина, интерлейкина-1, интерлейкина-10, низкий уровень β -эндорфина, дисгормональные расстройства репродуктивной системы, которые определяют характер ощущений аппетита.

3. Применение алгоритма комплексного подхода с использованием обучения, медикаментозных, физиотерапевтических методов лечения и их сочетания способствует оптимизации терапии ожирения и повышению эффективности снижения массы тела.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов подтверждается репрезентативностью выборки пациентов, достаточным объемом наблюдений и количеством выполненных исследований, использованием оптимальных методов статистического анализа при обработке полученных данных. Результаты согласуются с данными ранее опубликованных исследований.

Апробация и внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования доложены на IV (XXVII) Национальном конгрессе эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2021 г.), VIII Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения молодых ученых в медицине – 2021» (Гродно, 2021 г.), научно-практической конференции с международным участием «Достижения и перспективы современной педиатрии» (Самарканд, 2021 г.), региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндокринологии» (Саратов, 2022 г.), IX (XXVIII) Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием

«Сахарный диабет и ожирение — неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (Москва, 2022 г.).

По материалам диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 5 статей в журналах, входящих в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий и рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертационного исследования, 1 научная статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus.

Научные положения и практические рекомендации, изложенные в диссертации, внедрены в клиническую практику работы детского эндокринологического отделения университетской клинической больницы №1 им. С.П. Миротворцева г. Саратова, а также в учебный процесс кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.21. «Педиатрия». Результаты работы соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 1,3 паспорта научной специальности «педиатрия» (медицинские науки).

Личный вклад диссертанта

Автором проделаны все этапы подготовки и осуществления работы: проведены анализ современной литературы по рассматриваемой теме, клиническое обследование и ведение больных, разработаны и заполнены карты первичной документации, электронная база данных, статистический анализ полученных данных, разработан алгоритм комплексного подхода к терапии ожирения с использованием обучения, медикаментозных, физиотерапевтических методов лечения и их сочетания.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 154 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, две главы собственных наблюдений, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложение. Список литературы содержит 173 ссылки, из них 84 отечественных и 89 зарубежных, включая

публикации автора и соавторов. Диссертация иллюстрирована 26 таблицами, 23 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика обследуемых пациентов и дизайн исследования

Обследовано 136 детей. Основную группу (1) составили 95 детей (51 мальчик и 44 девочки) с экзогенно-конституциональным ожирением 2–3-й степени, контрольную (2) – 41 ребенок с нормальной массой тела. Критерии включения: пациенты с диагнозом «экзогенно-конституциональное ожирение 2–3-й степени»; возраст от 12 до 17 лет; наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: дети с 12 до 17 лет с экзогенно-конституциональным ожирением 1-й степени, морбидным ожирением; синдромальными формами ожирения; тяжелой сопутствующей соматической патологией. Дизайн исследования представлен на рис. 1.



Рис. 1. Дизайн исследования

На I этапе было проведено комплексное обследование детей основной и контрольной групп, включающее оценку жалоб, особенностей анамнеза заболевания и жизни, объективных данных. Изучены особенности пищевого поведения, состояние углеводного, жирового обменов, гормонального статуса, уровень нейромедиаторов, ИЛ-1, ИЛ-10, участвующих в регуляции пищевого поведения. Проведены ультразвуковое исследование органов брюшной полости, щитовидной железы, биоимпедансометрия. На II этапе исследования методом случайной выборки основная группа детей разделена на три подгруппы: 1а – пациенты проходили обучение в школе снижения массы тела; 1б – помимо обучения детям были назначены 10 сеансов ТкМТ в сочетании с ТЭС; 1в – в дополнение к занятиям пациентам была назначена терапия препаратом лираглутид 3,0 мг. Контрольное обследование проводилось через 1, 3 и 6 месяцев от момента начала терапии. Исследование одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России по контролю над исследовательскими работами с участием человека (протокол № 03 от 04.10.2022 года). От пациентов или их законных представителей было получено информированное согласие.

