

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «САРАТОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В. И. РАЗУМОВСКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Белоусова Маргарита Сергеевна

**Обоснование комплексного подхода к терапии ожирения у детей
подросткового возраста**

3.1.21. – Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Нина Викторовна Болотова

Саратов – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ЭКЗОГЕННО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ У ДЕТЕЙ - СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Механизмы регуляции пищевого поведения при экзогенно- конституциональном ожирении.....	13
1.1.1. Центральные и периферические механизмы регуляции пищевого поведения.....	14
1.1.2. Роль иммунной системы в регуляции пищевого поведения и метаболического статуса.....	30
1.1.3. Психологические особенности детей подросткового возраста с экзогенно- конституциональным ожирением. Расстройства пищевого поведения.....	32
1.2. Современный взгляд на проблему терапии экзогенно-конституционального ожирения.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1. Структура исследования и его дизайн.....	39
2.2. Методы исследования.....	42
2.3. Методы статистического анализа.....	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	50
3.1. Клинико-метаболические особенности детей пубертатного возраста с ожирением.....	50
3.2. Особенности нейроэндокринно-иммунного статуса у детей подросткового возраста с ожирением.....	64

3.3. Характер взаимосвязей показателей метаболического, нейроэндокринно-иммунного статуса и ощущений аппетита у детей пубертатного возраста с ожирением.....	68
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ.....	80
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	115
ВЫВОДЫ.....	125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	126
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	126
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	129
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	152

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертационного 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 [119].

Основной причиной избыточного набора массы тела является дисбаланс между количеством потребляемых и расходуемых калорий, обусловленный нарушением пищевого поведения [70]. Различают 2 контура регуляции пищевого поведения: гомеостатический (обеспечиваемый скоординированной работой центров голода и пищевого насыщения гипоталамуса) и гедонистический (направленный на получение удовольствия от приема пищи) [45].

Гомеостатическая регуляция пищевого поведения обеспечивается интегративным взаимодействием различных гуморальных, иммунных факторов, нейропептидов, оказывающих орексигенные или анорексигенные эффекты. Рядом работ показано негативное влияние нейро - гуморального дисбаланса на состояние углеводного, липидного обмена у взрослых [133,137]. 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 [37]. 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 и кратность порции, что приводит к формированию стойкой пищевой аддикции [45].

В долгосрочной перспективе вышеперечисленные нарушения приводят к снижению эффективности обучения в мотивационных школах управления массой тела, которое по-прежнему остается основным методом терапии ожирения [50]. Это обстоятельство обуславливает необходимость постоянного поиска современных методов терапии, 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 переяданию [31]. В тоже время, культурные особенности питания, психологический микроклимат семьи также могут способствовать формированию нарушений пищевого поведения [38]. 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 [11,40,74]. В тоже 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 [3,169]. Транскраниальная магнитотерапия с эффектом бегущего магнитного поля (ТКМП) в сочетании с транскраниальной электростимуляцией (ТЭС) воздействуют на центры голода и насыщения гипоталамо-гипофизарной системы различными потенциалами, за счет чего способствуют 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 [66]. 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 требует 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 степени у детей подросткового возраста.
2. Оценить состояние нейроэндокринно-иммунной системы у детей подросткового возраста с ожирением на основании исследования гормонального профиля, нейромедиаторов: кисспептина, лептина, фактора роста нервов, β -

эндорфина, интерлейкинов: ИЛ-1, ИЛ-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, низкий уровень β -эндорфина. Нарушения гормональной регуляции репродуктивной системы зависели от пола: для девочек характерным являлось повышение уровня 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, наполненность желудка, настроенность на потребление большого объема порций пищи. Установлено, что ощущения аппетита не зависели 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, высокого АД, лептина необходима интенсификация терапии ТкМТ в сочетании с ТЭС, а в случае присоединения нарушений углеводного обмена - лираглутидом 3,0 мг.

Разработан алгоритм комплексного подхода 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) 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 диссертационного исследования

Исследование было 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 г.). Теоретический этап состоял в поиске и анализе литературных данных, подтверждающих гипотезу относительно влияния нейроэндокринно-иммунного дисбаланса на развитие клинко-метаболических нарушений, нарушений стереотипа пищевого поведения, ощущений аппетита у детей подросткового возраста с экзогенно-конституциональным ожирением 2-3 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 3 подгруппы, получающие 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 были проанализированы 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 статистической обработки данных были использованы методы описательной статистики, корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции по Спирмену. Для оценки статистически значимых различий между изученными параметрами использовались критерий Манна-Уитни, критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма, однофакторный дисперсионный анализ. Для построения математической модели применен 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 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 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

Основные положения диссертационного исследования доложены на IV(XXVII) Национальном конгрессе эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 09. 2021 г.), VIII Республиканской научно-

практической конференции с международным участием «Современные достижения молодых ученых в медицине – 2021» (Гродно, 11. 2021г.), научно-практической конференции с международным участием «Достижения и перспективы современной педиатрии» (Самарканд, 11.2021г.), региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндокринологии» (Саратов, 02.2022 г.), IX (XXVIII) Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет и ожирение — неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (Москва, 09.2022).

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.Р. Миротворцева г. Саратова, а также в учебный процесс кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. 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 самостоятельно проведен анализ современной литературы по теме диссертационного исследования. Автором лично проведен набор пациентов в соответствии с критериями включения и исключения, выполнено анкетирование

участников, проведен анализ медицинской документации, разработаны и заполнены карты первичной документации на каждого пациента в динамике и на каждого обследованного ребенка из контрольной группы. Полученные данные самостоятельно занесены в базу данных с последующей статистической обработкой и анализом результатов. Совместно с научным руководителем автором были подготовлены статьи и доклады на конференции и конгрессы, а также сформулированы выводы и 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, 2 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.

ГЛАВА 1. ЭКЗОГЕННО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ У ДЕТЕЙ - СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Механизмы регуляции пищевого поведения при экзогенно-конституциональном ожирении

Проблема избыточного набора массы тела и ожирения в педиатрической практике приобретает всё большую актуальность в связи с их высокой распространенностью в детском и подростковом возрасте. По данным Всемирной организации здравоохранения к 2018 году избыточную массу тела и ожирение имели около 38 млн детей в возрасте до 5 лет [96]. При сохраняющихся темпах роста к 2025 году общее число детей, страдающих избыточной массой тела и ожирением к 2025 году может достигнуть 70 млн [119]. Распространенность избыточной массы тела и экзогенно-конституционального ожирения в России соответствуют общемировым тенденциям. Авторами Грицинской В.Л., Новиковой В.П. и Хавкиным А.И. показано, что избыточная масса тела и ожирение встречаются в среднем у 25,3% детей и подростков в РФ, имеют широкую вариабельность распространения (избыток массы тела от 2,1% до 28,8%, ожирение – от 1,2% до 25,3%), с наиболее высокой представленностью в Бурятии и северных регионах страны [18].

Ожирение является мультифакториальным заболеванием, в основе развития которого лежит наследственная предрасположенность к избыточному накоплению жировой массы. Однако реализация генетической программы возможна лишь под влиянием триггерных факторов окружающей среды (гиподинамия, широкая распространенность и доступность высокоуглеводной, жирной пищи (фаст-фуд, кондитерские и хлебо-булочные изделия, мясосодержащие продукты, сладкие газированные напитки)). Джейном Уордлом была предложена теория

поведенческой восприимчивости (behavioural susceptibility theory, BST), согласно которой реализация наследственной предрасположенности к избыточному накоплению жировой массы достигается за счет формирования нарушений в механизмах регуляции стереотипа питания [76]. В связи с этим, особый интерес представляет изучение механизмов нейроэндокринно-иммунного контроля аппетита и пищевого поведения.

В настоящее время различают 2 контура регуляции пищевого поведения: гомеостатический (связан с работой центров голода и пищевого насыщения гипоталамуса, поддерживающих оптимальный уровень поступления энергии) и гедонистический (направлен на получение удовлетворения от приема пищи). Гомеостатическая регуляция обеспечивается различными гуморальными, иммунными факторами, метаболическими параметрами, нейромедиаторными системами. Гедонистические же механизмы регуляции связаны с работой высших отделов ЦНС: поступающая информация о характере потребляемой пищи повышает активность работы системы внутреннего подкрепления мозга (система вознаграждения, награды, reward system), которая и определяет степень удовлетворенности от еды [31]. Высокую значимость в формировании расстройств гедонистического контура регуляции имеют и социально-психологические аспекты: культурные особенности питания, личностная специфичность, деструктивный характер взаимоотношений внутри семьи. Вышеперечисленные факторы могут приводить к регулярному перееданию, нарушению адекватного восприятия ощущений голода и сытости за счет стремления к потреблению вкусной, высококалорийной пищи [38].

1.1.1. Центральные и периферические механизмы регуляции пищевого поведения

Постоянство энергетического и микронутриентного баланса обеспечивается краткосрочными и долгосрочными механизмами регуляции ощущений аппетита. На основании поступающей информации о степени наполненности желудка, процессах

термопродукции, уровне ряда нутриентов (глюкозы плазмы крови, свободных жирных кислот и др.) и гормонов (инсулина, лептина, грелина и др.) центрами голода и пищевого насыщения осуществляется модуляция долгосрочных механизмов регуляции аппетита. В зависимости от локализации секретирующих клеток все регуляторы аппетита подразделяются на центральные и периферические, по характеру влияния - на орексигенные (повышающие аппетит) и анорексигенные (подавляющие аппетит) [37, 49].

Центральные механизмы регуляции аппетита

Исследованиями последних десятилетий подчеркивается значимость вклада нейромедиаторного дисбаланса системы внутреннего подкрепления (системы вознаграждения) в развитии нарушений стереотипа пищевого поведения [10, 60, 81, 113, 115, 159]. На современном этапе выделяют несколько теорий, определяющих нарушения в работе системы вознаграждения как одно из ведущих звеньев патогенеза ожирения [70]. Теория избыточной активации или повышенной чувствительности предполагает изначальную или сформированную на фоне частой стимуляции гиперактивацию системы внутреннего подкрепления. Теория недостаточной активации базируется на предположении, что у части людей система вознаграждения обладает низкой чувствительностью к естественным стимулам. В связи с этим, для достижения чувства удовлетворения возникает необходимость более выраженной и длительной стимуляции, что реализуется посредством переедания. Согласно теории нарушения тормозного контроля, расстройства пищевого поведения развиваются в связи с потерей тормозного влияния на систему вознаграждения, что приводит к ее гиперактивации, импульсивному поведению. Подобные изменения являются основой для формирования аддикций [20].

Механизмы развития поведенческих (игровая, зависимость, расстройства пищевого поведения и др.) и химических (зависимость от алкоголя, наркотических средств и др.) аддикций аналогичны друг другу [73]. На фоне приема высокоуглеводной, жирной пищи происходит активация дофаминергических нейронов вентральной тегментальной области, что приводит к

формированию положительного подкрепления и фиксации поведения, направленного на мотивационное потребление пищи. Параллельно происходящим процессам повышается значимость ассоциированных с едой стимулов, что приводит к контекстуальному обусловливанию и обостряет импульсивность характера питания [140].

Наиболее значимыми компонентами внутреннего подкрепления являются дофаминергическая, серотонинергическая, опиоидная, эндоканнабиоидная системы, кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт, орексины. Синергизм их взаимодействия обеспечивает формирование чувства удовлетворения от приема сладкой и жирной пищи.

Синтез дофамина осуществляется в хромафинных клетках мозгового вещества надпочечников, дофаминсекретирующих клетках поджелудочной железы, интрамуральных нейронах сердца, клетках кишечника, а также в ЦНС (дугообразное ядро гипоталамуса, черная субстанция и вентральное поле покрышки). Нейроны мезолимбического пути дофаминергической системы принимают непосредственное участие в формировании чувства удовлетворения. Мощными стимуляторами секреции дофамина являются продукты с высоким содержанием жиров и углеводов. Серотонинсекретирующие клетки широко представлены как в ЦНС, так и за ее пределами. Наибольшее влияние на его синтез оказывают продукты с высоким гликемическим индексом.

Воздействие стрессовых факторов в раннем возрасте ухудшает функционирование как серотонинергической, так и дофаминергической систем [106,157]. Это обстоятельство подчеркивает их выраженную чувствительность к средовым условиям и объясняет высокую частоту возникновения нарушений пищевого поведения после перенесенной в детстве тяжелой психологической травмы.

Показано, что как на фоне воздействия пищевыми стимулами, так и на фоне приема метилфенидата (блокирует выброс дофамина) у пациентов, склонных к перееданию, отмечался более выраженный подъем уровня дофамина по сравнению со здоровыми

людьми. Достижимый на фоне стимуляции уровень дофамина коррелировал с выраженностью склонности к перееданию [172]. Вместе с тем, у людей, страдающих экзогенно-конституциональным ожирением, отмечается снижение экспрессии дофаминовых рецепторов [95]. У детей с ожирением, снизивших массу тела на фоне прохождения 10 – недельной программы модификации образа жизни, отмечалось сохранение низкого уровня серотонина плазмы крови [149].

Авторами Young R. L., Lumsden A. L., Martin A. M. et al. высказано предположение, что изменение концентраций периферического серотонина является одним из важных звеньев патогенеза развития ожирения и ассоциированных с ним нарушений углеводного обмена. Предположение исследователей основано на установленном у пациентов с ожирением увеличении числа энтерохромаффинных клеток и экспрессии триптофангидроксилазы –1 [92]. Снижение концентраций периферического серотонина оказывает протективный эффект в отношении развития экзогенно-конституционального ожирения, жирового гепатоза [154].

Эндогенная опиоидная система образована совокупностью опиоидных рецепторов, их лигандов (опиоидных пептидов) и ферментов, осуществляющих синтез и инактивацию этих пептидов. В настоящее время определено несколько типов опиоидных рецепторов, наиболее значимыми из которых являются мю (μ), дельта (δ), каппа (κ). Опиоидные рецепторы широко представлены в различных отделах ЦНС: области голубого пятна, продолговатого мозга (регуляция болевых ощущений), в мозжечке, прилежащем ядре, хвостатом теле, гиппокампе, коре головного мозга (области, ассоциированные с регуляцией мнестических функций, реакций на стрессовые раздражители, получения чувства удовлетворенности) [4]. Показано, что агонисты опиоидных рецепторов стимулируют мотивационное потребление пищи [94]. Блокада опиоидных рецепторов их селективными и неселективными антагонистами сопровождается уменьшением количества потребляемой пищи за счет гомеостатических механизмов регуляции [94, 164, 170]. Эндорфины, энкефалины, динарфины, эндоморфины являются основными агонистами опиоидных рецепторов, и представляют собой вещества пептидной природы. Наиболее

значимым стимулятором опиоидных рецепторов является β -эндорфин. Он образуется посредством протеолиза проопиеломеланокортина, являющегося предшественником и других нейрогуморальных факторов: АКТГ, α -меланоцитстимулирующий гормон, β -липотропин. Донцовым А.В. установлено, что пациенты с ишемической болезнью сердца, у которых был диагностирован метаболическим синдром, имели более низкий уровень β -эндорфина по сравнению больными без метаболических нарушений [19]. Опиоидная система находится в тесной функциональной взаимосвязи с эндоканнабиоидной системой. Известно, что введение налоксона (антагониста опиоидных рецепторов) нивелирует достигнутый за счет стимуляции эндоканнабиоидных рецепторов эффект усиления аппетита [45].

Эндоканнабиоидная система представлена каннабиоидными рецепторами (CB1R и CB2R) и их естественными стимуляторами - анандамидом и 2-арахидонилглицерином, которые образуются в ЦНС из арахидоновой кислоты. Регуляция пищевого поведения осуществляется за счет активации или блокады преимущественно рецептора CB1R [141]. Чрезмерная стимуляция эндогенной каннабиноидной системы способствует избыточному набору массы тела, развитию метаболических нарушений. У пациентов с ожирением определяется высокий уровень эндоканнабиноидов в крови, жировой массе, усиливается экспрессия центральных и периферических рецепторов [63]. Показано, что блокада CB1R и CB2R в гипоталамусе приводит к снижению выраженности ощущения голода, а в периферических тканях - торможению активации адипоцитов, липогенеза, повышению концентраций адипонектина, что способствует нормализации липидного обмена, снижению инсулинорезистентности [63,100]. Избыточное употребление рафинированных продуктов, содержащих более высокие уровни полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), может влиять на выработку как анандамида, так и 2-арахидонилглицерина [140].

Множеством работ подчеркивается значимость кокаин- и амфетамин-регулируемого транскрипта как одного из регуляторов стереотипа пищевого поведения [130,152]. Он синтезируется в аркуатных, паравентрикулярных, вентромедиальных ядрах гипоталамуса, латеральной гипоталамической области,

других отделах ЦНС и оказывает анорексигенный эффект. Выработка транскрипта стимулируется повышением уровня лептина в крови, на фоне длительного голодания отмечается его значимое снижение [102]. Повышение синтеза кокаин-амфетаминрегулируемого транскрипта клетками поджелудочной железы, регистрируемое у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, приводит к усилению секреции инсулина и ингибированию выработки глюкагона, способствуя усугублению метаболических нарушений [118]. У живых существ степень экспрессии кокаин- и амфетамин-регулируемого транскрипта повышается пропорционально увеличению объема потребляемой организмом пищи [93]. Установлено, что уровни кокаин- и амфетамин-регулируемого транскрипта и фактора роста нервов достоверно снижались спустя год после проведения бариатрической операции и соответствующего снижения массы тела. Авторы предполагают, что данные нейромедиаторы могут быть рассмотрены в качестве потенциальных маркеров эффективности бариатрических операций [99]. Только лишь в 2020 году был идентифицирован собственный специфический рецептор кокаин- и амфетамин-регулируемого транскрипта — рецептор, сопряженный с G-белком 160 (GPR160). Стимуляция данного рецептора в таламусе и гипоталамусе приводит к модуляции болевой рецепции и подавлению голода и жажды [13].