Результаты собственных исследований

При поступлении в стационар 56,8% мальчиков и все девочки основной группы жаловались на повышенную массу тела. Жалобы на повышенный аппетит предъявляли 95,8% детей, головные боли – 58,9%, повышение артериального давления – 34,7%, одышку при привычной физической нагрузке – 51,6%. Установлено, что у 37 (38,9%) пациентов избыточный набор массы тела был отмечен в раннем детском возрасте (1–3 года), у 27 (28,4%) – в дошкольном (4 – 6 лет), у 22 (23,2%) – в младшем школьном и у 9 (9,5%) – в старшем школьном (12 – 17 лет). Отягощенную наследственность имело большинство пациентов основной группы: один или оба родителя 62,5% пациентов имели ожирение различной степени выраженности, 16,8% – сахарный диабет 2-го типа, 11,6% – артериальную гипертензию. Наличие ожирения, сахарного диабета 2-го типа и артериальной гипертензии у близких родственников отмечались в 89,5, 54,7 и 61% случаев. При объективном обследовании ожирение 2-й степени диагностировано у 40 (42,1%) пациентов, 3-й степени – у 55 (57,9%). Выявлены различные кожно-трофические нарушения: стрии, гиперпигментация естественных кожных складок (64,2 %),

фолликулит (48,4%), гипергидроз ладоней и стоп (38,9%), мраморность кожных покровов (26,3%). Большинство мальчиков имели ложную гинекомастию. Гирсутизм был выявлен у 36,4% девочек. У 5,9% мальчиков основной группы выявлена задержка полового развития, у 63,7% девочек были диагностированы различные нарушения овариально-менструального цикла: первичная аменорея (2,3%), вторичная аменорея (18,2%), первичная и вторичная олигоменорея (31,8%), аномальное маточное кровотечение (9,1%), дисменорея (2,3%). Стойкое повышение артериального давления установлено у 33,7% детей. При определении типа нарушения пищевого поведения у мальчиков наиболее часто регистрировались ограничительный (31,5%), различные варианты сочетания двух и трех типов (33,2%). Среди девочек были распространены ограничительный (25%) и эмоциогенный (22,7%) типы. У 27,5% мальчиков и 25% девочек не был определен ни один из типов расстройств пищевого поведения. По данным визуальной аналоговой шкалы VAS – Fasting state у детей основной группы установлен ряд особенностей восприятия ощущений аппетита: обостренное чувство голода, недостаточная выраженность насыщения, ощущения наполненности желудка, заведомая настроенность на потребление больших порций пищи. Нарушения восприятия ощущений аппетита не зависели от типа расстройства пищевого поведения или отсутствия такового. Различные нарушения липидного обмена (дислипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия) были определены у 53,7% обследованных. Изменения углеводного обмена характеризовались высоким уровнем базального и стимулированного уровня глюкозы крови, иммунореактивного инсулина, С-пептида, индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR), гликированного гемоглобина. Сахарный диабет 2-го типа диагностирован у 4,2% пациентов основной группы, нарушение толерантности к глюкозе – у 14,7%. По данным клинико-лабораторного обследования, стеатогепатит минимальной степени активности был выявлен у 12,6% пациентов основной группы. Изменения компонентного состава тела у пациентов основной группы выражались в увеличении объема жировой массы, снижении доли активной клеточной массы, скорости удельного основного обмена, большом объеме общей, внеклеточной и внутриклеточной жидкости. У трети пациентов основной группы отмечались высокие значения параметра скелетно-мышечной массы при снижении его доли, что свидетельствует о гипертрофии скелетно-мышечной

мускулатуры за счет наличия в ней жировой ткани. 5,2% пациентов имели низкие значения как скелетно-мышечной массы, так и ее доли, что косвенно свидетельствует о развитии саркопенического синдрома.

Оценивалось состояние нейроэндокринно-иммунной системы. У девочек основной группы установлено достоверное повышение ЛГ ($p = 0,0001$), тестостерона общего ($p = 0,001$), лептина ($p = 0,0001$) при низких значениях эстрадиола ($p = 0,048$) и кисспептина ($p = 0,045$). В то же время у мальчиков с ожирением был выявлено значимое снижение уровня тестостерона ($p = 0,001$), повышение уровня кисспептина ($p = 0,042$), лептина ($p = 0,013$), эстрадиола ($p = 0,005$) (табл. 1).

Таблица 1

Показатели гормонального профиля у детей подросткового возраста с экзогенно-конституциональным ожирением 2–3-й степени

Показатель	Основная группа, n = 95		Контрольная группа, n = 41		P ₁	P ₂
	мальчики, n = 51	девочки, n = 44	мальчики, n = 17	девочки, n = 24		
ФСГ, мЕ/л	3,2 [2,4; 4,6]	5,3 [4,1; 6,6]	3,3 [2,3; 5,5]	5,1 [3,7; 5,8]	0,459	0,056
ЛГ, мЕ/л	3,2 [1,7; 4,4]	8,5 [6,1; 11,0] **	3,0 [2,1; 3,8]	4,3 [2,8; 5,6]	0,190	0,0001
Тестостерон, нмоль/л	9,1 [5,5; 12,3]*	1,4 [1,2; 2,6]**	16,8 [14,5; 17,4]	0,8 [0,5; 1,0]	0,001	0,001
Эстрадиол, пг/мл	25,4 [17,0; 35,0]*	56,6 [38,5; 03,5]**	15,3 [10,3; 20,0]	98,5 [38,7; 125,6]	0,005	0,048
Кисспептин, пг/мл	106,4 [95,8; 124,8]*	78,6 [64,3; 95,8]**	81,9 [60,4; 137,8]	129,4 [114,5; 161,2]	0,042	0,045
Лептин, нг/мл	25,6 [14,3; 34,4]*	32,8 [23,4; 43,6]**	8,8 [7,8; 11,9]	6,7 [4,9; 9,2]	0,013	0,0001

Примечание: P₁ – достоверность различий между мальчиками основной и контрольной групп по критерию Манна – Уитни; P₂ – достоверность различий между девочками основной и контрольной групп по критерию Манна – Уитни.

У девочек и мальчиков основной группы выявлено статистически значимое повышение уровня ИЛ-1 и ИЛ-10. По данным современной литературы, ИЛ-1 и ИЛ-10 принимают непосредственное участие в регуляции стереотипа питания. Также обращает на себя внимание снижение уровня β-эндорфина – нейропептида, оказывающего антистрессорное действие (табл. 2).

Для оценки характера взаимосвязей метаболических, нейроэндокринных и иммунных показателей был проведен корреляционный анализ. Выявлена тесная взаимосвязь углеводного и липидного обменов, выражающаяся во взаимном усугублении имеющихся в них нарушений (табл. 3)

Таблица 2

Уровень ряда нейромедиаторов у детей подросткового возраста с экзогенно-конституциональным ожирением 2–3-й степени

Показатель	Основная группа, n = 95		Контрольная группа, n = 41		P ₁	P ₂
	мальчики, n = 51	девочки, n = 44	мальчики, n = 17	девочки, n = 24		
β-эндорфин, нг/мл	3,5 [2,4 ;4,8]*	4,3 [3,4; 6,4]**	10,9 [9,7; 11,6]	6,3 [3,4; 8,9]	0,001	0,021
Фактор роста нервов, пг/мл	98,4 [63,8; 112,4]	99,4 [75,8; 107,5]	90,6 [83,5; 96,5]	95,7 [87,5;118,4]	0,787	0,515
ИЛ-1, пг/мл	82,4 [43,4; 102,2]*	11,6 [5,1; 37,4]**	6,3 [5,5; 11,4]	5,4 [4,2; 6,7]	0,0004	0,048
ИЛ-10, пг/мл	18,9 [14,6; 31,8]*	15,7 [12,7; 24,7] **	12,0 [5,8; 13,4]	13,8 [9,7; 15,7]	0,018	0,046

Примечание: P₁ – достоверность различий между мальчиками основной и контрольной групп по критерию Манна – Уитни; P₂ – достоверность различий между девочками основной и контрольной групп по критерию Манна – Уитни.