Исследованиями последних лет установлено, что орексины занимают ключевую позицию в развитии аддиктивных форм поведения, а также участвуют в регуляции энергетического баланса, пищевого поведения и циклов сна и бодрствования [51,65, 77, 91]. Система орексинов образована 2 нейропептидами (орексином–А (гипокретин–1) и орексином–В (гипокретин–2)), а также рецепторами к ним (OX1R и OX2R). Нейроны, секретирующие орексины, чувствительны к уровню лептина, грелина, глюкозы крови, а также функционально взаимосвязаны с дофаминергической системой. Реализация их орексигенного эффекта осуществляется через стимуляцию выработки нейропептида Y и торможение проопиеломеланокортиновой системы. Установлено, что

недостаточный синтез орексина/гипокретина приводит к нарушению цикла сон-бодрствование и, несмотря на уменьшение объема потребляемой пищи, набору массы тела на фоне снижения скорости основного обмена [27]. Блокада OX1R рецептора орексина в клетках мышечных, экспрессирующих переносчики серотонина, сопровождалась развитием инсулинорезистентности на фоне экзогенно-конституционального ожирения. Напротив, инактивация OX2R рецептора повышала чувствительность к инсулину и глюкозе, преимущественно за счет снижения глюконеогенеза в печени [142].

Важное значение в регуляции энергетического обмена имеют нейропептид Y и Агути-родственный пептид, обладающие выраженным орексигенным эффектом. Оба пептида совместно экспрессируются AgRP-нейронами аркуатного ядра. Блокирование Y1, Y2, Y5 – рецепторов на моделях мышечных сопровождается усилением голода и избыточным набором массы тела. Вместе с тем, блокада Y4 рецептора ассоциирована со снижением жировой массы [34]. У мышечных, имеющих ожирение и метаболический синдром, отмечается более выраженная экспрессия нейропептида Y в норадреналинергических нейронах [163]. Инсулин, лептин и холецистокинин ингибируют секрецию нейропептида Y и Агути-родственный пептида, в тоже время грелин стимулирует их выработку. Таким образом, оказываемые данными нейромедиаторами эффекты обусловлены характером периферической афферентации [62]. Авторами Qiu J., Bosch M. A, Zhang C., Rønnekleiv O. K., Kelly M. J. показано, эстрадиол препятствует формированию инсулинорезистентности на уровне нейронов, секретирующих нейропептид Y и Агути-родственный пептид. Оказываемый нейропротективный эффект может объяснять гендерные различия в течении метаболического синдрома и нивелирование этой разницы с момента наступления менопаузы [111]. При изучении характера влияния физической активности на механизмы регуляции аппетита у самок мышечных было установлено, что через 3 часа после

высокоинтенсивных аэробных физических нагрузок активность нейронов нейропептида Y и Агути-родственный пептида значительно усиливалась [114].

В отличие от нейропептида Y и Агути-родственного пептида, повышение уровня α - меланоцитстимулирующего гормона приводит к подавлению аппетита (анорексигенный эффект). Обе системы находятся в тесной взаимосвязи и имеют важное значение в регуляции энергетического гомеостаза организма [88,171]. Связывание лептина с лептиновыми рецепторами (LEPR) гипоталамуса приводит как к повышению синтеза α - меланоцитстимулирующего гормона, так и ингибированию выработки нейропептида Y и Агути-родственного пептида [14]. Полярность эффектов агути-родственного пептида и меланокортина также обусловлена их различным влиянием на меланокортиновые рецепторы. Различают 5 типов рецепторов α - меланоцитстимулирующего гормона (MC1R - MC5R). Меланокортин имеет наибольшее сродство к рецепторам MC4R и MC5 и оказывает стимулирующий эффект. В тоже время Агути-родственный пептид способен связываться с рецепторами MC3-R и MC4-R, и таким образом блокировать их. Регуляция пищевого поведения осуществляется при преимущественном влиянии всех трёх нейропептидов на рецептор MC4-R. Показано, что введение агониста рецептора MC4-R нивелирует склонность к перееданию, возникающую после введения нейропептида Y или на фоне мутации в локусе агути. Введение антагониста рецептора MC4-R приводит к резкому повышению аппетита у сытых животных [52]. Установлено снижение уровня α - меланоцитстимулирующего гормона у детей, имеющих синдромы Прадера –Вилли, Барде-Бидля [167]. Мутация в гене MC4-R ассоциирована с развитием ожирения, в связи с чем рецептор меланокортина-4 рассматривался как потенциальная фармакологическая мишень для разработки препаратов, приводящих к снижению массы тела [14,120,162]. На сегодняшний день в медицинскую практику внедрен препарат лиганд MC4-R – сетмеланотид. Его применение одобрено FDA для терапии ожирения, ассоциированного с дефицитом проопиомеланокортина, рецепторов лептина

(LEPR), пропротеинконвертазы субтилизина/кексина типа 1 (PCSK1) и с 2022 года – при синдроме Барде-Бидля [110,125].

Проводимые исследования в отношении фактора роста нервов определили широкий спектр его физиологических эффектов. Помимо обеспечения нейротрофической функции, он участвует в регуляции обменных процессов: отмечена его положительная взаимосвязь с показателями ИМТ, уровнем общего холестерина, триглицеридов, лептина [136]. Введение фактора роста нервов крысам индуцирует повышенную секрецию триглицеридов печенью [135]. Установлено, что дети с экзогенно-конституциональным ожирением имеют более высокий уровень фактора роста нервов в слюне по сравнению со здоровыми детьми, выявлена его положительная связь с антропометрическими параметрами, артериальным давлением и концентрацией инсулина [153]. По мнению Hristova, Алое высокий уровень фактора роста нервов на фоне ожирения обусловлен повышением значений провоспалительных цитокинов. Авторы утверждают, что вызываемая фактором роста нервов гиперактивация вегетативной нервной системы в сочетании с повышением уровня лептина сыворотки крови на фоне ожирения являются основой развития метаболического синдрома [121]. Фактор роста нервов спермальной плазмы лам и верблюдов обладает выраженным стимулирующим влиянием на усиление выработки лютеонизирующего гормона, способствует индукции овуляции, выработке прогестерона за счет влияния на функцию желтого тела, таким образом обеспечивая прямое воздействие на гипоталамо- гипофизарно-гонадную ось самок. Он участвует в регуляции роста и развития фолликулов, функции яичников, формировании адекватных иммунно-эндокринных взаимодействий во время беременности [32]. Нарушения в функционировании нейротрофинов в яичнике могут приводить к нарушению его функции, с развитием различных репродуктивных нарушений (снижение овариального резерва, синдром поликистозных яичников, эндометриоз, бесплодие) [138]. Показано, что у женщин с синдромом поликистозных яичников определяется повышенный уровень фактора

роста нервов в яичниках [112]. Также его низкие значения установлены при диабетической ретинопатии, полинейропатии, снижение концентрации фактора роста нервов развивается прогредиентно степени тяжести патологических изменений [103]. У лабораторных крыс введение фактора роста нервов улучшало течение эректильной дисфункции, обусловленной СД [86].

Значимое влияние на обменные процессы и нейрональную регуляцию пубертата оказывает лиганд-рецепторная система кисспептина. Рецепторы кисспептина (KISS1R) присутствуют в различных отделах головного мозга, преимущественно в аркуатных и перивентрикулярных ядрах гипоталамуса [30]. Кисспептин играет ключевую роль в обеспечении пульсовой секреции гонадотропин-рилизинг гормона. Показано, что у девочек подросткового возраста как дефицит, так и избыток массы тела способствует угнетению функциональной активности лиганд-рецепторной системы кисспептина с развитием различных нарушений овариально-менструального цикла [61]. У мальчиков на фоне ожирения отмечается повышение уровня кисспептина, что сопровождается задержкой полового развития, пролонгацией пубертата [53]. Также он находится в тесной функциональной взаимосвязи с лептином. Лептин оказывает перmissive влияние на инициацию пубертата [26]. Кисспептин принимает непосредственное участие в регуляции метаболического статуса. У самок мышей, имеющих большой стаж экзогенно-конституционального ожирения, отмечается снижение экспрессии мРНК Kiss1 в гипоталамусе [105]. Делеция KISS1R в печени у лабораторных мышей приводит к усугублению и прогрессированию метаболически-ассоциированной болезни печени, в тоже время его стимуляция препятствовала развитию стеатоза и фиброза печени [156]. Гиперглюкагонемия, характерная для дебюта СД 2-го типа, способствует повышению секреции кисспептина печенью, что приводит к подавлению стимулированного глюкозой выброса инсулина [56]. Таким образом, кисспептин может являться посредником между обменными и репродуктивными нарушениями, ассоциированными с ожирением.

Периферические механизмы регуляции аппетита

Глюкоза является одним из важнейших нутриентов, на поддержание оптимального диапазона значений которого направлены все механизмы регуляции стереотипа питания. Сохранение адекватного уровня глюкозы крови необходимо для обеспечения нормальной скорости протекания анаболических процессов. Потребность организма в глюкозе в течение ночи и натошак покрываются за счет гликогена печени, постпрандиально – за счет ее поступления с пищей. После поступления в клетку глюкоза используется как субстрат для образования энергии.

Повышение глюкозы крови является наиболее мощным стимулятором выработки для инсулина. Механизм регуляции глюкозы основан не непосредственном ее влиянии, а на характере действия ее метаболитов, образующихся за счет действия глюкокиназы [84]. Также на секрецию инсулина влияет и ряд других факторов: инкретины, инсулиновый индекс пищи, наличие системного или локального воспалительного процесса, окислительного стресса, дефицит различных микроэлементов, витаминов и др. [15,128]. Его предшественник, проинсулин, запасается β -клетками поджелудочной железы в виде гранул и по мере необходимости подвергается расщеплению с образованием инсулина и С-пептида. У здорового человека концентрация проинсулина в крови не превышает 3-5%, однако при СД 2 типа соотношение проинсулин/инсулин повышается, что свидетельствует об истощении гранул β -клеток на фоне гипергликемии. В связи с этим, уровень проинсулина крови является потенциальным маркером β -клеточной дисфункции [56].

Установлено, что наличие висцерального ожирения и дисфункции жировой ткани приводит к развитию инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, однако механизмы развития данного состояния так и не были изучены до конца [33]. У крыс Zaker fa/fa с ожирением и выраженным метаболическим синдромом на фоне приема пищи не отмечается характерное для здоровых особей снижение

чувствительности обонятельных луковиц и подавление активности орексигенных систем [25].

Учитывая значимость оказываемых центральных эффектов инсулина проводились исследования для разработки препаратов, стимулирующих инсулиновые рецепторы ЦНС. На основании полученных результатов был разработан интраназально вводимый инсулин (ИВИ). Сочетанная терапия метформином и ИВИ у крыс с СД 2 типа показала свою высокую эффективность в отношении нормализации чувствительности к инсулину, снижению гиперлептинемии [68]. В 2004 году проводилось исследование применения ИВИ у людей. В исследовании приняли участие 24 и 16 соматических здоровых мужчин и женщин. Пациентам за сутки в четыре приема вводилось 160 ЕД ИВИ. Через 8 недель у мужчин отмечалась потеря веса преимущественно за счет жировой массы, уменьшение объема талии, снижение секреции лептина, у женщин не наблюдалось никаких изменений. [54]. Инсулин в ЦНС также оказывает нейропротективный эффект, участвует в синтезе АТФ и обеспечении синаптической пластичности. Центральная инсулинорезистентность может являться одним из патогенетических звеньев развития ряда нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера [16]. Показано, что проинсулин способен связываться с А-изоформой рецептора инсулина, за счет чего реализуется его антиапоптотическое и нейропротекторное влияние на развивающуюся и постнатально формирующуюся нервную систему [101].

Важная роль в поддержании энергетического гомеостаза отводится лептину и грелину. Основной функцией лептина является активация анорексигенных систем ЦНС с формированием чувства насыщения, в то время как грелин стимулирует орексигенные нейроны, за счет чего провоцирует чувство усиления голода. Сложный характер их функциональной взаимосвязи обеспечивает адекватную регуляцию метаболических процессов в организме. Лептин преимущественно синтезируется клетками жировой ткани, в значительно меньшей степени - в

скелетных мышцах, клетках эпителия молочных желез, слизистой оболочке дна желудка. Он является основным регулятором жирового обмена, препятствует избыточному накоплению жирных кислот различными органами и является прямым посредником между жировой тканью и ЦНС. Известно, что уровень лептина нарастает пропорционально массе тела. Однако, не смотря на высокий уровень лептина, на фоне экзогенно-конституционального ожирения чувствительность ЦНС к нему снижается – развивается лептинорезистентность [42]. Механизмы развития лептинорезистентности до конца не установлены. Высказывалось предположение, что гиперлептинемия приводит к блокированию рецепторов лептина на уровне гемато-энцефалического барьера. Однако, при дальнейшем исследовании, между мышами с алиментарным ожирением и здоровыми особями различий в транспорте лептина в ЦНС и его накоплении в отдельных ее отделах выявлено не было [127]. Несмотря на наличие некоторой положительной динамики в отношении снижения массы тела на фоне терапии аналогами лептина в сочетании с их сенсебилизаторами у лиц с мутациями в гене лептина, при алиментарном ожирении эффект от терапии был низким или отсутствовал [126]. Показана ассоциация варианта rs1137100 гена LEPR риском развития ожирения у подростков, локуса rs2167270 гена LEP с пищевым поведением подростков по шкале «Когнитивная сдержанность» опросника TFEQ [7]. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение механизмов развития лептинорезистентности и методов ее фармакотерапии.

Грелиновая система образована 3 полипептидами, среди которых различают: ацилированный грелин, неацилированный грелин (дезацил-грелин) и обестатин, общим предшественником которых является препрогрелин. В желудочно-кишечном тракте наибольшая представленность клеток, их синтезирующих, определяется в слизистой оболочке желудка, преимущественно в области его дна, в меньшей степени – в двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишках [49]. Несмотря на общность происхождения, оказываемое ими влияние на стереотип

пищевого поведения имеет разнонаправленный характер [46]. Деацил-грелин считается неактивной формой ацилированного грелина. В тоже время имеются данные, что он способен модулировать чувствительность к инсулину, обеспечивать протекцию β - клеток поджелудочной железы, способствовать регенерации скелетной мускулатуры, стимулировать адипогенез [6, 36].

Орексирующий эффект грелина опосредуется его стимулирующим влиянием на нейропептид Y и агути-родственный пептид и подавляющим – на проопиомеланокортиновую систему, кокаин-амфетамин регулирующий транскрип. В тоже время грелин имеет тесную функциональную взаимосвязь с системой вознаграждения ЦНС, и участвует в формировании положительного подкрепления от переедания [38]. Лишь активная форма грелина способна проходить через гематоэнцефалический барьер и связываться с грелиновым рецептором типа 1a – основным рецептором, через который реализуется биологический эффект данного пептида [35]. Одной из причин невысокой эффективности диетотерапии как метода лечения ожирения может являться вторичное повышение грелина на фоне ограничения суточного калоража, что сопровождается усилением аппетита и становится причиной частых срывов [9]. Депривация сна стимулирует секрецию грелина, что объясняет повышение аппетита на фоне хронического недосыпа у лиц, склонных к избыточному набору массы тела [72]. Обестатин замедляет моторику желудочно-кишечного тракта, таким образом оказывая свой анорексигенный эффект. Одним из возможных механизмов влияния обестатина на скорость опорожнения различных отделов пищеварительного тракта реализуется за счет его воздействия на клетки Ауэрбахового сплетения [116]. У детей, имеющих экзогенно-конституциональное ожирение, уровень обестатина значимо снижен [117].

Стоит отметить вклад адипонектина в развитие метаболических нарушений, возникающих на фоне ожирения. Одной из основных его биологических задач является регуляция энергетического обмена посредством усиления катаболизма жиров, окисления

свободных жирных кислот, модуляции чувствительности и секреции глюкозы и инсулина [75]. Отмечены его антиатерогенный, антиоксидантный, противоопухолевый и противовоспалительный эффекты [2, 5]. Секреция адипонектина значительно снижается на фоне ожирения, его низкий уровень ассоциирован с развитием метаболического синдрома [24, 55, 67, 87]. Низкие концентрации адипонектина взаимосвязаны и с нарушением становления репродуктивной системы: показано, что для детей препубертатного возраста с ожирением характерным является снижение концентраций глобулина, связывающего половые гормоны. Низкие его значения находились в прямой взаимосвязи с уровнем адипонектина и обратной – с уровнем фактора некроза опухоли α (ФНО- α), что свидетельствует о вкладе обоих пептидов в развитии нарушений течения пубертата [150]. Научными сотрудниками ФГБОУ ВО ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России Пузиковой О.З., Московиной А.В., Поповой В.А. и их соавторами была установлена сильная корреляционная связь дигидротестостерона с адипонектином у девочек с экзогенно-конституциональным ожирением 1-2 степени. В меньшей степени адипонектин коррелировал с уровнем глюкозы и инсулина. Авторы подчеркивают, что подобный характер взаимосвязей согласуется с современными литературными данными и подтверждает предположение о прямом влиянии гиперандрогении на развитие метаболических нарушений [59]. Неблагоприятный психо-эмоциональный климат в семье также ассоциирован с более низкими значениями уровня адипонектина у детей с ожирением [90]. Расширение режима физической активности у детей с экзогенно-конституциональным ожирением, несмотря на отсутствие рационализации питания, приводило к снижению уровня лептина, повышению адипонектина [109].

Важным открытием последних десятилетий стало выделение из тонкого кишечника группы полипептидных гормонов, модулирующих до 50-70% ответа инсулина на гипергликемию – инкретинов. Основными представителями данной группы являются глюкозозависимый инсулилотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1). У здоровых людей выработка ГИП и ГПП-1 стимулируется как высокий уровень глюкозы крови, так и скорость опорожнения

желудка и прохождения пищи по кишечнику. У лиц с ожирением прием смешанной и высокоуглеводной пищи приводит к снижению уровня ГПП-1. В тоже время ГИП в большей степени снижается на фоне приема белковой пищи, и высокие значения глюкозы стимулируют его выработку [82]. ГИП и ГПП-1 подвержены быстрому распаду за счет действия фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Известно, что пациенты с СД 2 типа, ожирением имеют низкий инкретиновый ответ на стимуляцию их выработки при пероральной нагрузке глюкозой с сохранением адекватной секреции при внутривенном ее введении. Степень влияния ГИП на уровень гликемии пациентов с СД 2 типа низка. Вместе с тем, эффекты ГПП-1 у данной когорты пациентов сохраняются в полном объеме: он способствует снижению выработки глюкагона, замедлению моторики желудочно-кишечного тракта и опорожнения желудка, снижению аппетита, коррекции дисфункции β -клетки, нивелированию инсулинорезистентности [132]. В ЦНС инкретины стимулируют GLP рецепторы и оказывают нейропротективный эффект, улучшают процессы нейрогенеза, запоминания, способствуют снижению потребления пищи за счет влияния на центральные механизмы регуляции, в том числе на систему вознаграждения [108]. Учитывая влияние на систему внутреннего подкрепления аГПП-1 были опробованы на грызунах в качестве метода терапии алко- и наркозависимости, с положительным эффектом [104, 165]. Подробное изучение механизмов воздействия инкретинов на углеводный обмен стало основанием для разработки 2-х новых классов сахароснижающих препаратов: ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4) и агонистов глюкагоноподобного пептида-1. Последний стал использоваться для терапии ожирения как у взрослых, так и у детей. У взрослых применение различных препаратов группы аГПП-1 показало свою высокую эффективность, в тоже время в условиях реальной педиатрической практики характер оказываемого влияния аГПП-1 изучен не до конца. На территории Российской Федерации к использованию у детей разрешен лишь один препарат данной группы – лираглутид 3,0 мг. Стоит отметить, что в настоящее

время был разработан комбинированный агонист ГПП-1 и ГИП тирзепатид, на фоне терапии которым положительная динамика в отношении снижения массы тела и уровня гликированного гемоглобина (HbA1C) превышает таковую при терапии аГПП-1 [134].