Таблица 3

Анализ взаимосвязей показателей липидного и углеводного обменов у детей подросткового возраста с ожирением

Мальчики, n = 51			Девочки, n = 44			
Индекс НОМА-IR	ТГ, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	Индекс НОМА-IR	ТГ, ммоль/л	Глюкоза баз., ммоль/л	Глюкоза стим., ммоль/л
	r = 0,3 (p = 0,026)	r = - 0,3 (p = 0,026)		r = 0,3 (p = 0,034)	–	–
ИРИ стим., мМЕ/мл	–	r = - 0,3 (p = 0,026)	ЛПНП, ммоль/л	–	r = 0,4 (p = 0,008)	r = 0,3 (p = 0,034)
ТГ, ммоль/л	–	r = - 0,3 (p = 0,026)	ХЛ, ммоль/л	–	r = 0,3 (p = 0,034)	–

Примечание: p – статистическая достоверность коэффициента корреляции (r); ИРИ стим. – стимулированный уровень иммунореактивного инсулина.

Установлены корреляционные связи между метаболическими показателями и репродуктивными гормонами. Гиперинсулинемия, инсулинорезистентность оказывали прямое влияние на развитие репродуктивных нарушений у детей обоих полов. Также у мальчиков эстрадиол находился в прямой взаимосвязи с уровнем триглицеридов, и обратной – с уровнем ЛПВП, что указывает на его участие в развитии нарушений липидного обмена (табл. 4).

Таблица 4

Анализ взаимосвязей показателей метаболического статуса и репродуктивных гормонов у детей подросткового возраста с ожирением

Мальчики, n = 51			Девочки, n = 44		
ИРИ стим., мМЕ/мл	киспептин, пг/мл	эстрадиол, пг/мл	Индекс НОМА-IR	киспептин, пг/мл	ЛГ, мЕ/л
	r = 0,4 (p = 0,006)	–		r = -0,3 (p = 0,034)	r = 0,4 (p = 0,008)
ЛПВП, ммоль/л	–	r = -0,3 (p = 0,026)	ИРИ баз., мМЕ/мл	r = -0,3 (p = 0,034)	r = 0,4 (p = 0,008)
ТГ, ммоль/л	–	r = 0,3 (p = 0,026)	С-пептид баз., мМЕ/мл	r = -0,4 (p = 0,008)	–
–	–	–	С-пептид стим., мМЕ/мл	–	r = 0,5 (p = 0,002)
–	–	–	ТГ, ммоль/л	r = -0,3 (p = 0,034)	–
–	–	–	ЛПНП, ммоль/л	r = -0,3 (p = 0,034)	–

Примечание: p – статистическая достоверность коэффициента корреляции (r); ИРИ баз. – базальный уровень иммунореактивного инсулина, С-пептид баз. – базальный уровень С-пептида, С-пептид стим. – стимулированный уровень С-пептида.

При анализе взаимосвязей нейромедиаторов и параметров нейроэндокринно-иммунного статуса установлено, что независимо от пола лептин находился в прямой взаимосвязи с базальным и стимулированным ИРИ, базальным уровнем С-пептида, индексом НОМА-IR, ИЛ-1, у девочек – с ИЛ-10. Полученные данные подтверждают тесную связь гиперлептинемии, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и подчеркивают вклад гиперлептинемии в развитие метавоспаления на фоне ожирения. У девочек установлены прямые связи между ИЛ-1 и индексом НОМА-IR (r = 0,3, p = 0,034), ИЛ-1, ИЛ-10 и базальным уровнем глюкозы крови (r = 0,4, p = 0,008 для обоих значений), С-пептидом (r = 0,4, p = 0,008 для обоих значений), у мальчиков – между уровнем ИЛ-1 и ЛПНП (r = 0,4, p = 0,008). Отмечена отрицательная

корреляция β -эндорфина с метаболическими показателями: у мальчиков – со стимулированным уровнем глюкозы крови ($r = -0,4$, $p = 0,006$), у девочек – с ЛПНП ($r = -0,3$, $p = 0,034$), что указывает на негативное влияние метаболических нарушений на синтез эндорфинов.