1.1.2. Роль иммунной системы в регуляции пищевого поведения и метаболического статуса

Известно, что ожирение ассоциировано с развитием низкоуровневого воспаления жировой ткани. По современным представлениям его патогенез обусловлен диффузией иммунокомпетентных клеток (лейкоцитов, макрофагов) в жировую ткань и совместной выработкой адипоцитами и макрофагами различных кислородных радикалов, цитокинов, хемокинов, и других регуляторных субстанций, участвующих в реализации иммунных реакций. Развивающиеся на фоне гипертрофии подкожно-жировой клетчатки, гипертрофии и гиперплазии висцеральной жировой ткани гипоксия и оксидативный стресс провоцируют ускоренный апоптоз адипоцитов и выработку провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 6 (ИЛ-1, ИЛ-6), ФНО- α и др.). Инфильтрация жировой ткани нейтрофилами с последующей выработкой ФНО- α , ИЛ-8 способствует дальнейшей миграции иммунокомпетентных клеток, в том числе тучных клеток, приводящих к развитию фиброза жировой ткани. Вышеуказанные процессы способствуют формированию метавоспаления на фоне ожирения [1]. В клетках жировой ткани активно экспрессируются Toll-подобные рецепторы иммунной системы (TLR), реагирующие на различные патогенные компоненты. У человека определяются 10 подтипов данного рецептора. Показано, что стимуляция TLR-2 и TLR-4 рецепторов адипоцитов сопровождается развитием хронического низкоуровневого воспаления, инсулинорезистентности, ожирения, СД 2 типа, атеросклероза. Стоит отметить, что для формирования перечисленных нарушений необходимо присутствие растворимого рецептора CD14, поскольку в случае его генетического дефицита высокожировая диета у мышей не приводила к развитию ожирения. [83].

Чрезмерный длительный прием жирной пищи нарушает микробиоценоз кишечника, повышает проницаемость его клеточной стенки для липополисахаридов – структурных компонентов внешней мембраны грамотрицательных бактерий. Липополисахариды способны активировать TLR-4 рецептор жировой ткани, и таким образом запускать каскад вышеописанных процессов. [64]. У пациентов, имеющих экзогенно-конституциональное ожирение, артериальную гипертензию отмечается значимое повышение провоспалительных цитокинов. Однако с годами уровень как противо-, так и провоспалительных цитокинов имеет тенденцию к снижению, что свидетельствует о зависимости выраженности воспалительного ответа от стажа заболевания [124].

Хронический характер течения воспалительной реакции со стороны жировой ткани приводит к активному участию иммунной системы в регуляции метаболического баланса. Наиболее значимым представителем цитокинов, оказывающим провоспалительный эффект, является ИЛ-1. Липополисахариды реализуют свое влияние на Toll-подобные рецепторы через интерлейкин-1 рецептор ассоциированные киназы (IRAK: IRAK1, IRAK2, IRAKМ и IRAK4), а также трикарбоксилатный митохондриальный транспортный белок (Slc25a1). Сигнальная ось ИЛ-1 рецептора - IRAKМ - Slc25a1 рассматривается как связующее звено между иммунными и метаболическими нарушениями, что делает ее привлекательной для дальнейшего изучения как возможной мишени медикаментозной терапии ожирения [124]. ИЛ-1 в качестве основных лигандов имеет α – и β – агонисты (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β), а также его естественный антагонист (ИЛ-1Ra). На фоне ожирения отмечается не только высокая экспрессия клетками адипоцитов ИЛ- β , но также и ИЛ-1Ra. В свою очередь, повышенный уровень ИЛ-1Ra нивелирует оказываемые ИЛ-1 эффекты в отношении стимуляции провоспалительного каскада реакций [155]. Показан высокий уровень и ИЛ-1Ra у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа. В связи с этим, ИЛ-1Ra рассматривается как потенциальный маркер нарушений метаболического

гомеостаза. Примечательно, что нарушение соотношения ИЛ-1/ИЛ-1Ra может предрасполагать к развитию СД 1 типа [129]. Отмечено участие ИЛ-1 β в механизмах нейронно-опосредованной секреции инсулина, которая нарушается на фоне ожирения [158].

Интерлейкин-10 (ИЛ-10) является главным противовоспалительным цитокином, повышение уровня которого также отмечается при ожирении. Пероральная терапия кишечными бактериями рода *Bifidobacterium adolescentis*, *Lactobacillus mucosae*, *Weissella cibaria* способствовала снижению выраженности воспалительной реакции, метаболических нарушений, жирового гепатоза на фоне ожирения, за счет нормализации микробиоценоза кишечника и индукции выработки ИЛ-10 [122]. Однако, рядом исследований были получены противоречивые результаты, свидетельствующие о том, что при ожирении ИЛ-10 способствует формированию инсулинорезистентности, ограничивая термогенез и расходование энергии в жировой ткани [123, 166]. По этим причинам необходимо дальнейшее исследование механизмов влияния иммунной системы на развитие метаболических нарушений.

Таким образом, эндокринные, иммунные и нейромедиаторные механизмы регуляции пищевого поведения и метаболического гомеостаза находятся в тесной взаимосвязи, что определяет необходимость поиска методов комплексного воздействия на все регуляторные системы.

1.1.3. Психологические особенности детей подросткового возраста с экзогенно-конституциональным ожирением. Расстройства пищевого поведения

В настоящее время определены общепризнанные психологические особенности личности детей с избытком массы тела и ожирением: социальная дезадаптация [173], эмоциональная нестабильность, импульсивность [143], низкая самооценка [144], влияние эмоционального состояния ребенка на пищевое поведение [148]. В работе Белых Н.А., Блоховой Е.Э., Фролова А.И. и соавторов

было показано, что основными паттернами поведения детей 9-10 лет с экзогенно-конституциональным ожирением являлись: низкий уровень общительности, замкнутость, социальная пассивность [57]. Ожирение имеет психологическую обусловленность и является основой для формирования негативных эмоциональных состояний, акцентуированных личностных черт [71]. Отсутствие гармоничных взаимоотношений в семье обуславливает интровертированную направленность личности, а также высокую личностную тревожность у детей с ожирением [21]. Показано, в семьях детей подросткового возраста, склонных к избыточному набору массы тела, со стороны матери отмечается более выраженная категоричность, доминантность поведения, со стороны отца – враждебность, непринятие возражений. Также дети имеют склонность к выстраиванию созависимых взаимоотношений с некоторыми членами семьи, высокую потребность в эмоциональном общении [28]. Таким образом, негативный характер межличностных взаимоотношений родителей, их отчужденность, тяжелый психологический климат в семье приводят к формированию психологических проблем и нарушений пищевого поведения у подростков с избыточной массой тела [8].

Формирование нарушений стереотипа питания начинается еще в раннем возрасте, когда любой крик или плач ребенка воспринимается родителями как выражение чувства голода. Особую роль в этом процессе играет стиль воспитания: принуждение ребенка к приему пищи (ребенку не разрешается вставать из-за стола, пока он не доест все, что есть на тарелке, «если не доешь-будешь слабым/плохим»), манипуляции с участием еды («если ты любишь маму/папу/бабушку, то ты съешь еще одну ложку», «если ты хорошо напишешь контрольную работу, то родители купят тебе торт»). Формируются стойкие установки «насыщение = съел все на тарелке», «еда=награда». На современном этапе различают три типа нарушения пищевого поведения: экстернальный, эмоциогенный и ограничительный. При экстернальном типе прием пищи обусловлен не чувством голода, а внешними

стимулами — красиво сервированный стол, вкусный запах еды, наличие любимого блюда на столе. При эмоциогенном типе расстройства пищевого поведения прием пищи обусловлен психо-эмоциональным напряжением («заедание» стрессовых ситуаций, негативных эмоций). Намеренное, и часто, чрезмерное, самоограничение питания, направленное на достижение или поддержание желаемой массы тела, характеризует ограничительный тип нарушения пищевого поведения. Показано, что каждый второй ребенок с экзогенно-конституциональным ожирением имеет расстройство пищевого поведения [22]. По данным различных исследований у детей подросткового возраста наиболее часто определяются ограничительный тип нарушения пищевого поведения, а также сочетание различных двух типов нарушений (чаще сочетание ограничительного и эмоциогенного типа, реже ограничительного и экстернального) [17, 43, 44]. Коррекция сформированного нарушения пищевого поведения трудна в виду невозможности полного исключения из жизни триггеров, способствующих перееданию, тяжести формирования новых пищевых установок.

Таким образом, характер личностных особенностей, а также высокая распространенность нарушений пищевого поведения у детей подросткового возраста с ожирением могут являться независимыми предикторами снижения эффективности мотивационного обучения принципам модификации образа жизни.

1.2. Современный взгляд на проблему терапии экзогенно-конституционального ожирения

Учитывая серьезность последствий ожирения, одной из главных целей Всемирной организации здравоохранения в настоящее время является снижение доли ожирения и избытка массы тела в структуре заболеваемости детей и подростков [147]. На очных мероприятиях, в средствах массовой информации проводится санитарно-просветительская работа, направленная на повышение осведомленности населения о тяжести осложнений ожирения, необходимости

поддержания здорового образа жизни, в том числе и в России (проект Роспотребнадзора РФ «Здоровое питание»; проект по профилактике ожирения у детей школьного возраста, организованный НМИЦ эндокринологии МЗ РФ, Благотворительным фондом развития филантропии КАФ, МОНИКИ им. М.Ф. Владимировского, ФГБОУ ВО СГМУ им В.И. Разумовского Минздрава России и Башкирским ГМУ). Однако избыточная масса тела и ожирение по-прежнему воспринимаются современным обществом как косметическая проблема.

Так, при анкетировании взрослых пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением Лерманом О.В. и соавторами установлено, что среди взрослых пациентов с ожирением I степени каждый 6-й считал не свою массу тела избыточной, только 76,5% были настроены на дальнейшее снижение массы тела, более половины (70%) не считали необходимым тратить денежные средства на лечение ожирения, абсолютное большинство (90%) - на медикаментозную терапию [41]. Аналогичные результаты получены и в педиатрической практике: по данным Намазовой-Барановой Л.С. и соавторов 44,5% детей подросткового возраста с избыточной массой тела и ожирением считали свою массу тела нормальной, неудовлетворенность состоянием своего тела отмечали лишь 13,1% опрошенных, девочки относились к себе более критично, чем мальчики. Примечательно, что респонденты, имеющие нормальную массу тела, оценивали состояние своего тела более негативно (15,3% неудовлетворенных состоянием своего тела опрошенных) [23]. Становится очевидным, что в настоящее время большинство людей имеет низкую заинтересованность в поддержании здорового образа жизни.

В соответствии с клиническими рекомендациями 2021 года в качестве первой линии терапии ожирения используются немедикаментозные методы [50]. Мотивационное обучение в программах снижения массы тела основным методом терапии ожирения. Прохождение программы обеспечивает пациента необходимыми для модификации образа жизни знаниями, а также психологической

поддержкой в процессе снижения массы тела. Семейно-ориентированный характер занятий в настоящее время рассматривается как наиболее оптимальный подход к организации обучения [89,145,146]. Программы снижения массы тела разрабатывались множеством авторов [40, 74,107] и показывали свою высокую эффективность непосредственно после завершения ее прохождения. В тоже время, по данным ряда работ, мотивационное обучение не приводило к столь значимым результатам [98, 161]. Выраженность нейромедиаторных, иммунных, эндокринных нарушений, а также психологические особенности детей с ожирением могут приводить к снижению мотивации, отступлению от принципов рационального питания, возвращение к прежней степени активности. По этим причинам, изучение различных способов оптимизации терапии ожирения не теряет своей актуальности.

Высоким профилем безопасности обладают транскраниальные физиотерапевтические методики. Транскраниальные физиотерапевтические методы лечения широко применяются в комплексной терапии невропатической боли, коррекции когнитивных нарушений, тревожных расстройств, лечении энуреза у детей и подростков, урогенитальных заболеваний, частичной атрофии зрительных нервов, нейросенсорной тугоухости, синдрома хронической усталости, синдрома поликистозных яичников [29,39,47,58,70,79]. Положительные эффекты церебральных физиотерапевтических методик были получены и при ожирении [3, 48, 170]. Применение бегущего магнитного поля приводит развитию адаптационных реакций тренировки, активации и стресса и таким образом повышает адаптационные возможности организма. Также использование транскраниальной магнитотерапии (ТкМТ) улучшает процессы синаптической передачи сигналов, способствует коррекции нарушений вегетативного статуса, артериальной гипертензии, уменьшению и купированию головной боли, снижению внутричерепного давления, улучшению мозгового кровообращения. Реализация данного эффекта обеспечивается воздействием магнитного поля на клеточную мембрану. Под влиянием магнитного поля за счет создания дополнительной силы

воздействия на движение различных заряженных частиц (ионов, электронов) происходит активация процессов переноса и адекватного распределения положительно и отрицательно заряженных частиц, что обеспечивает нормализацию заряда клеточной мембраны и разницы потенциалов на ее границе. Изменения соотношения частиц и разности потенциалов приводит к активации Na, K- АТФазы клеточных мембран, улучшая таким образом проницаемость клетки и процессы синаптической передачи сигналов. Владимировой Ю.В. было получено стойкое снижение массы тела после проведения 3-х последовательных курсов магнитотерапии, с интервалом в 1 месяц [12]. Применение транскраниальной электростимуляции (ТЭС) приводит к избирательной активации серотонинергической, дофаминергической, опиоидной систем и таким образом способствует повышению уровней дофамина, серотонина, бета- эндорфина [80]. Совместное назначение ТкМТ и ТЭС обладает наибольшей эффективностью за счет однонаправленности их действия на структуры ЦНС.

Для облегчения принятия новой парадигмы питания и физической активности могут также могут быть использованы медикаментозные средства терапии ожирения. Одним из препаратов, разрешенных для применения в детской практике является орлистат. Механизм его действия основан на ингибировании желудочной и панкреатической липазы, за счет чего нарушается всасывание поступающих с пищей жиров. В тоже время характер нежелательных побочных реакций (болевой абдоминальный синдром, метеоризм, учащение кратности стула) не способствует его широкому применению. Несмотря на оказываемые метформином эффекты в отношении повышения чувствительности к инсулину, его применение разрешено только лишь у детей старше 10 лет, имеющих нарушения углеводного обмена [66].

Внедрение в педиатрическую практику препарата лираглутида 3,0 мг значительно расширило возможности медикаментозной терапии. Препарат лираглутид 3,0 мг относится к группе агПП-1 и оказывает характерные для группы эффекты. В 2015 году применение лираглутида в дозе 3,0 мг 1 раз в сутки подкожно впервые было

одобрено FDA для лечения ожирения у взрослых, а в 2021 году – у детей старше 12 лет. Эффекты применения лираглутида 3,0 мг в комплексной терапии ожирения у подростков изучалось в исследовании SCALE TEENS. Отмечалось уменьшение значений ИМТ, SDS ИМТ, окружности талии [85]. В сентябре 2021 года Gourgari, E., Huerta-Saenz, L., Tonyushkina, K. N., Rosolowsky, E. T., & Guttman-Bauman, I. провели исследование, целью которого явилось оценить опыт применения аГПП-1 детскими эндокринологами и определить принципов, которыми они руководствуются в назначении данного препарата [168]. Респонденты работали преимущественно в различных академических центрах (84%), 75% опрошенных использовали аГПП-1 для лечения ожирения и сахарного диабета 2 типа. Приверженность пациентов к терапии препаратом являлась главным определяющим фактором в отношении продолжительности лечения. Побочные эффекты со стороны желудочно - кишечного тракта наблюдались чаще, чем местные реакции или повышение уровня ферментов поджелудочной железы. Наиболее часто (в 93% случаев) использовался лираглутид. По мнению респондентов, основным препятствием к назначению аГПП-1 являлось отсутствие клинического опыта применения, что подчеркивает необходимость оценки эффектов лираглутида в условиях реальной клинической практики.

В настоящее время существуют и хирургические методы терапии ожирения. Бариатрическая хирургия применяется преимущественно у пациентов с морбидным ожирением при отсутствии положительного эффекта от других методов терапии. Стоит отметить, что по сравнению с использованием лираглутида бариатрическая хирургия имеет множество рисков, в том числе необходимость дополнительных абдоминальных хирургических вмешательств и дальнейшее развитие специфических микроэлементозов [139].

Таким образом, тяжесть терапии ожирения, высокая частота рецидивов, низкая мотивационная настроенность обуславливают необходимость продолжения поиска путей оптимизации и разработки комплексных методов его лечения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Структура исследования и его дизайн

Диссертационная работа выполнена на кафедре пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава РФ, клинической базой которой является детское эндокринологическое отделение Университетской Клинической больницы №1 имени С.Р. Миротворцева.

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). При включении пациента в исследование пациентам, родителям или законным представителям была предоставлена подробная информация о проводимом исследовании, планируемых манипуляциях и их значении для здоровья ребенка и получено согласие на проведение исследования.

Дизайн исследования

Проведено обследование 136 детей подросткового возраста. Из них основную группу (группа 1) составили 95 детей (51 мальчик и 44 девочки) с экзогенно-конституциональным ожирением 2-3 степени в возрасте 12-17 лет. Контрольную группу (группа 2) составил 41 ребенок того же возраста с нормальной массой тела. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Критериями включения в исследование явились:

- пациенты с диагнозом экзогенно-конституциональное ожирение 2-3 степени, установленным в соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов «Ожирение у детей», 2021 г;
- возраст пациентов от 12 до 17 лет;
- наличие подписанного пациентом или его законным представителем (для пациентов младше 15 лет) информированного согласия на участие в исследовании.