У всех пациентов основной группы выявлены множественные отрицательные взаимосвязи между чувствами голода, сытости, наполненности желудка и метаболическими параметрами. Уровень эстрадиола у мальчиков отрицательно коррелировал с чувством голода ($r = -0,3$, $p = 0,026$), сытости ($r = -0,3$, $p = 0,026$) и положительно – с оценочным количеством предполагаемого потребления пищи ($r = 0,4$, $p = 0,006$). У девочек установлена обратная взаимосвязь уровня ИЛ-1 и чувства сытости (через 1 час после завтрака, $r = -0,3$, $p = 0,034$), прямая взаимосвязь β -эндорфина и ощущения наполненности желудка (через 4 часа после завтрака, $r = 0,3$, $p = 0,034$). Независимо от пола фактор роста нервов отрицательно коррелировал с ощущениями голода, сытости, наполненности желудка.

Таким образом, клиничко-метаболические и нейроэндокринно-иммунные нарушения, развивающиеся у детей подросткового возраста с экзогенно-конституциональным ожирением, находятся в тесной взаимосвязи. Выявленный нейроэндокринно-иммунный дисбаланс обуславливает тяжесть клинических проявлений экзогенно-конституционального ожирения у детей подросткового возраста.

Для оценки эффективности применения различных методов терапии ожирения в соответствии с дизайном исследования дети были разделены на три подгруппы. На фоне мотивационного обучения у детей подгруппы 1а было достигнуто снижение SDS ИМТ на 1-м и 3-м месяце терапии с последующим его увеличением выше исходных значений к 6-му месяцу лечения. Нивелирование гиперинсулинемии, инсулинорезистентности не наблюдалось ни у одного пациента. Лишь у 11,8% детей данной подгруппы отмечалась нормализация показателей липидограммы к 3-му месяцу терапии, у 2,9% – к 6-му. Стойкого улучшения показателей нейроэндокринно-иммунного статуса выявлено не было.

При применении ТкМТ в сочетании с ТЭС у пациентов подгруппы 1б было достигнуто клинически значимое снижение SDS ИМТ, улучшение показателей жирового и углеводного обменов, сохранившихся к 6-му месяцу терапии. Полная нормализация параметров липидного обмена была достигнута у 7,4% детей, индекса

НОМА-IR, ИРИ – у 11,1%. Отмечено достоверное повышение уровня тестостерона, снижение эстрадиола у мальчиков к 6-му месяцу терапии при сохранении тенденции к нарастанию кисспептина, ИЛ-10. К 3-му месяцу терапии β -эндорфин повышался с последующим снижением к окончанию наблюдения. У девочек выявлено снижение показателей ЛГ, тестостерона, ИЛ-10, повышение эстрадиола, β -эндорфина. Терапия ТкМТ в сочетании с ТЭС не вызывала серьезных побочных эффектов.

Наиболее значимое и стойкое снижение SDS ИМТ, улучшение метаболических и нейроэндокринно-иммунных параметров было выявлено у пациентов подгруппы 1в, получающих в дополнение к мотивационному обучению лираглутид (3,0 мг). Однако, несмотря на исходно значимую потерю массы тела к 1-му месяцу лечения, на фоне продолжения терапии лираглутидом в суточной дозе 3,0 мг у двух пациентов отмечался набор массы тела с возвращением ранее потерянных килограммов к 3-му месяцу терапии, у одного пациента - к 6-му. Терапия лираглутидом сопровождалась развитием нежелательных реакций у всех пациентов данной подгруппы. Тошнота в течение первых 3 суток после инициации терапии или повышения дозы препарата отмечалась у 82,3% детей, боль в животе на протяжении 3–5 дней после начала терапии, повышения дозы – у 8,8%. Учащение кратности стула до 3–4 раз в сутки при повышении дозы препарата отметил один ребенок. Титрация дозы 1 раз в неделю проводилась у 76,4% пациентов подгруппы, 1 раз в 2 недели – у 20,6%. У 88,2% детей в ходе титрации была достигнута максимальная доза препарата (3,0 мг/сут.), у 8,8% – 2,4 мг/сут., у 3% – 1,8 мг/сут.

На основании полученных результатов был проведен многофакторный анализ. Выделены наиболее значимые факторы, положительные изменения в которых определяют эффективность каждого из методов терапии ожирения у детей подросткового возраста. Установлено, что обучение в школе снижения массы тела эффективно лишь у пациентов без метаболических и нейроэндокринно-иммунных расстройств. При наличии клинико-метаболических расстройств, повышенного аппетита, высокого артериального давления, лептина необходима интенсификация терапии ТкМТ в сочетании с ТЭС, а в случае присоединения нарушений углеводного обмена – лираглутидом (3,0 мг). В соответствии с данными математической модели был разработан алгоритм, определяющий стратегию интенсификации терапии экзогенно-конституционального ожирения у детей подросткового возраста (рис. 2).

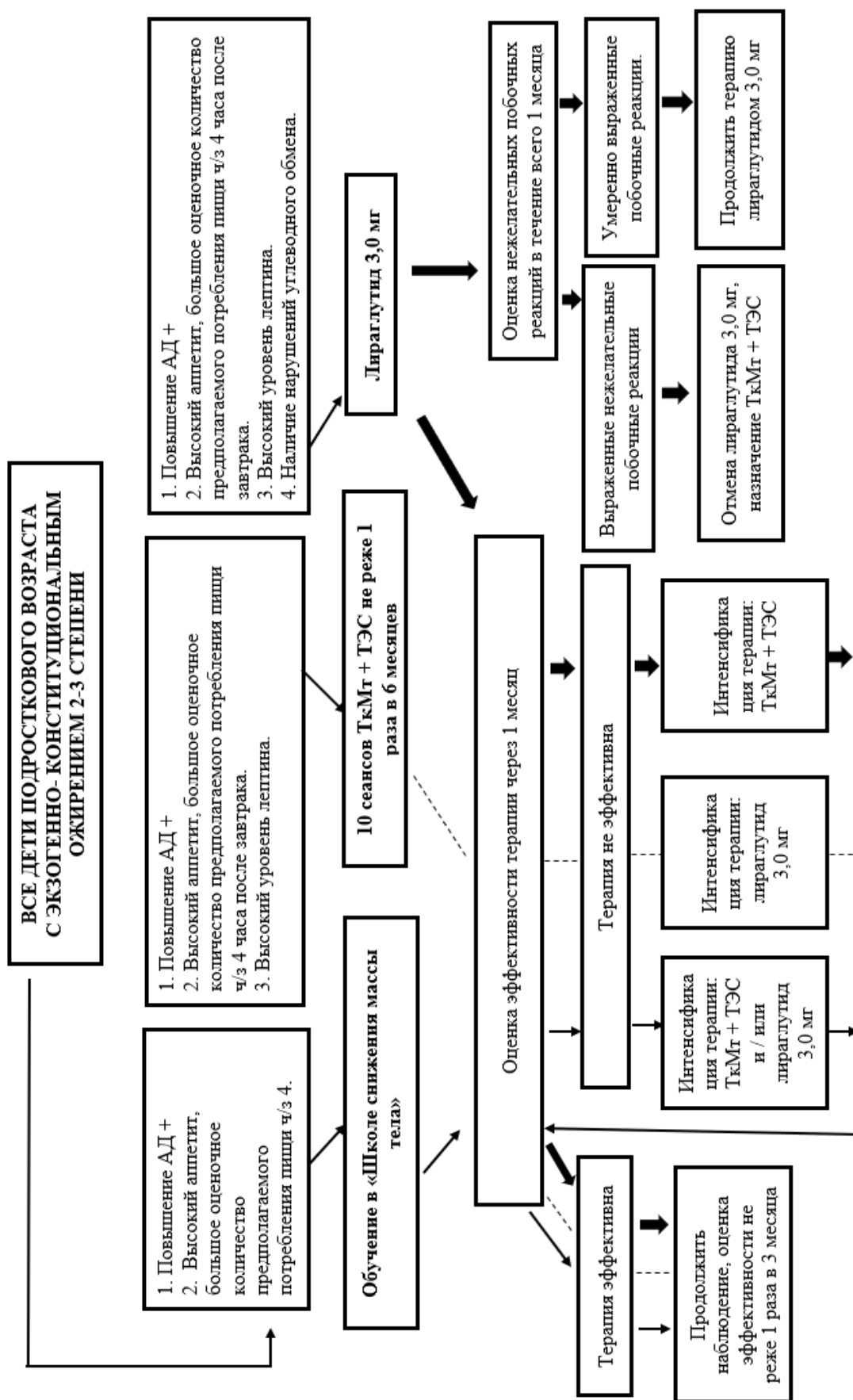


Рис. 2. Алгоритм комплексного подхода к терапии экзогенно-конституционального ожирения у детей подросткового возраста

Таким образом, применение комплексного подхода с использованием обучения, медикаментозных, физиотерапевтических методов лечения способствует повышению эффективности терапии экзогенно-конституционального ожирения у детей подросткового возраста.