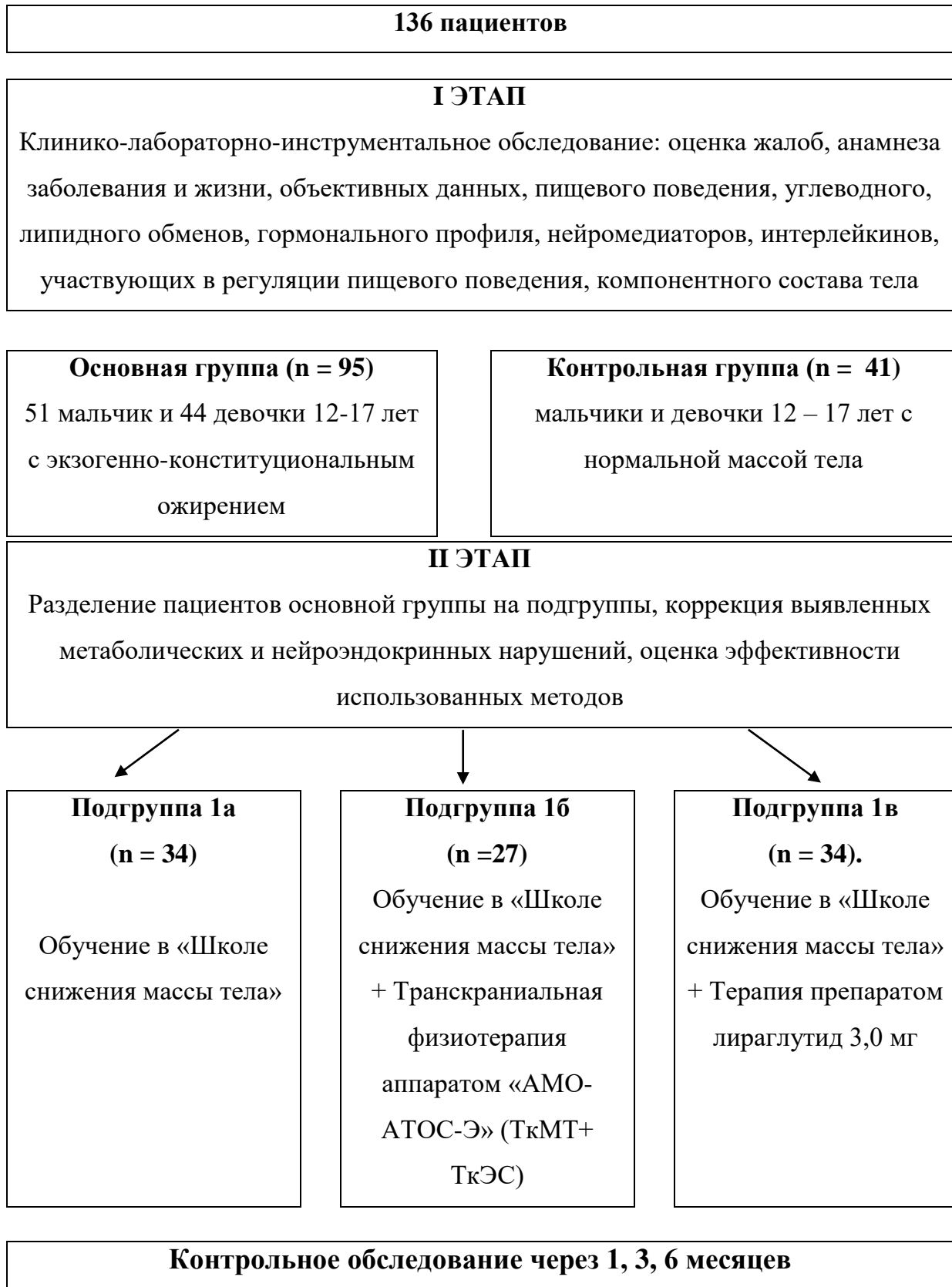


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Критерии исключения:

- дети подросткового возраста с экзогенно-конституциональным ожирением I степени, морбидным ожирением;
- дети подросткового возраста с синдромальными формами ожирения;
- дети подросткового возраста с тяжелой сопутствующей соматической патологией;

На I этапе было проведено комплексное обследование мальчиков и девочек основной и контрольной групп, включающее оценку жалоб, анамнеза заболевания и жизни, объективных данных. Изучены особенности пищевого поведения, состояние углеводного, жирового обменов, гормонального статуса, уровень нейромедиаторов, интерлейкинов, 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 3 подгруппы:

1а – пациенты данной подгруппы проходили обучение в «Школе снижения массы тела».

1б – помимо обучения в «Школе снижения массы тела» детям были назначены 10 сеансов транскраниальной физиотерапии (транскраниальная магнитотерапия (ТкМТ) в сочетании с транскраниальной электростимуляцией (ТкЭС)).

1в – в дополнение к мотивационному обучению пациентам была назначена терапия препаратом лираглутид 3,0 мг.

Контрольное обследование каждой подгруппы проводилось через 1, 3 и 6 месяцев от момента начала терапии. Для оценки эффективности проводимой терапии были проанализированы следующие параметры: динамика изменений ощущений аппетита, массы тела, SDS ИМТ, показателей углеводного и жирового обменов, нейроэндокринно-иммунных параметров, гормонального профиля.

2.2. Методы исследования

Оценка физического развития проводилась по результатам антропометрии. На основании полученных данных роста и массы тела произведен расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле: отношение массы тела (кг) к квадрату роста (м). Для оценки степени отклонения роста, массы тела, индекса массы тела от нормальных значений для каждого пациента вычислялся коэффициент стандартного отклонения (SDS) с помощью приложения Auxology (Munich Auxology Project, 2001). Для диагностики и определения степени экзогенно-конституционального ожирения были использованы критерии, соответствующие клиническими рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов «Ожирение у детей», 2021 г. 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.

Оценка полового развития проводилась по шкале J.M. Tanner [131].

Для определения типа нарушения пищевого поведения использован Голландский опросник DEBQ [160]. Опросник включает в себя 33 вопроса, имеющих 5 вариантов ответа: «никогда», «редко», «иногда», «часто», «очень часто». Каждый из ответов оценивается по 5-бальной шкале от 1 до 5, исключение составляет 31 вопрос, имеющий обратные значения. Первые 10 вопросов направлены на выявление ограничительного типа нарушения пищевого поведения, последующие 13 вопросов – эмоциогенного типа нарушения пищевого поведения и последние 10 вопросов – экстернального типа нарушения пищевого поведения. По каждому блоку вопросов производится суммация всех выставленных пациентом баллов с последующим делением полученного числа на количество вопросов в каждом блоке. Ограничительный, экстернальный и эмоциогенный типы нарушения пищевого поведения устанавливался в случае, если полученный итоговый балл был выше среднего показателя людей с нормальной массой тела. Средний балл по блоку

вопросов, посвященных выявлению ограничительного типа нарушения пищевого поведения, составил 2,4, экстернального типа – 2,7, эмоциогенного типа – выше 1,8.

Оценка характера, кратности питания, пищевых предпочтений и режима физической активности проводилась с помощью анкетирования пациентов по специально разработанной анкете (Приложение А). Она включает в себя 3 блока вопросов: в первом блоке указывается информация о паспортных данных ребенка, росте, весе, наследственной отягощенности, контактном номере; второй блок состоит из 21 вопроса и посвящен изучению количественных (время приема пищи, регулярность основных приемов пищи, кратность приемов пищи, наличие ночных приемов пищи) и качественных (частота употребления различных групп продуктов, кондитерских изделий и напитков, оценка субъективного восприятия пациентами ощущения сытости, условия приема пищи) характеристик рациона питания; третий блок включает 6 вопросов и направлен на определение режима дня и степени физической активности. Интерпретация результатов анкетирования проводилась путем соотношения полученных данных с общепринятыми рекомендациями по характеру питания и режиму физической активности в подростковом возрасте.

Оценка выраженности аппетита проводилась с помощью визуальной аналоговой шкалы для регистрации ощущений аппетита VAS – Fasting state [151], адаптированной для подростков. Визуальная аналоговая шкала включает в себя 4 горизонтальных линии длиной 100 мм с названиями: «Насколько Вы голодны?» (оценка выраженности ощущения голода), «Насколько Вы ощущаете себя сытым?» (оценка выраженности ощущения насыщения), «Насколько выраженным является ощущение наполнения желудка?» (оценка степени выраженности ощущения наполненности желудка) «Сколько еще Вы можете съесть?» (оценочное количество предполагаемого потребления пищи). Справа и слева от каждой из линий располагаются противоположные по смыслу утверждения, отражающие степень выраженности исследуемой характеристики. На каждой из линий пациенты

устанавливали отметку в соответствии с их текущими ощущениями. Оценка выраженности аппетита проводилась натощак и в течение 5 часов после приема завтрака. В течение 5 часов после завтрака запрещался прием любой пищи без ограничения потребления воды.

**Визуальная аналоговая шкала для регистрации ощущений аппетита VAS –
Fasting state, адаптированная для подростков**

Насколько Вы голодны?

Очень
голоден



Совершенно
не голоден

Насколько Вы ощущаете себя сытым?

Не
чувствую
себя
сытым



Чувствую
себя
сытым

Насколько выраженным является ощущение наполнения желудка?

Чувствую себя
полностью
«пустым»



Чувствую
себя
«полным»

«Сколько еще Вы можете съесть?»

Ничего больше
не могу съесть



Могу съесть
еще очень
много еды

Забор крови для проведения лабораторных исследований проводился в утренние часы. Состояние углеводного обмена оценивалось по уровням глюкозы крови, иммунореактивного инсулина, С-пептида, исследованными методом иммуноферментного анализа на аппарате IMMULITE 2000 XPi и

иммунохимическим методом на аппарате ARCHTESTo2000SR (Siemens, Abbot, Германия). Рассчитан индекс инсулинорезистентности (индекс НОМА) по формуле: $НОМА = (ИРИО \times Г0) / 22,5$, где иммунореактивный инсулин (ИРИ) – концентрация инсулина в сыворотке крови натощак, мкЕД/мл, глюкоза (Г0) – глюкоза плазмы натощак, ммоль/л. Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) проводился по стандартной методике: в течение 5 минут после забора крови натощак (с предшествующим 8-14 часовым периодом ночного голодания) пациент принимал per os раствор глюкозы (из расчета 1 грамм глюкозы на кг массы тела, но не более 75 грамм, разведенной в 250 мл воды), с последующим повторным забором крови через 120 минут. В соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом от 2022 года нормальными значениями глюкозы плазмы крови являлись: уровень глюкозы крови натощак $\leq 6,1$ ммоль/л, через 2 часа после ПГТТ – $\leq 7,8$ ммоль/л. Гипергликемия натощак устанавливалась при значениях глюкозы в плазме крови натощак $\geq 6,1$ и $\leq 7,0$ ммоль/л, через 2 часа после ПГТТ - $\leq 7,8$ ммоль/л. Нарушение толерантности к глюкозе диагностировалось при уровне глюкозы в плазме крови натощак $\leq 7,0$ ммоль/л, через 2 часа после нагрузки глюкозой - $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л. При значениях глюкозы плазмы крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л, через 2 часа после ПГТТ или при любом случайном определении $\geq 11,1$ ммоль/л устанавливался диагноз сахарный диабет.

Параметры жирового обмена определяли по данным биохимического анализа крови: исследовались уровни общего холестерина (ХЛ), триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) на аппаратах IMMULITE 2000 XPr и ARCHTESTo2000SR (Siemens, Abbot, Германия).

Уровни фактора роста нервов, β -эндорфина исследованы методом иммуноферментного анализа наборами RayBio Human beta-NGF ELISA Kit, EIA Kit for beta-Endorphin PL, нейропептид кисспептин, лептин – наборами реагентов

Kisspeptin 1 (Kiss1, Cloud-Clone Corp, Китай), Leptin ELISADBC, Version 10.

Гормональное обследование включало определение концентраций фолликулстимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), тестостерона общего, пролактина, эстрадиола на аппаратах IMMULITE 2000 XPi и ARCHTESTo2000SR (Siemens, Abbot, Германия).

Уровни ИЛ -1 и ИЛ-10 определены методом иммуноферментного анализа наборами ИЛ-1 бета ИФА Бест, ИЛ-10 ИФА Бест тест-системами Вектор – Бест (Россия).

Для выявления стеатогепатоза, стеатогепатита проводилось УЗИ органов брюшной полости (аппарат COMBISON-320 S (Германия)), исследованы уровни аспаратаминотрансферазы (АсТ), аланинаминотрансферазы (АлТ), билирубина общего на аппаратах IMMULITE 2000 XPi и ARCHTESTo2000SR (Siemens, Abbot, Германия).

Функциональное состояние, объем и структура щитовидной железы исследованы путем определения концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина свободного (Т4св) на аппаратах IMMULITE 2000 XPi и ARCHTESTo2000SR (Siemens, Abbot, Германия)), проведения ультразвукового исследования щитовидной железы (аппарат COMBISON-320 S (Германия)).

Для оценки морфофункциональных особенностей состава тела использован метод биоимпедансометрии, исследование проведено на анализаторе ABC-01 «Медасс» (Россия).

В рамках данного исследования все пациенты проходили обучение в школе «Снижения массы тела». Занятия проводились в соответствии с положениями, установленными в клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов «Ожирение у детей», 2021 г. Формат занятий - индивидуальный, семейно-ориентированный. Длительность занятий составляла – 45–60 мин, кратность проведения – 1 раз в неделю.

На первом занятии определялся стереотип пищевого поведения,

психологическое состояние ребенка и его заинтересованность в снижении массы тела. Пациенты обучались правилам ведения пищевого дневника, с целью расширения режима физической активности определялся объем и кратность выполнения домашних обязанностей.

На втором и третьем занятии изучались вопросы рационального питания: пациент получал общее представление о пирамиде питания, правиле «тарелки», компонентном составе пищи (белки, жиры, углеводы), возможностях использования различных диет при лечении ожирения у детей и подростков. После прохождения теоретической части занятия обсуждались данные дневника пищевого дневника, вопросы необходимости изменения пищевого поведения не только пациента, так и его семьи, проводилась персонафицированная коррекция рациона и режима питания.

Теоретический блок четвертого занятия был посвящен вопросам необходимости расширения режима физической активности как важной составляющей процесса снижения массы тела. Проводился анализ эффективности внедрения новой модели питания в семье, разбор затруднений, возникших при адаптации к новой парадигме питания.

На пятом занятии оценивались полученные в ходе обучения пациентом и его семьей знания с использованием набора «тарелок» с различными вариантами блюд для отработки навыка комбинации продуктов и блюд. Подведение итогов работы детей в школе контроля веса проводилось с применением мер поощрения.

Детям подгруппы 1б дополнительно к обучению в «Школе снижения массы тела» были назначены сеансы транскраниальной физиотерапии. Битемпоральная ТкМТ в сочетании с ТЭС проведена с помощью аппарата «АМО-АТОС-Э» (ООО «ТРИМА», г. Саратов, регистрационное удостоверение МЗ 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 45м Тл, движение поля от височной доли к затылочной синхронно на оба полушария мозга в течение 10 минут (по битемпоральной методике). ТЭС проводилась с выходным напряжением $20\pm 10\%$, средний ток - 15мА, частота заполнения пачек импульсов выходного напряжения $2,5\pm 10\%$ кГц. Курс лечения включал 10 процедур.

Для интенсификации терапии ожирения в подгруппе 1в был использован препарат, относящийся к группе агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида - 1 (аГПП-1), 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. Препарат был использован в исследовании после внесения в инструкцию показания для терапии экзогенно-конституционального ожирения у детей старше 12 лет. Форма выпуска: раствор для подкожного введения 6 мг/мл. В одном картридже 3 мл, картридж запаян в мультидозовую одноразовую шприц-ручку для многократных инъекций. Препарат вводился подкожно 1 раз в сутки в любое время, независимо от приема пищи. У всех пациентов подгруппы 1в начальная доза лираглутида составила 0,6 мг/сут с последующим ее повышением не ранее чем через 1 неделю от начала введения. Схема титрации дозы, ее итоговая величина подбирались индивидуально и зависели от переносимости препарата.

2.3. Методы статистического анализа

Для формирования базы данных и при проведении статистического исследования эмпирических данных использовались возможности табличного процессора Excel 2003 и пакетов прикладных программ (Statistica 8.0).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Показатели описательной статистики представлены в виде медианы и интерквартильного с указанием величин 1-го и 3-го квартилей (Ме [Q_1 ; Q_3]), соответствующих 25 и 75

перцентилем. Оценка наличия статистически значимых различий между сравниваемыми группами проводилась с использованием критерия Манна-Уитни. Различия между всеми изучаемыми параметрами признавались достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Для определения взаимосвязи между признаками проводился корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции по Спирмену (r).

Определение статистически значимых различий между изучаемыми в динамике параметрами внутри каждой подгруппы проводилось с использованием критерия Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма. Статистически достоверными считались результаты уровня значимости $p < 0,05$. Для определения статистически значимых различий между подгруппами использовался однофакторный дисперсионный анализ, различия считались значимыми при $p < 0,05$. Для определения наиболее значимых факторов и их совокупностей, влияющих на эффективность терапии ожирения у детей подросткового возраста, был проведен многофакторный анализ с использованием обобщенной нормальной лог-модели.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико-метаболические особенности детей пубертатного возраста с ожирением

Одной из задач исследования являлось изучение клинико- метаболических особенностей детей пубертатного возраста с ожирением. При поступлении в стационар из 95 пациентов основной группы 56,8% мальчиков и все девочки предъявляли жалобы на повышенную массу тела. Жалобы на повышенный аппетит отмечали 95,8% детей, головные боли – 58,9% пациентов, повышение АД, наличие полос растяжения- 34,7%, потливость – 18,9%, одышку при привычной физической нагрузке – 51,6%. Из 44 девочек с экзогенно-конституциональным ожирением жалобы на различные нарушения овариально-менструального цикла и избыточный рост волос имели 63,6% и 20,5 % соответственно.

При оценке анамнеза заболевания 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 возрасте (4-6 лет) с прогрессивным набором массы тела в дальнейшем. Набор массы тела в дошкольном возрасте у 3-х (3,1%) пациентов был связан с тяжелой семейной трагедией (смерть близкого родственника). Манифестация ожирения в младшем школьном возрасте была отмечена у 22 (23,2%) детей, и была обусловлена психо-эмоциональным перенапряжением на фоне тяжелой адаптации к школьным условиям. В старшем школьном возрасте (12-17 лет) начало избыточного набора массы тела было отмечено лишь у 9 (9,5%) подростков (Рисунок 2).

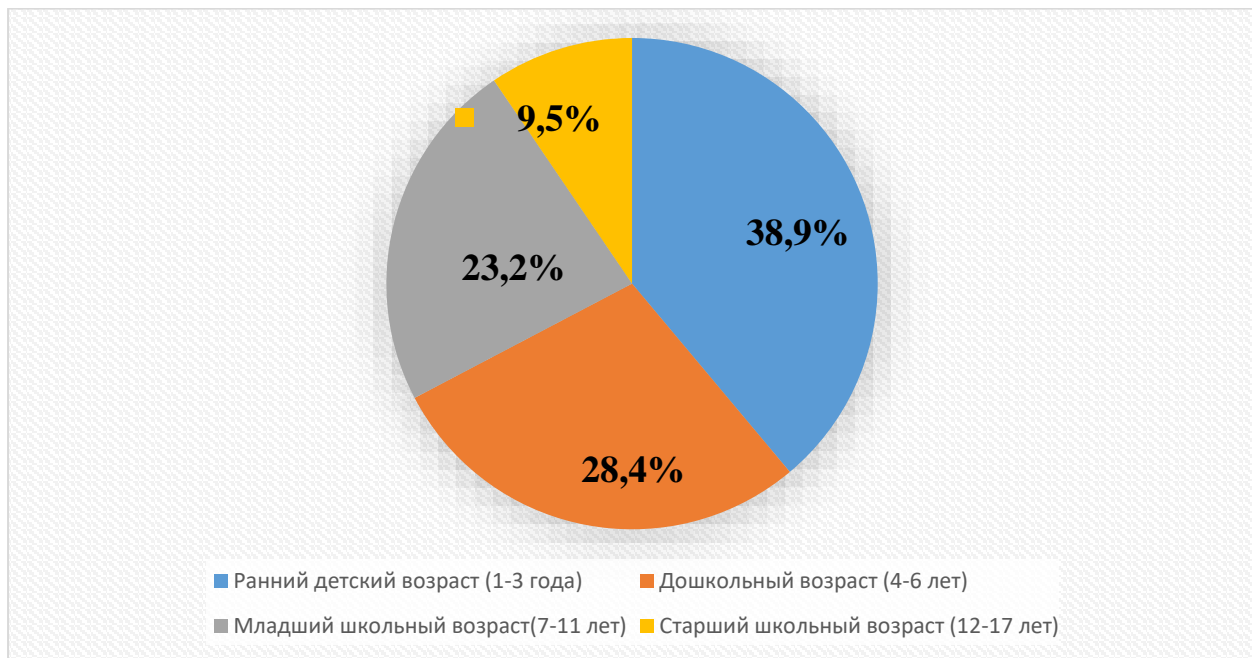


Рисунок 2 - Возраст начала набора массы тела у детей пубертатного возраста с ожирением.

При оценке степени физической активности установлено, что малоподвижный образ жизни вели 65 (68,4 %) детей. Физическая активность средней интенсивности установлена у 22 (23,2%) пациентов. Лишь 8 (8,4%) детей основной группы имели высокую физическую активность в течение дня: долгие пешие прогулки, посещения различных спортивных секций (плавание, борьба, кроссфит и другие).

Наследственная отягощенность отмечалась у большинства подростков с ожирением: один или оба родителя имели ожирение различной степени выраженности у 62 (65,2%) пациентов, сахарный диабет 2 типа – у 16 (16,8%), артериальную гипертензию - у 11 (11,6%). Наличие ожирения, сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензии у близких родственников отмечались у 85 (89,5%), 52 (54,7%) и 58 (61%) детей соответственно.

Большинство матерей детей основной группы имели осложненное течение беременности. При постановке на учет ожирение различной степени выраженности во время беременности было отмечено у 47 (46,3 %) матерей, из них у 11 (11,6%)

был диагностирован гестационный сахарный диабет. Рвота беременных и/или преэклампсия отмечались у 33 (34,7%) женщин, анемия беременных - у 19 (20%), угроза прерывания беременности - у 17 (17,9%). Макросомию при рождении имели 22 ребенка (23,2%).

При оценке особенностей организации питания на первом году жизни установлено, что у 48,4% пациентов основной группы в питании были использованы адаптированные молочные смеси, остальные 51,6% находились на естественном вскармливании. Кратность питания на 1-м году жизни превышала возрастные нормы у 21 (22,1%) ребенка и доходила до 10-15 раз в сутки при естественном вскармливании. Частые кормления со слов родителей были обусловлены беспокойством ребенка, что расценивалось как его потребность в еде. У 7 (7,4%) детей в питании на первом году жизни использовалось цельное коровье молоко.

При объективном обследовании кожно-трофические нарушения были выявлены у большинства пациентов: единичные или множественные полосы растяжения от жемчужно-розового, белого до красно-багрового цвета, гиперпигментация естественных кожных складок - у 61 (64,2%), фолликулит - у 46 (48,4%), гипергидроз ладоней и стоп - у 37 (38,9%), мраморность кожных покровов - у 25 (26,3%). Распределение подкожно-жировой клетчатки было неравномерным у 55 (57,9%) обследованных, с преимущественным отложением в области живота и бедер. Ложная гинекомастия была отмечена у 35 (68,6%) мальчиков. Избыточный рост волос в области гирсутных зон был выявлен у 16 (36,4%) девочек. X-образное искривление нижних конечностей диагностировано у 50 (52,6%) детей.

Показатели физического развития оценивались с помощью вычисления коэффициента стандартного отклонения (SDS). Медианы антропометрических параметров у мальчиков составили: SDS роста: 0,9 [0,2;1,4], ИМТ: 33,2 [30,4;38,8] кг/м², SDS ИМТ: 3,3 [2,7;3,5]. Медианы антропометрических параметров у девочек составили: SDS роста: 0,3 [0,1;1,0], ИМТ: 32,7 [31,2;35,0] кг/м², SDS ИМТ: 3,0

[2,7;3,4]. В соответствии с ранее указанными критериями экзогенно-конституциональное ожирение 2 степени диагностировано у 40 (42,1%) пациентов, 3 степени – у 55 (57,9%).

При оценке полового развития у мальчиков основной группы стадию Таннер 1 имели 6 (11,8%) пациентов, из них у 3-х (5,9%) отмечалась задержка полового развития. Стадии Таннер 2 и 3 установлены у 30 (58,8%) пациентов, Таннер 4 и 5 – 15 (29,4%).

При оценке развития вторичных половых признаков у девочек основной группы установлено, что стадию Таннер 2 имели 2 (4,5%), Таннер 3 – 9 (20,5%), Таннер 4 и 5 – 33 (75%) пациентки. У 3 (6,8%) девочек 12-13 лет на момент обследования не отмечалось наступление менархе, что укладывалось в рамки физиологического течения пубертата. 13 (29,5%) девочек не имели нарушений овариально-менструального цикла. Первичная аменорея была выявлена у 1 (2,3%) пациентки в возрасте 15 лет, органические причины (УЗИ-признаки, свидетельствующие о нарушении формирования репродуктивной системы) ненаступления менархе были исключены. Вторичная аменорея установлена у 8 (18,2%) девочек, первичная или вторичная олигоменорея – у 14 (31,8%). Аномальное маточное кровотечение пубертатного периода было диагностировано у 4-х (9,1%) пациенток, у 1-й (2,3%) из них также была выявлена дисменорея. Таким образом, 63,7% девочек основной группы имели нарушения овариально-менструального цикла.

Стойкое повышение артериального давления при его регулярном измерении в состоянии покоя было выявлено у 32 (33,7%) детей.

Всем пациентам основной группы определялся тип нарушения пищевого поведения (Рисунок 3). У мальчиков наиболее часто регистрировались ограничительный тип (31,5%) и различные варианты сочетания двух и трех типов нарушения пищевого поведения (33,2%). Среди девочек были более распространены ограничительный (25%) и эмоциогенный (22,7%) типы.

Экстернальный тип нарушения пищевого поведения был выявлен у 3,9% мальчиков и 13,8% девочек. Примечательно, что у 27,5% мальчиков и 25% девочек не был определен ни один из типов нарушения пищевого поведения.

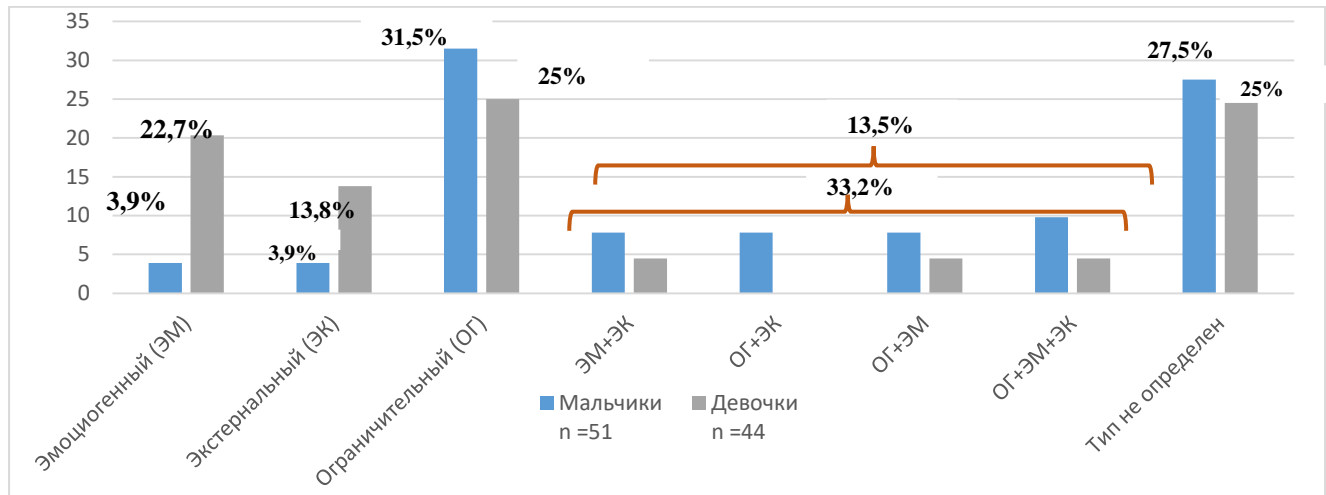


Рисунок 3 - Частота встречаемости различных типов нарушения пищевого поведения у детей пубертатного возраста с ожирением.

Для определения различий в характере качественных и количественных характеристик рациона питания, субъективной интерпретации ощущения насыщения пациенты, не имеющие нарушений пищевого поведения, оценивались отдельно. Установлено, что стереотип питания не зависел от наличия или отсутствия нарушений пищевого поведения и характеризовался высокой частотой приемов пищи, большим объемом съедаемых порций, частыми поздними и ночными приемами пищи. При анализе качественных характеристик рациона питания обращало на себя внимание избыточное употребление мясных полуфабрикатов, фруктов, сладких газированных напитков, кондитерских изделий, дефицит овощей в рационе питания.

В подавляющем большинстве случаев дети основной группы испытывали трудности с корректной интерпретацией ощущения сытости (Рисунок 4). У 40,5% мальчиков и 27,3% девочек, имеющих нарушение пищевого поведения и 35,7% мальчиков, 36,4% девочек без определенного типа нарушения пищевого поведения

чувство сытости было ассоциировано с полным приемом предложенной им пищи (вариант ответа «съел все на тарелке»). Кроме того, 35,2% мальчиков, 36,4% девочек с выявленными нарушениями пищевого поведения и 35,7% мальчиков, 45,5% девочек, не имеющих расстройств пищевого поведения, интерпретировали чувство сытости как ощущение предельной наполненности желудка (вариант ответа «чувствует, что объелся»). Высокую обеспокоенность вызывает выявленная у небольшой части детей ассоциативная связь между чувством насыщения и болью в животе (вариант ответа «когда болит живот»).

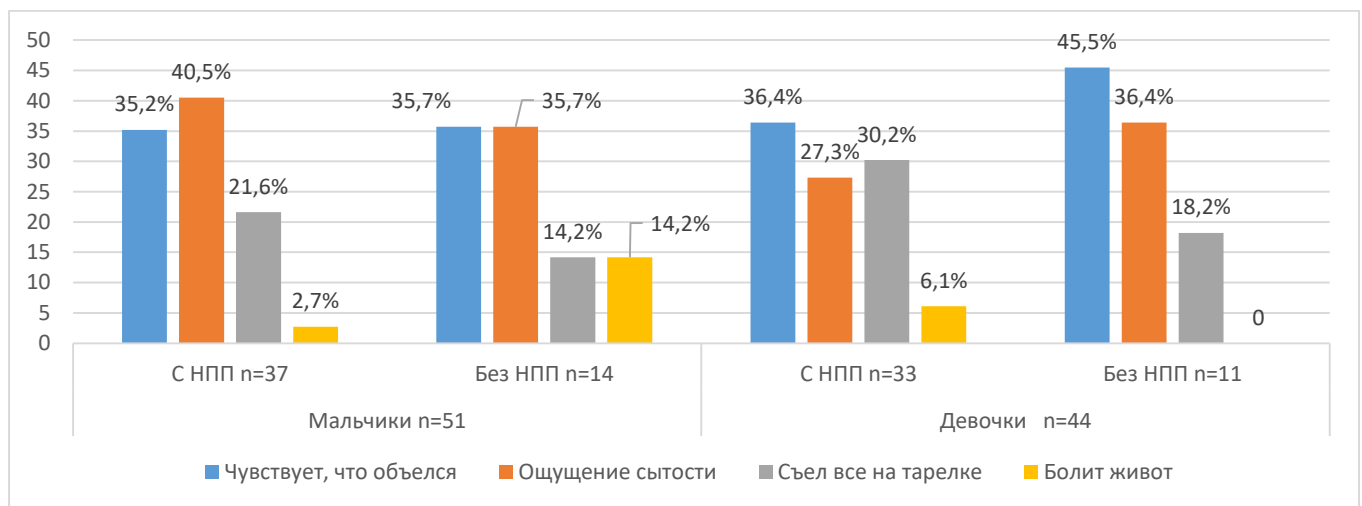
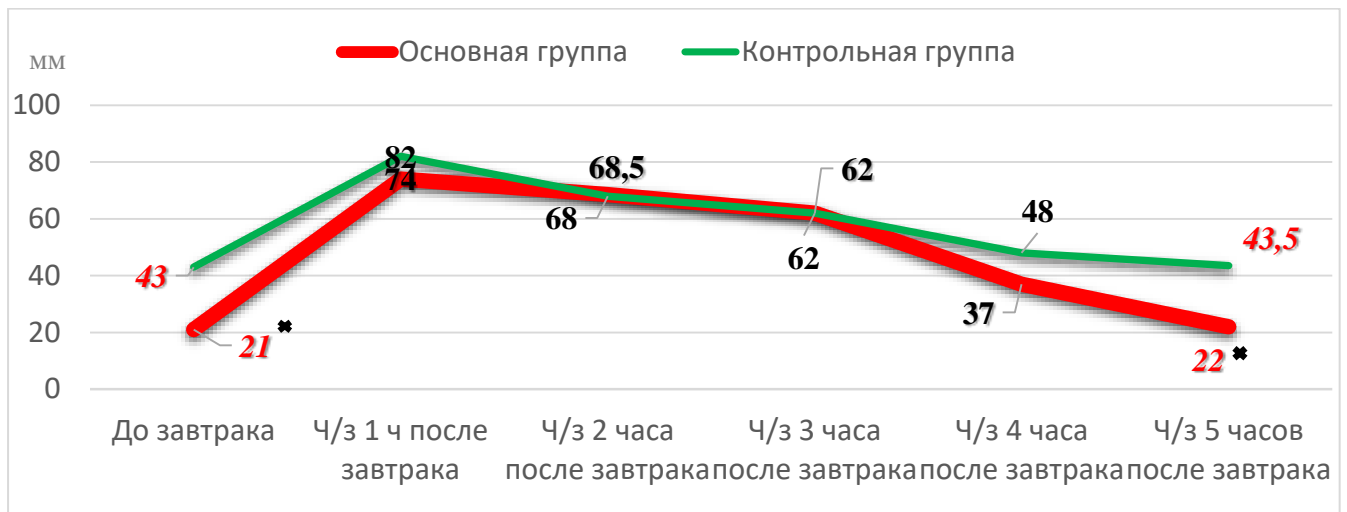


Рисунок 4 - Интерпретация ощущения насыщения детьми подросткового возраста с ожирением

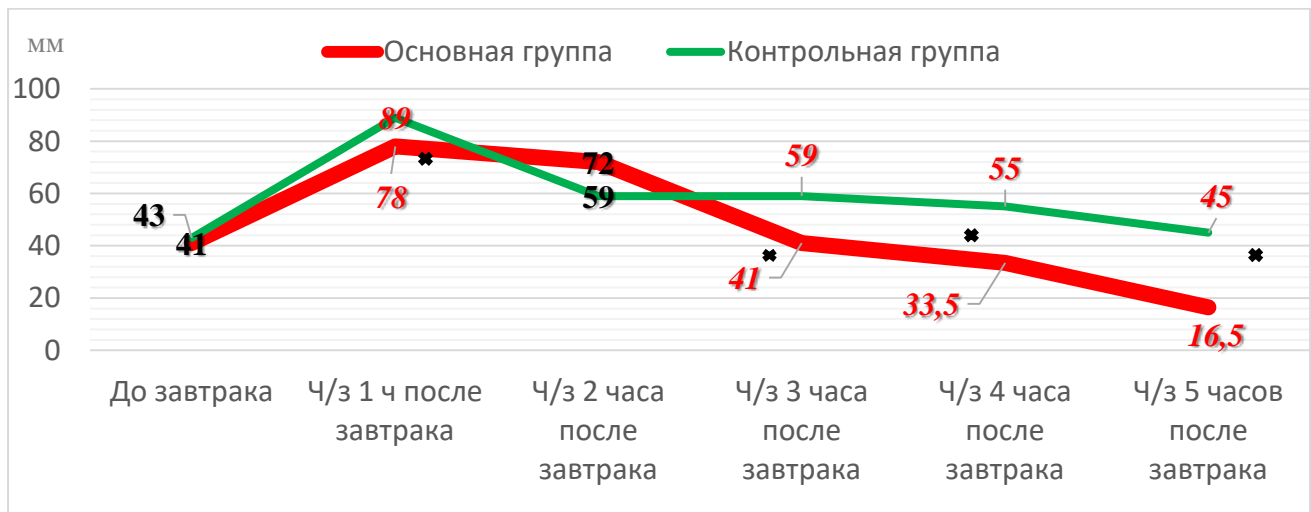
Всем детям основной и контрольной групп была проведена оценка ощущений аппетита. Все данные представлены в виде медиан значений (мм), полученных по каждой из линий визуальной аналоговой шкалы, адаптированной для подростков.