ВЫВОДЫ:

1. Клинико-метаболическими особенностями детей подросткового возраста с экзогенно-конституциональным ожирением 2–3-й степени являются: начало избыточного набора массы тела в раннем детском (38,9%) и дошкольном возрасте (28,4%), наличие дислипидемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности. В период пубертата происходит дальнейшее нарастание массы тела с усугублением метаболических и присоединением нейроэндокринно-иммунных нарушений, определяющих тяжесть течения заболевания.

2. Нейроэндокринно-иммунные нарушения у детей подросткового возраста с экзогенно-конституциональным ожирением 2–3-й степени характеризовались: высоким уровнем лептина, интерлейкина-1 и интерлейкина-10, низким уровнем β -эндорфина, гормональной дисрегуляцией репродуктивной системы.

3. Особенности ощущений аппетита детей подросткового возраста с экзогенно-конституциональным ожирением 2–3-й степени, независимо от характера нарушения пищевого поведения, являются: обостренное чувство голода, недостаточная выраженность насыщения, ощущения наполненности желудка, заведомая настроенность на потребление больших порций пищи. Ощущения аппетита находятся в тесной взаимосвязи с нейроэндокринно-иммунными параметрами, метаболическими расстройствами.

4. Разработан алгоритм комплексного подхода с использованием обучения, медикаментозных, физиотерапевтических методов лечения и их сочетанием, учитывающих тяжесть клинико-метаболических нарушений. Пациентам, имеющим повышенный аппетит, метаболические расстройства, высокий уровень лептина показано комплексное применение мотивационного обучения и транскраниальной магнитотерапии в сочетании с транскраниальной электростимуляцией, при присоединении нарушений углеводного обмена – лираглутида 3,0 мг.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Всем детям с экзогенно-конституциональным ожирением 2–3-й степени в комплексное обследование рекомендуется включение исследования уровня лептина, кисспептина, интерлейкина-1, интерлейкина-10, β -эндорфина.

2. При наличии у детей с экзогенно-конституциональным ожирением 2–3-й степени метаболических, нейроэндокринно-иммунных нарушений совместно с обучением в «Школе снижения массы тела» необходимо назначение транскраниальной магнитотерапии в сочетании с транскраниальной электростимуляцией и / или лираглутида в зависимости от тяжести клинико-метаболических, нейроэндокринно-иммунных нарушений.

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. **Нейроэндокринный контроль менструальной функции у девочек с различным метаболическим статусом / Н.Ю. Райгородская, Н.В. Болотова, Н.Ю. Филина, Е.М. Орешкина, М.С. Курдиян (Белоусова), Т.В. Степанова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 5. – С. 78–84. [ВАК].**

2. **Нейроэндокринные механизмы регуляции пищевого поведения (обзор) / Н.В. Болотова, М.С. Курдиян (Белоусова), Н.Ю. Филина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 707–713. [ВАК].**

3. **Особенности нейроэндокринно-иммунного статуса мальчиков-подростков с ожирением / Н.В. Болотова, Н.Ю. Райгородская, А.П. Аверьянов, Е.Г. Дронова, М.С. Курдиян (Белоусова), Е.М. Орешкина // Вопросы детской диетологии. – 2020. – Т. 18, № 2. – С. 15–22. [ВАК].**

4. **Клинико-гормонально-иммунные взаимоотношения у мальчиков-подростков с ожирением / Н.В. Болотова, Е.Г. Дронова, Ю. В. Пальцева, М.С. Курдиян (Белоусова), С.Ю. Алдашкин, Е.М. Орешкина // Инновационные технологии в эндокринологии: сб. тезисов IV (XXVII) Нац. конгресса эндокринологов с междунар. участием. – М., 2021. – С. 161**