Мальчики основной группы ощущали чувство голода натошак и через 5 часов после завтрака более остро по сравнению с детьми основной группы. У девочек с экзогенно-конституциональным ожирением подавление аппетита через 1, 3, 4, 5 часов после завтрака было менее выраженным, чем у девочек контрольной группы. (Рисунок 5,6).



Примечание: *- достоверность различий между мальчиками основной и контрольной групп по критерию Манна-Уитни при $p < 0,05$.

Рисунок 5 - Сравнительный анализ степени выраженности ощущения голода у мальчиков основной и контрольной групп по данным визуальной аналоговой шкалы.

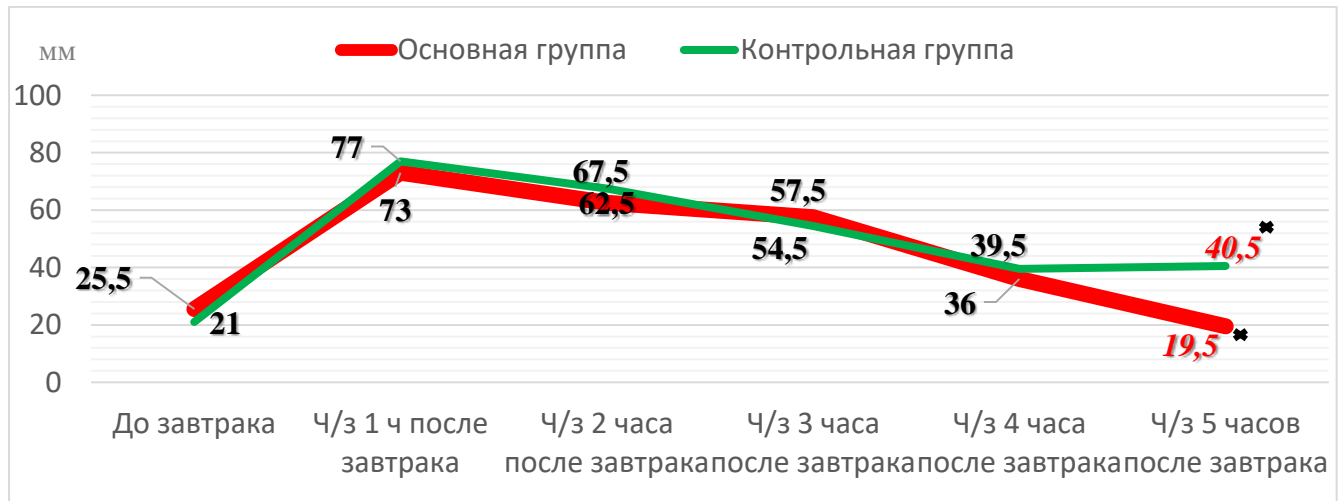


Примечание: *- достоверность различий между девочками основной и контрольной групп по критерию Манна-Уитни при $p < 0,05$.

Рисунок 6 - Сравнительный анализ степени выраженности ощущения голода у девочек основной и контрольной групп по данным визуальной аналоговой шкалы.

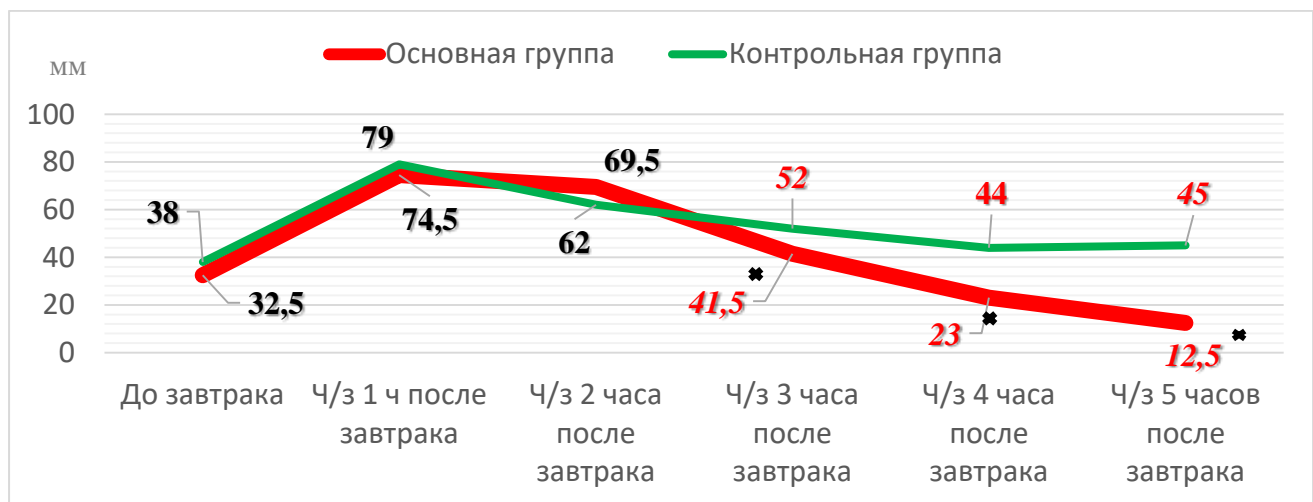
Достоверные различия между чувством насыщения у детей основной и контрольной групп были выявлены через 5 часов после завтрака. Мальчики основной группы на 5-м часу после завтрака практически не чувствовали себя

сытыми. Выраженность ощущения насыщения у девочек основной группы постепенно ослабевала с 3-го часа, достигая своей низшей точки к окончанию периода регистрации ощущений. (Рисунок 7, 8).



Примечание: *- достоверность различий между мальчиками основной и контрольной групп по критерию Манна-Уитни при $p < 0,05$.

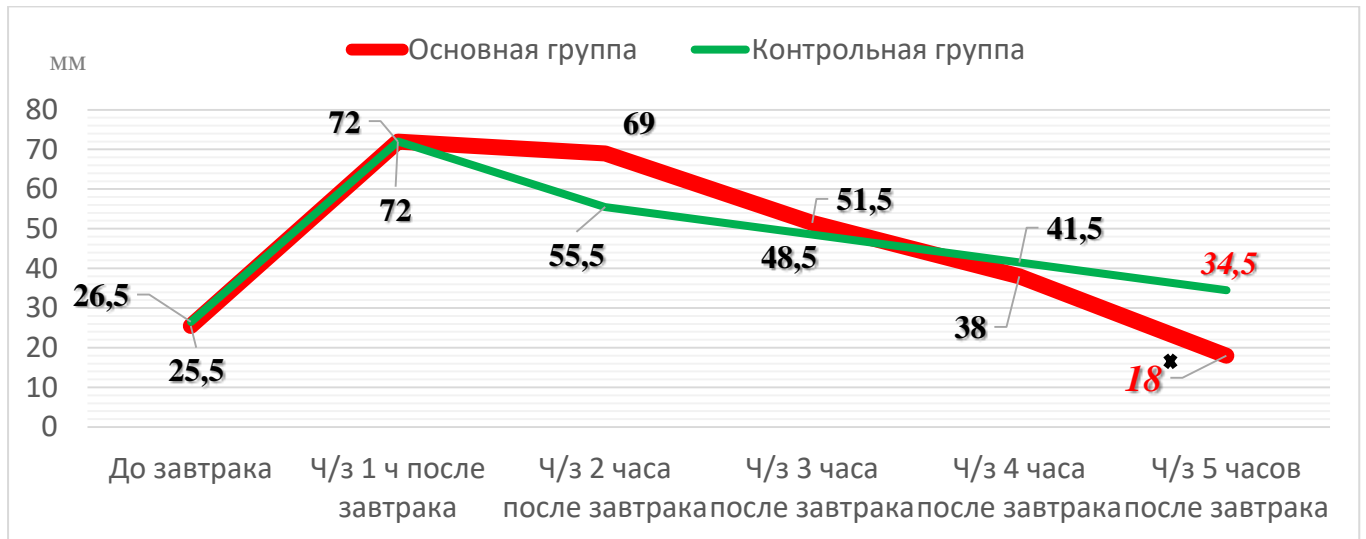
Рисунок 7 - Сравнительный анализ степени выраженности ощущения насыщения у мальчиков основной и контрольной групп по данным визуальной аналоговой шкалы.



Примечание: *- достоверность различий между девочками основной и контрольной групп по критерию Манна-Уитни при $p < 0,05$.

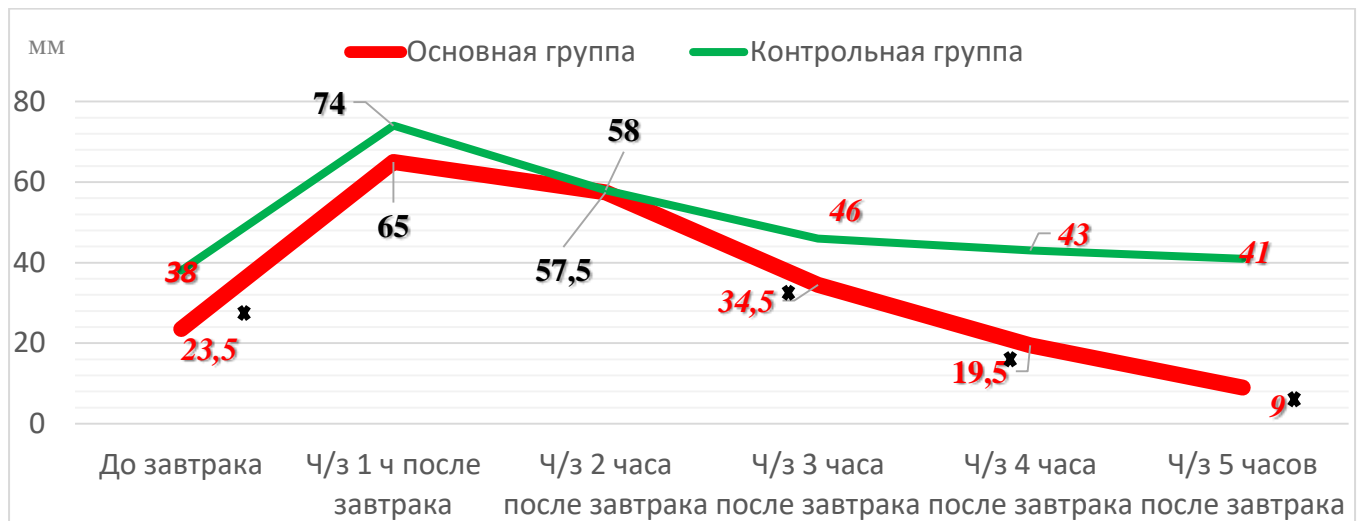
Рисунок 8 - Сравнительный анализ степени выраженности ощущения насыщения у девочек основной и контрольной групп по данным визуальной аналоговой шкалы.

Изменения ощущения наполненности желудка соответствовали трендам ощущения голода (Рисунок 9,10). К окончанию периода оценки ощущений аппетита как мальчики, так и девочки основной группы ощущали себя практически «полностью пустыми». Достоверные различия между ощущением наполненности желудка у девочек основной и контрольной групп были выявлены уже на 3-м часу анкетирования.



*Примечание: *- достоверность различий между мальчиками основной и контрольной групп по критерию Манна-Уитни при $p < 0,05$.*

Рисунок 9 - Сравнительный анализ степени выраженности ощущения наполненности желудка у мальчиков основной и контрольной групп по данным визуальной аналоговой шкалы

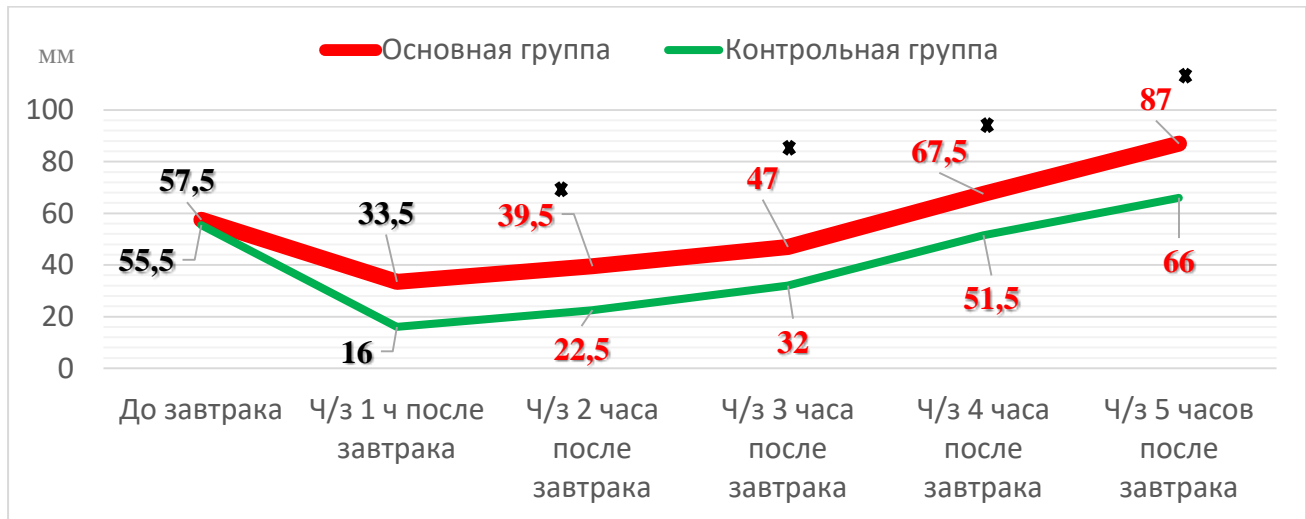


Примечание: *- достоверность различий между девочками основной и контрольной групп по критерию Манна-Уитни при $p < 0,05$.

Рисунок 10 - Сравнительный анализ степени выраженности ощущения наполненности желудка у девочек основной и контрольной групп по данным визуальной аналоговой шкалы.

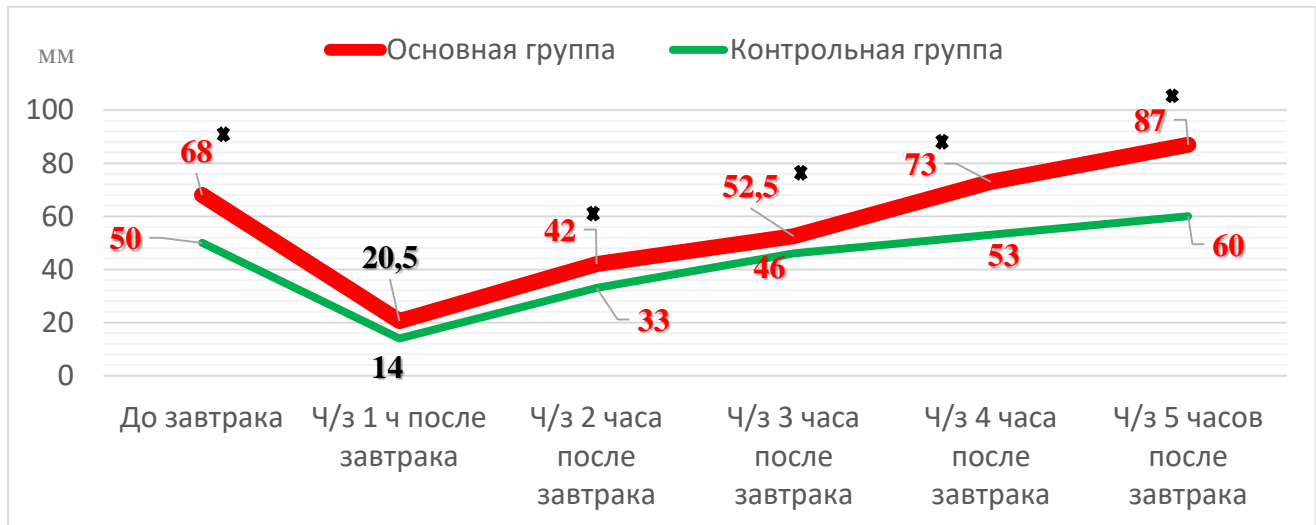
Примечательно, что все дети с экзогенно-конституциональным ожирением на каждом этапе регистрации ощущений аппетита предполагали к приему гораздо больший объем пищи нежели дети контрольной группы (Рисунок 11, 12).

На основании проведенного анализа можно выявить ряд особенностей восприятия ощущений аппетита детьми, имеющими экзогенно-конституциональное ожирение: обостренное чувство голода, недостаточная выраженность насыщения, ощущения наполненности желудка, заведомая настроенность на потребление больших порций пищи.



Примечание: *- достоверность различий между мальчиками основной и контрольной групп по критерию Манна-Уитни при $p < 0,05$.

Рисунок 11 - Сравнительный анализ различий в объеме оценочного количества предполагаемого потребления пищи у мальчиков основной и контрольной групп по данным визуальной аналоговой шкалы



Примечание: *- достоверность различий между девочками основной и контрольной групп по критерию Манна-Уитни при $p < 0,05$.

Рисунок 12 - Сравнительный анализ различий в объеме оценочного количества предполагаемого потребления пищи у девочек основной и контрольной групп по данным визуальной аналоговой шкалы

У всех детей были исследованы показатели углеводного и жирового обменов, полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Показатели жирового и углеводного обмена у детей с экзогенно-конституциональным ожирением

Показатель, единицы измерения	Основная группа, n = 95		Контрольная группа, n =41		P ₁	P ₂
	Мальчики, n =51	Девочки, n =44	Мальчики, n =17	Девочки, n =24		
Холестерин, ммоль/л	4,6 [3,7;5,6]*	4,6[4,0;5,4] **	4,2 [4,1;4,3]	4,3[3,9;4,8]	0,012	0,002
Триглицериды, ммоль/л	1,6 [1,2;2,1]*	1,7[1,3;2,0] **	0,9 [0,8;1,2]	1,2[1,0;1,3]	0,043	0,014
ЛПНП, ммоль/л	2,5 [2,2;3,6]*	2,9[2,3;3,4] **	2,4 [2,1;2,8]	2,6[2,1;3,1]	0,048	0,003
ЛПВП, ммоль/л	1,0 [0,8;1,1]	1,0[0,9;1,2]	1,2 [1,1;1,2]	1,1[1,1;1,2]	0,634	0,218
ИРИ баз., мкМЕ/мл	21,6 [14,4;31,8]*	25,6 [15,0;31,0] **	10,0 [8,5;11,5]	11,4 [9,9;12,2]	0,044	0,009
ИРИ стим., мкМЕ/мл	66,8 [30,0;97,6]*	75,0 [45,0;97,0] **	25,2 [19,6;27,7]	27,8 [25,4;32,5]	0,003	0,044
Индекс НОМА - IR	4,9 [3,2;7,2]*	5,5 [3,7;7,2] **	2,1 [1,9;2,4]	2,5[2,1;2,7]	0,001	0,000 4
С-пептид баз., мМЕ/мл	3,6 [2,5;4,5]*	3,4 [2,4;4,6] **	2,3 [1,2;2,7]	2,3[1,3;2,7]	0,047	0,003
С- пептид стим., мМЕ/мл	11,6 [8,7;13,6]*	9,7 [7,6;12,5] **	8,2 [7,2;9,1]	8,2 [6,7;8,9]	0,042	0,048
НbA1C, %	5,5 [5,2;5,7] *	5,6 [5,3;5,9] **	5,1 [4,7;5,4]	4,7[4,3;5,2]	0,013	0,047

Показатель, единицы измерения	Основная группа, n = 95		Контрольная группа, n = 41		P ₁	P ₂
	Мальчики, n = 51	Девочки, n = 44	Мальчики, n = 17	Девочки, n = 24		
Глюкоза крови баз., ммоль/л	5,2 [4,8;5,8] *	5,3 [4,9;5,6] **	4,9 [4,3;5,3]	4,9[4,6;5,2]	0,042	0,003
Глюкоза крови стим., ммоль/л	6,8 [6,0;7,5] *	6,9 [5,8;7,7] **	6,3 [5,8;6,6]	6,4[6,2;6,7]	0,036	0,004

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 пациентов основной группы по показаны достоверные различия в значении большинства исследуемых параметров по сравнению с группой контроля. Ввиду отсутствия различий между мальчиками и девочками дальнейшая интерпретация полученных результатов проводилась по основной и контрольным группам в целом.

У детей основной группы уровень общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП был достоверно выше значений, полученных у пациентов контрольной группы. Дислипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия были выявлены у 51 (53,7%) обследованных. Среди нарушений углеводного обмена у детей основной группы установлены более высокие значения базального и стимулированного уровня глюкозы крови, иммунореактивного инсулина, индекса НОМА-IR, С-пептида, гликированного гемоглобина по сравнению с группой контроля. При проведении перорального глюкозо-толерантного теста нарушение толерантности к глюкозе диагностировано у 14 (14,7%) пациентов, сахарный диабет 2 типа – у 4-х (4,2%).

Таблица 2 - Оценка функционального состояния печени у детей подросткового возраста с ожирением

Показатель, единицы измерения	Основная группа, n = 95		Контрольная группа, n = 41		P ₁	P ₂
	Мальчики, n = 51	Девочки, n = 44	Мальчики, n = 17	Девочки, n = 24		
АсТ, ЕД/л	29,6 [24,2;36,1]	25,0 [18,2;26,0]	24,3 [19,7;27,0]	22,5 [19,7;26,4]	0,453	0,888
АлТ, Ед/л	28,4 [21,5;37,6]	24,5 [19,7;28,1]	28,7 [24,1;34,2]	24,3 [22,3;27,8]	0,726	0,794
Билирубин общий, мкмоль/л	13,6 [12,0;15,4]	15,3 [12,4;16,8]	15,4 [13,1;17,4]	14,3 [12,7;16,7]	0,522	0,741

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.

В соответствии с представленными в таблице 2 результатами, значимых различий в функциональном состоянии печени детей основной группы по сравнению с контрольной не было установлено. У 12-ти (12,6%) пациентов основной группы уровень трансаминаз печени в 1,5 раза превышал референсные значения, при проведении УЗИ органов брюшной полости у всех были выявлены ее диффузные изменения.

В связи с отсутствием значимых различий между мальчиками и девочками основной группы интерпретация результатов исследования компонентного состава тела проводилась по всей основной группе в целом. По данным биоимпедансометрии обращало на себя внимание увеличение объема жировой массы у всех пациентов основной группы, снижение доли активной клеточной массы у 41 (43,1%) ребенка при нормальных значениях показателя активной клеточной массы у 85 (89,4%) детей. Отмечалось повышение показателя скелетно-

мышечной массы (кг) у 18 (18,9%) пациентов при параллельном снижении ее доли, что указывает на развитие гипертрофии скелетно-мышечной мускулатуры за счет наличия в ней жировой ткани. Низкие значения скелетно-мышечной массы (кг) в сочетании с низкими значениями доли скелетно-мышечной массы (%) были зарегистрированы у 5 (5,2%) пациентов. Подобные изменения при исследовании компонентного состава тела могут косвенно свидетельствовать о развитии саркопенического синдрома. Показатели удельного основного обмена были снижены у 74,2% пациентов. Объем общей жидкости, внеклеточной и внутриклеточной жидкости был увеличен у 81,4% обследованных, что обусловлено повышенной гидрофильностью тканей на фоне ожирения.

Таким образом, 5,9% мальчиков подросткового возраста с экзогенно-конституциональным ожирением имеют задержку полового развития. У большинства девочек (63,7%) диагностируются различные нарушения овариально-менструального цикла, преимущественно по типу олиго-аменореи. Среди метаболических нарушений для детей подросткового возраста с ожирением характерны гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, гиперхолестеринемия, дислипидемия, гипертриглицеридемия. У 18,9% детей диагностированы различные нарушения углеводного обмена: в 14,7% случаев - нарушение толерантности к глюкозе, в 4,2% - сахарный диабет 2 типа. Обращает на себя внимание развитие саркопенического синдрома у 5,2% детей.

3.2. Особенности нейроэндокринно-иммунного статуса у детей подросткового возраста с ожирением

В соответствии с поставленными задачами исследования изучены особенности нейроэндокринно-иммунного статуса детей подросткового возраста с ожирением (таблица 3, таблица 4).

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

Показатель, единицы измерения	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	0,000 1
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
Пролактин, мМЕ/л	162,0 [134,4; 228,3]	267,0 [227,0; 346,4]	139,6 [122,8; 178,0]	231 [184,0; 267,0]	0,512	0,211
Эстрадиол, пг/мл	25,4 [17,0; 35,0]*	56,6 [38,5; 103,5]**	15,3 [10,3; 20,0]	98,5 [38,7; 125,6]	0,005	0,048
ТТГ, мкМЕ/л	2,0 [1,5;3,0]	2,0 [1,7;2,7]	2,4 [1,4; 3,1]	2,4 [1,4; 2,7]	0,177	0,087
Т4 св, пмоль/л	14,7 [13,6; 16,2]	15,6 [13,9; 16,3]	15,4 [14,3; 16,7]	14,7 [13,6; 16,7]	0,841	0,568
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	0,000 1

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 основной группы установлено достоверное повышение ЛГ ($p=0,0001$), тестостерона общего ($p=0,001$) при низком уровне эстрадиола ($p=0,048$) по сравнению с детьми контрольной группы. Подобный характер изменений в гормональном статусе в сочетании с установленными клинико-метаболическими нарушениями у девочек данной группы повышает риск формирования синдрома поликистозных яичников в дальнейшем. Отмечено достоверное снижение уровня кисспептина ($p=0,045$) и повышение уровня лептина ($p=0,0001$). Полученные низкие значения кисспептина на фоне гиперлептинемии у девочек можно объяснить развитием лептинорезистентности. Низкий уровень кисспептина у девочек с ожирением предрасполагает к раннему половому созреванию, нарушению течения пубертата. В отличие от девочек, у мальчиков основной группы установлено статистически достоверное повышение уровня кисспептина ($p=0,042$) и лептина ($p=0,013$) по сравнению с детьми контрольной группы. Обращает на себя внимание снижение уровня тестостерона общего ($p=0,001$) и повышение уровня эстрадиола ($p=0,005$), объясняемое общеизвестными механизмами усиления конверсии тестостерона в эстрадиол на фоне ожирения.

При исследовании ряда интерлейкинов у девочек и мальчиков основной группы выявлено статистически значимое повышение как провоспалительного (ИЛ-1), так и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов. Также обращает на себя внимание снижение уровня β -эндорфина - нейропептида, оказывающего антистрессорное действие (Таблица 4).

Таблица 4 - Уровень ряда нейромедиаторов у детей подросткового возраста с экзогенно-конституциональным ожирением 2-3 степени

Показатель, единицы измерения	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.

На основании полученных результатов исследования установлено, что у подростков с экзогенно-конституциональным ожирением 2-3 степени имеются нарушения в нейроэндокринно-иммунном статусе. Для девочек характерным является повышение уровня ЛГ, тестостерона общего, снижение уровня эстрадиола и кисспептина, что обуславливает выявленные нарушения течения пубертата, а также повышает риск формирования СПКЯ в дальнейшем. У мальчиков отмечается достоверное повышение уровня кисспептина, эстрадиола, снижение уровня тестостерона общего, что приводит к задержке и пролонгации пубертата, снижению репродуктивного потенциала, а также повышает риск развития репродуктивных нарушений. Гиперлептинемия характерна для детей обоих полов, и обусловлена способностью жировой ткани к его синтезу. Однако поддержание высокого уровня лептина в течение длительного времени способствует развитию

лептинорезистентности, предрасполагающей к формированию повышенного аппетита. Высокий уровень противо- и провоспалительных цитокинов на фоне ожирения свидетельствует о формировании хронического низкоуровневого воспаления, усугубляющего имеющиеся метаболические изменения. Низкий уровень β -эндорфина у детей с ожирением свидетельствует об истощении опиоидной системы, являющейся компонентом системы внутреннего положительного подкрепления, что приводит к снижению удовлетворенности от пищи и провоцирует увеличение объема и кратности ее приемов.

3.3. Характер взаимосвязей показателей метаболического, нейроэндокринно-иммунного статуса и ощущений аппетита у детей пубертатного возраста с ожирением

Для оценки характера взаимосвязей метаболических, нейроэндокринных и иммунных показателей был проведен корреляционный анализ. В корреляционную матрицу были включены показатели углеводного (базальный и стимулированный уровень глюкозы крови, иммунореактивного инсулина, С-пептида, индекс НОМА - IR), липидного (холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды) обменов, репродуктивных гормонов (ФСГ, ЛГ, тестостерон общий, эстрадиол), нейромедиаторов (лептин, β -эндорфин, фактор роста нервов), интерлейкинов (ИЛ-1 и ИЛ-10).

У мальчиков были выявлены положительные корреляционные связи между индексом НОМА - IR и уровнем триглицеридов ($r=0,3$), и отрицательные – между индексом НОМА - IR, стимулированным инсулином и ЛПВП ($r= - 0,3$ для обоих значений). У девочек индекс НОМА - IR также положительно коррелировал с уровнем триглицеридов ($r=0,3$), при этом были установлены прямые взаимосвязи базального уровня глюкозы крови и ЛПНП ($r=0,4$), холестерина ($r=0,3$), стимулированного уровня глюкозы крови и ЛПНП ($r=0,3$). Полученные результаты

подчеркивают тесную взаимосвязь нарушений в углеводном и липидном обменах, возникающих на фоне ожирения (Таблица 5).

Таблица 5 - Анализ взаимосвязей показателей липидного и углеводного обменов у детей подросткового возраста с ожирением

Мальчики, n= 51			Девочки, n=44			
	ТГ, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л		ТГ, ммоль/л	Глюкоза баз., ммоль/л	Глюкоза стим., ммоль/л
Индекс НОМА - IR	r =0,3 (p=0,026)	r = - 0,3 (p=0,026)	Индекс НОМА - IR	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).

Установлены различия в характере взаимосвязей показателей репродуктивных гормонов и параметров метаболического статуса (Таблица 6). У мальчиков киспептин находился в прямой взаимосвязи с уровнем стимулированного иммунореактивного инсулина ($r=0,4$, $p=0,006$). Это доказывает негативное влияние гиперинсулинемии на становление их репродуктивной функции и объясняет возникающую задержку полового развития. Уровень эстрадиола у мальчиков положительно коррелировал с уровнем триглицеридов ($r=0,3$, $p=0,026$), и отрицательно - с уровнем ЛПВП ($r= - 0,3$, $p=0,026$), что указывает на взаимосвязь нарушений в состоянии репродуктивной системы, метаболического статуса на фоне ожирения. У девочек, в отличие от мальчиков, уровень киспептина находился в обратной взаимосвязи с базальным уровнем иммунореактивного инсулина ($r= - 0,3$, $p=0,034$), С-пептидом ($r= - 0,4$, $p=0,008$), индексом НОМА - IR

($r = -0,3$, $p=0,034$), ЛПНП ($r = -0,3$, $p=0,034$). В свою очередь уровень ЛГ находился в прямой взаимосвязи с базальным уровнем иммунореактивного инсулина ($r=0,4$, $p=0,008$), стимулированным уровнем С-пептида ($r=0,5$, $p=0,002$), индексом НОМА - IR ($r=0,4$, $p=0,008$). Таким образом, у девочек установлено прямое влияние инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и дислипидемии на развитие нарушений в нейроэндокринной регуляции менструального цикла.

Таблица 6 - Анализ взаимосвязей показателей метаболического статуса и репродуктивных гормонов у детей подросткового возраста с ожирением

Мальчики, n= 51			Девочки, n=44		
	Кисспептин, пг/мл	Эстрадиол, пг/мл		Кисспептин, пг/мл	ЛГ, мЕ/л
ИРИ стим, мМЕ/мл	$r =0,4$ ($p=0,006$)		Индекс НОМА - IR	$r = -0,3$ ($p=0,034$)	$r =0,4$ ($p=0,008$)
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).

Результаты анализа взаимосвязей нейромедиаторов и параметров нейроэндокринно-иммунного статуса у детей основной группы представлены в таблице 7. Уровень лептина у детей обоих полов находился в прямой взаимосвязи с базальным и стимулированным иммунореактивным инсулином, базальным уровнем С-пептида, индексом НОМА - IR. У мальчиков была выявлена обратная связь лептина и ЛПВП. Полученные данные подтверждают тесную связь гиперлептинемии, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности. Отмечена прямая связь лептина с ИЛ-1 и ИЛ-10, что подчеркивает вклад гиперлептинемии в развитие метавоспаления на фоне ожирения. У девочек установлены прямые корреляционные связи между уровнем 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-пептида ($r = 0,4$, $p = 0,008$ для обоих значений), у мальчиков - уровнем ИЛ-1 и ЛПНП ($r = 0,4$, $p = 0,008$). Уровень фактора роста нервов у девочек находился в прямой взаимосвязи с уровнем кисспептина ($r = 0,3$, $p = 0,034$), в то время как у мальчиков он не был взаимосвязан ни с одним гормональным параметром. Полученный результат может быть обусловлен высокой значимостью фактора роста нервов в функционировании репродуктивной системы у девочек. В тоже время мальчики имели отрицательную корреляционную связь между фактором роста нервов и уровнем холестерина ($r = - 0,3$, $p = 0,026$), и положительную - с уровнем ИЛ- 10 ($r = 0,4$, $p = 0,006$). Установлена обратная связь 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 нарушений метаболического статуса на синтез эндорфинов.

Таблица 7 - Анализ взаимосвязей нейромедиаторов и параметров нейроэндокринно-иммунного статуса у детей подросткового возраста с ожирением

Мальчики, n= 51					Девочки, n=44					
	Лептин, нг/мл	ИЛ-1, пг/мл	β -эндо рфин, нг/мл	Фактор роста нервов, пг/мл		Лептин, Нг/мл	ИЛ-1, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	β -эндо рфин, нг/мл	Фактор роста нервов, пг/мл
Глюкоза стим., ммоль/л	-	-	$r = -0,4$ ($p = 0,006$)	-	Глюкоза баз., ммоль/л	-	$r = 0,4$ ($p = 0,008$)	$r = 0,4$ ($p = 0,008$)	-	-
ИРИ баз., мМЕ/мл	$r = 0,4$ ($p = 0,006$)	-	-	-	ИРИ баз., мМЕ/мл	$r = 0,4$ ($p = 0,008$)	-	-	-	-
ИРИ стим., мМЕ/мл	$r = 0,3$ ($p = 0,026$)	-	-	-	Индекс НОМА-IR	$r = 0,3$ ($p = 0,034$)	$r = 0,3$ ($p = 0,034$)	-	-	-
Индекс НОМА-IR	$r = 0,4$ ($p = 0,006$)	-	-	-	С-пептид баз., мМЕ/мл	$r = 0,5$ ($p = 0,001$)	$r = 0,4$ ($p = 0,008$)	$r = 0,4$ ($p = 0,008$)	-	-
ЛПВП, ммоль/л	$r = 0,5$ ($p = 0,001$)	-	-	-	ЛПНП, ммоль/л	$r = 0,3$ ($p = 0,034$)	-	-	$r = -0,3$ ($p = 0,034$)	-
ЛПНП, ммоль/л	-	$r = 0,4$ ($p = 0,006$)	-	-	ХЛ, ммоль/л	$r = 0,3$ ($p = 0,034$)	-	-	-	-

Мальчики, n= 51					Девочки, n=44					
	Лептин, нг/мл	ИЛ-1, пг/мл	β -эндо рфин, нг/мл	Фактор роста нервов, пг/мл		Лептин, Нг/мл	ИЛ-1, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	β -эндо рфин, нг/мл	Фактор роста нервов, пг/мл
ХЛ, ммоль/л	-	-	-	$r = - 0,3$ ($p=$ 0,026)	ИЛ-1, пг/мл	$r =0,4$ ($p=0,008$)	-	-	-	-
ИЛ-10, пг/мл	$r =0,3$ ($p=0,026$)	-	-	$r =0,4$ ($p=$ 0,006)	ИЛ-10, пг/мл	$r =0,3$ ($p=0,034$)	-	-	-	-
-	-	-	-	-	Кисспепт ин, пг/мл	-	-	-	-	$r =0,3$ ($p=0,034$)

Примечание: p - статистическая достоверность коэффициента корреляции (r)

У всех пациентов основной группы выявлены множественные отрицательные связи между чувствами голода, сытости, наполненности желудка и лептином, базальным уровнем инсулина, индексом НОМА - IR (Таблица 8, 9). У девочек вышеперечисленные ощущения аппетита также отрицательно коррелировали с уровнем базального и стимулированного инсулина, базального С-пептида, гликированного гемоглобина. Лептин у мальчиков находился в прямой взаимосвязи с параметром оценочного количества предполагаемого потребления пищи (через 4 часа после завтрака, $r = 0,3$, $p=0,026$). Полученные данные подчеркивают важную роль гиперлептинемии, инсулинорезистентности в развитии нарушений стереотипа пищевого поведения. Установлено большое количество взаимосвязей между ощущениями аппетита и параметрами нейроэндокринно-иммунного статуса. Так, уровень эстрадиола у мальчиков основной группы 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 с основной группы 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.