5. **Нейроэндокринный дисбаланс – важное звено патогенеза нарушений пищевого поведения / Н.В. Болотова, Л.М. Гарифулина, Н.Ю. Филина, М.С. Курдиян (Белоусова) // Проблемы биологии и медицины. – 2021. – Т. 6, № 132. – С. 15–19.**
6. **Показатели нейроэндокринной регуляции у девочек с нарушением менструального цикла / Н.В. Болотова, Е.М. Орешкина, Н.Ю. Райгородская, Н.Ю. Филина, С.В. Тимофеева, М.С. Курдиян (Белоусова) // Инновационные технологии в эндокринологии: сб. тезисов IV (XXVII) Нац. конгресса эндокринологов с междунар. участием. – М., 2021. – С. 344.**
7. **Эффективность применения транскраниальных физиотерапевтических методов в коррекции нейроэндокринно-иммунных нарушений у мальчиков с ожирением / М.С. Курдиян (Белоусова), А.О. Федотова // Современные достижения молодых ученых в медицине – 2021: сб. материалов VIII Республиканской науч.-практ. конф. с междунар. участием.– Гродно, 2021. – С. 137–139.**
8. **Опыт применения препарата лираглутид 3,0 мг в комплексной терапии ожирения у подростков / Н.В. Болотова, О.В. Компаниец, М.С. Курдиян (Белоусова), В.К. Поляков // Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века: сб. тезисов IX (XXVIII) Нац. диабетологического конгресса с междунар. участием / НМИЦ эндокринологии Минздрава России. – М., 2022. – С. 38.**
9. **Оценка эффективности программы снижения массы тела у детей с ожирением / О.В. Компаниец, Н.В. Болотова, Н.Ю. Филина, С.В. Тимофеева, М.С. Курдиян (Белоусова) // Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века: сб. тезисов IX (XXVIII) Нац. диабетологического конгресса с междунар. участием / НМИЦ эндокринологии Минздрава России. – М., 2022. – С. 101.**
10. **Проявление микроэлементозов у детей с различным нутритивным статусом / Н.В. Болотова, А.А. Скальный, Н.Ю. Филина, К.А. Чередникова, М.С. Курдиян (Белоусова), О.А. Логачева, И.А. Бочкарев, Е.Е. Сухушина // Микроэлементы в медицине. – 2022. – Т. 23, № 4. – С. 62–69. [ВАК].**
11. **Эффективность работы «Школы снижения массы тела» / Н.В. Болотова, Н.Ю. Филина, О.В. Компаниец, Е.Г. Дронова, М.С. Курдиян (Белоусова), А.О. Федотова // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т. 17, № 2. – С. 93–98. [ВАК].**

12. Using transcranial magnetic therapy in combination with electrostimulation for correcting neuroendocrine-immune disorders in obese boys / N.V. Bolotova N.V., N.Yu. Filina, M.S. Kurdiyana (Belousova), O.V. Kompaniets, L.M. Garifulina, I.Yu. Meshcheryakova // Russian Open Medical Journal. – 2022. – Т. 11, №1. – С. 111 [Scopus].

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление
АлТ – аланинаминотрансфераза
АсТ – аспартатаминотрансфераза
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
Индекс НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности
ИРИ – иммунореактивный инсулин
ИРИ баз. – базальный уровень иммунореактивного инсулина
ИРИ стим. – стимулированный уровень иммунореактивного инсулина
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ПГТТ – пероральный глюкозотолератный тест
С-пептид баз. – базальный уровень С-пептида
С-пептид стим. – стимулированный уровень С-пептида
Т4св. – тироксин
ТГ – триглицериды
ТкМТ – транскраниальная магнитотерапия
ТЭС – транскраниальная электростимуляция
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ХЛ – холестерин общий
SDS – standart deviation score (коэффициент стандартного отклонения)

Научное издание

Белоусова Маргарита Сергеевна

**ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ
У ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА**

3.1.21 Педиатрия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 13.07.2023 г.
Формат 60 x 84 ¹/₁₆. Объем 1 усл.-п. л.
Гарнитура Таймс. Тираж 100 экз.