Таблица 8 - Анализ взаимосвязей нейромедиаторов, параметров нейроэндокринно-иммунного статуса и ощущений аппетита у мальчиков (n= 51) подросткового возраста с ожирением

	ИРИ баз, мМем/л	ИРИ стим мМем/ л	Индекс НОМА	Эстрад ио, пмоль/ л	Фактор роста нервов, пг/мл	Лептин, нг/мл
ВАШ: Насколько Вы голодны? (мм) (1 ч)	r = -0,3 (p=0,026)		r = -0,3 (p=0,026)			r = -0,4 (p=0,006)
ВАШ: Насколько Вы ощущаете себя сытым? (мм) (1 ч)	r = -0,3 (p=0,026)		r = -0,3 (p=0,026)		r = -0,3 (p=0,026)	r = -0,3 (p=0,026)
ВАШ: Насколько выраженным является ощущение наполнения желудка? (мм) (1 ч)	r = -0,3 (p=0,026)		r = -0,3 (p=0,026)			r = -0,3 (p=0,026)
ВАШ: Насколько выраженным является ощущение наполнения желудка? (мм) (2 ч)	r = -0,4 (p=0,006)		r = -0,3 (p=0,026)			r = -0,4 (p=0,006)
ВАШ: Насколько Вы голодны? (мм) (3 ч)	r = -0,4 (p=0,006)		r = -0,4 (p=0,006)			r = -0,4 (p=0,006)
ВАШ: Насколько Вы ощущаете себя сытым? (мм) (3 ч)	r = -0,4 (p=0,006)		r = -0,4 (p=0,006)			r = -0,4 (p=0,006)
ВАШ: Насколько выраженным является ощущение наполнения желудка? (мм) (3 ч)	r = -0,4 (p=0,006)		r = -0,3 (p=0,026)			r = -0,4 (p=0,006)

	ИРИ баз, мМем/л	ИРИ стим мМем/ л	Индекс НОМА	Эстрад ио, пмоль/ л	Фактор роста нервов, пг/мл	Лептин, нг/мл
ВАШ: Насколько Вы голодны? (мм) (4 ч)	r = -0,5 (p=0,006)	r = -0,4 (p=0,026)	r = -0,4 (p=0,026)	r = -0,3 (p=0,026)		r = -0,4 (p=0,006)
ВАШ: Насколько Вы ощущаете себя сытым? (мм) (4 ч)	r = -0,4 (p=0,006)		r = -0,3 (p=0,026)	r = -0,3 (p=0,026)		r = -0,3 (p=0,026)
ВАШ: Насколько выраженным является ощущение наполнения желудка? (мм) (4 ч)	r = -0,3 (p=0,026)					r = -0,3 (p=0,026)
ВАШ: Сколько еще Вы можете съесть? (мм) (4 ч)				r = 0,4 (p=0,006)		r = 0,3 (p=0,026)
ВАШ: Насколько Вы голодны? (мм) (5 ч)	r = -0,4 (p=0,006)		r = -0,3 (p=0,026)			r = -0,4 (p=0,006)
ВАШ: Насколько Вы ощущаете себя сытым? (мм) (5 ч)	r = -0,4 (p=0,006)		r = -0,4 (p=0,006)			r = -0,4 (p=0,006)
ВАШ: Насколько выраженным является ощущение наполнения желудка? (мм) (5 ч)	r = -0,4 (p=0,006)		r = -0,4 (p=0,006)			r = -0,3 (p=0,026)

Примечание: p - статистическая достоверность коэффициента корреляции (r)

Таблица 9 - Анализ взаимосвязей нейромедиаторов, параметров нейроэндокринно-иммунного статуса и ощущений аппетита у девочек (n= 44) подросткового возраста с ожирением

	Глюкоза баз., ммоль/л	ИРИ баз, мМем/л	Индекс НОМА	С-пептид базальный, мМЕ/мл	НbA1c	β -эндорфин, нг/мл	Фактор роста нервов, пг/мл	ИЛ-1, пг/мл	Лептин, нг/мл
ВАШ: Насколько Вы ощущаете себя сытым? (мм) (1 ч)	r = -0,5 (p = 0,001)	r = -0,5 (p = 0,001)	r = -0,5 (p = 0,001)	r = -0,5 (p = 0,001)	r = -0,3 (p = 0,034)			r = -0,3 (p = 0,034)	r = -0,5 (p = 0,001)
ВАШ: Насколько выраженным является ощущение наполнения желудка? (мм) (1 ч)	r = -0,4 (p = 0,008)		r = -0,3 (p = 0,034)		r = -0,3 (p = 0,034)				
ВАШ: Насколько Вы голодны? (мм) (3 ч)	r = -0,3 (p = 0,034)		r = -0,3 (p = 0,034)						r = -0,3 (p = 0,034)
ВАШ: Насколько Вы ощущаете себя сытым? (мм) (3 ч)	r = -0,4 (p = 0,008)		r = -0,3 (p = 0,034)		r = -0,3 (p = 0,034)				r = -0,3 (p = 0,034)
ВАШ: Насколько выраженным является ощущение наполнения желудка? (мм) (3 ч)	r = -0,4 (p = 0,008)		r = -0,3 (p = 0,034)		r = -0,3 (p = 0,034)				
ВАШ: Насколько Вы голодны? (мм) (4 ч)	r = -0,3 (p = 0,034)	r = -0,3 (p = 0,034)	r = -0,3 (p = 0,034)				r = -0,3 (p = 0,034)		r = -0,4 (p = 0,008)

	Глюкоза баз., ммоль/л	ИРИ баз, мМем/ л	Индекс НОМА	С- пептид базаль ный, мМЕ/м л	НbA1c	β - эндорф ин, нг/мл	Фактор роста нервов, пг/мл	ИЛ-1, пг/мл	Лептин , нг/мл
ВАШ: Насколько Вы ощущаете себя сытым? (мм) (4 ч)	$r = -0,3$ ($p = 0,034$)								$r = -0,3$ ($p = 0,006$)
ВАШ: Насколько выраженным является ощущение наполнения желудка? (мм) (4 ч)	$r = -0,3$ ($p = 0,034$)					$r = 0,3$ ($p = 0,034$)	$r = -0,3$ ($p = 0,034$)		
ВАШ: Насколько Вы голодны? (мм) (5 ч)	$r = -0,3$ ($p = 0,034$)								$r = -0,3$ ($p = 0,034$)
ВАШ: Насколько Вы ощущаете себя сытым? (мм) (5 ч)							$r = -0,4$ ($p = 0,008$)		$r = -0,3$ ($p = 0,034$)
ВАШ: Насколько выраженным является ощущение наполнения желудка? (мм) (5 ч)							$r = -0,4$ ($p = 0,008$)		$r = -0,3$ ($p = 0,034$)

Примечание: p - статистическая достоверность коэффициента корреляции (r)

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

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ

Высокая распространенность экзогенно-конституционального ожирения у детей подросткового возраста, тяжесть метаболических и нейроэндокринно-иммунных нарушений, раннее развитие ассоциированных с ожирением заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа), сложность достижения и удержания нормальной массы тела обуславливают необходимость поиска методов оптимизации его терапии. В связи с этим, одной из задач исследования явилась разработка и обоснование необходимости комплексного подхода к терапии ожирения у детей подросткового возраста.

Для реализации поставленной задачи проведена оценка эффективности применения различных методов терапии ожирения у детей подросткового возраста. В соответствии с дизайном исследования все дети основной группы методом случайной выборки были распределены на 3 подгруппы:

1. Дети подгруппы 1а в качестве основного метода терапии проходили обучение в «Школе снижения массы тела».
2. Пациентам подгруппы 1б в дополнение к обучению в «Школе снижения массы тела» были проведены 10 сеансов ТкМТ в сочетании с ТЭС. На фоне физиотерапии выраженных побочных эффектов терапии не было установлено ни одного пациента. У 5 (18,5%) детей отмечалось незначительное головокружение и головная боль после первых трех сеансов с последующим их нивелированием.
3. Дети подгруппы 1в помимо обучения в «Школе снижения массы тела» получали медикаментозную терапию препаратом лираглутид 3,0 мг. Побочные эффекты различной степени выраженности были отмечены у всех детей данной подгруппы. Жалобы на тошноту в течение первых 3-х суток после начала введения препарата или

повышения его дозы отмечали 28 (82,3%) пациентов. Умеренная тошнота, боль в животе в течение 3-5 суток после начала терапии и повышения дозы лираглутида беспокоили 8,8% детей данной подгруппы. У 1 (3%) ребенка отмечалось учащение кратности стула до 3-4 раз в сутки при повышении дозы препарата. В связи с отсутствием тяжелых побочных эффектов у большинства пациентов (76,4%) титрация дозы проводилась 1 раз в неделю. При наличии умеренно выраженных нежелательных побочных реакций титрация дозы проводилась 1 раз в 2 недели (20,6%). 88,2% пациентов достигли итоговой дозы препарата 3,0 мг/сут, 8,8% - 2,4 мг/сут, 3,0% - 1,8 мг/сут. Необходимо отметить 1 ребенка, у которого на фоне повышения дозы препарата 1 раз в 2 недели развивалась выраженная тошнота, 1-2 кратная рвота, интенсивные боли в животе, сохраняющиеся в течение 2-3 суток. При согласии родителей ребенка было принято решение о переходе на режим титрации 1 раз в 3 недели, на фоне чего тяжелые побочные эффекты были полностью нивелированы. При повышении дозы препарата 1 раз в 3 недели пациент испытывал лишь незначительную тошноту, как и большинство пациентов данной группы.

У мальчиков подгруппы 1a отмечалось достоверное снижение показателя SDS ИМТ на 1-м и 3-м месяце терапии с последующим его увеличением выше исходного уровня к 6-му месяцу лечения. Аналогичная тенденция была уставлена у девочек подгруппы 1a, однако различия между показателями были статистически недостоверными. На фоне обучения в «Школе снижения массы тела» медиана динамики SDS ИМТ не достигла клинически значимого снижения ни в один из месяцев наблюдения (Таблица 10).

Таблица 10 - Динамика антропометрических показателей подгруппы 1а через 1, 3 и 6 месяцев

Показатель, единицы измерения	Длительность терапии							
	Исходно		1 месяц		3 месяц		6 месяц	
	Мальчики, n =17	Девочки, n =17	Мальчики, n =17	Девочки, n =17	Мальчики, n =17	Девочки, n =17	Мальчики, n =17	Девочки, n =17
ИМТ, кг/м ²	30,8 [28,9; 37,9]	32,2 [31,2; 36,4]	30,2* [28,5; 37,8]	32,0 [30,5; 37,3]	30,0* [28,0; 38,0]	31,6 [30,2; 38,1]	32,0* [27,7; 39,6]	32,4 [30,6; 37,5]
SDS ИМТ	3,0 [2,6; 3,5]	2,8 [2,6; 3,3]	2,9* [2,6; 3,4]	2,8** [2,4; 3,2]	2,9* [2,5; 3,5]	2,7** [2,5; 3,5]	3,03* [2,7; 3,6]	3,0** [2,8; 3,7]
Динамика а SDS ИМТ			0,0* [-0,08; 0,1]	-0,04* [-0,11; 0,0]	0,04* [-0,07; 0,2]	-0,09* [-0,17; 0,1]	0,1* [-0,01; 0,4]	0,11* [-0,3; 0,3]

Примечание: *, ** - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов внутри подгруппы по критерию Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма при $p < 0,05$.

В отличие от подгруппы 1а, на фоне ТкМТ в сочетании с ТЭС к 6-му месяцу терапии у детей регистрировалось достоверное снижение SDS ИМТ, ИМТ. Положительный эффект от проводимой терапии был более выражен у мальчиков: медианы всех параметров имели тенденцию к постепенному снижению в течение всех 6-ти месяцев лечения. У девочек достигнутая на 1-м месяце терапии медиана SDS ИМТ не менялась на протяжении всего периода наблюдения. Тем не менее, клинически значимое изменение медианы динамики SDS ИМТ как у девочек, так и у мальчиков, было достигнуто к 3-му месяцу терапии (Таблица 11).

Таблица 11 - Динамика антропометрических показателей подгруппы 1б через 1, 3 и 6 месяцев

Показатель, единицы измерения	Длительность терапии							
	Исходно		1 месяц		3 месяц		6 месяц	
	Мальчики, n =15	Девочки, n =12	Мальчики, n =15	Девочки, n =12	Мальчики, n =15	Девочки, n =12	Мальчики, n =15	Девочки, n =12
ИМТ, кг/м ²	34,2 [32,6; 38,9]	32,5 [31,6; 34,1]	33,2* [32,0; 37,6]	32,1** [30,6; 33,2]	32,0* [30,4; 35,5]	31,4** [30,4; 32,6]	31,1* [28,0; 34,6]	31,0** [29,5; 32,1]
SDS ИМТ	3,4 [3,1; 3,5]	3,0 [2,7; 3,4]	3,25* [3,1; 3,4]	2,8** [2,5; 3,0]	3,1* [2,9; 3,2]	2,8** [2,4; 3,0]	2,82* [2,7; 3,2]	2,8** [2,3; 2,9]
Динамика а SDS ИМТ			-0,06* [-0,1; -0,05]	-0,08* [-0,2; -0,05]	-0,24* [-0,36; -0,2]	-0,21* [-0,3; -0,2]	-0,38* [-0,7; -0,3]	-0,3* [-0,4; -0,2]

Примечание: *, ** - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов внутри подгруппы по критерию Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма при $p < 0,05$.

У всех пациентов подгруппы 1в вне зависимости от пола было выявлено достоверное, более выраженное, чем у детей подгруппы 1б, снижение ИМТ, SDS ИМТ. Клинически значимое снижение медианы SDS ИМТ было получено уже на 1-м месяце терапии. 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 2-х пациентов отмечался прогрессивный набор массы тела с возвращением ранее потерянных килограммов к 3-му месяцу лечения, у 1 пациента - к 6-му (Таблица 12).

Таблица 12 - Динамика антропометрических показателей подгруппы 1в через 1, 3 и 6 месяцев

Показатель, единицы измерения	Длительность терапии							
	Исходно		1 месяц		3 месяц		6 месяц	
	Мальчики, n =19	Девочки, n =15	Мальчики, n =19	Девочки, n =15	Мальчики, n =19	Девочки, n =15	Мальчики, n =19	Девочки, n =15
ИМТ, кг/м ²	33,8 [31,0; 37,5]	33,3 [32,7; 35,5]	31,0* [29,0; 35,7]	31,2** [30,4; 32,8]	30,0* [27,1; 32,3]	29,7** [28,8; 31,5]	28,9* [25,6; 30,5]	28,3** [27,2; 30,6]
SDS ИМТ	3,2 [2,9; 3,5]	3,1 [2,9; 3,3]	3,0* [2,5; 3,3]	2,9** [2,6; 3,1]	2,8* [2,2; 3,0]	2,7** [2,4; 2,8]	2,4* [2,0; 2,8]	2,4** [2,0; 2,6]
Динамика а SDS ИМТ			-0,22* [-0,24; -0,2]	-0,28** [-0,3; -0,2]	-0,44* [-0,6; -0,3]	-0,5** [-0,5; -0,4]	-0,7* [-1,0; -0,6]	-0,8** [-0,9; -0,7]

Примечание: *, ** - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов внутри подгруппы по критерию Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма при $p < 0,05$.

Наряду со снижением массы тела к 3-му месяцу терапии у мальчиков подгруппы 1а регистрировалось достоверное умеренное снижение уровня триглицеридов, базального иммунореактивного инсулина, индекса НОМА (Таблица 13). Однако к 6-му месяцу наблюдения параметры углеводного обмена превысили, а липидного-вернулись к исходным значениям. Уровни С-пептида, гликированного гемоглобина повышались в течение всего периода наблюдения. У девочек подгруппы 1а статистически значимых изменений метаболического статуса выявлено не было.

Таблица 13 - Динамика метаболических параметров подгруппы 1а через 1, 3 и 6 месяцев

Показатель, единицы измерения	Длительность терапии					
	Исходно		3 месяца		6 месяцев	
	Мальчики, n =17	Девочки, n =17	Мальчики, n =17	Девочки, n =10	Мальчики, n =17	Девочки, n =10
Холестерин, ммоль/л	4,1 [3,5;5,3]	4,6 [4,0;4,7]	4,4* [3,7;5,1]	4,6 [3,9;5,0]	4,2 [3,9;5,3]	4,3 [4,1;4,9]
Триглицериды, ммоль/л	1,7 [1,1;2,3]	1,5 [1,3;1,7]	1,5* [1,1;2,2]	1,6 [1,2;1,9]	1,6* [1,2;2,6]	1,5 [1,3;1,8]
ЛПНП, ммоль/л	2,5 [1,8; 3,6]	2,9 [2,3; 3,2]	2,3 [1,9;3,6]	2,7 [2,4; 3,1]	2,6 [2,2;3,7]	2,7 [2,5; 3,1]
ЛПВП, ммоль/л	1,04 [0,9; 1,1]	1,01 [0,9; 1,2]	0,9 [0,8;1,1]	0,9 [0,9;1,1]	0,8 [0,8;1,1]	0,9 [0,8; 1,0]
ИРИ баз., мкМЕ/мл	14,6 [11,3;23,5]	20,7 [12,3;29,9]	13,5* [12,3;24,3]	19,9 [10,3;26,6]	17,9* [11,7;27,5]	25,4 [12,7;28,9]
ИРИ стим., мкМЕ/мл	64,8 [26,8;107,8]	68,7 [43,2;84,5]	57,3 [21,3;100,2]	63,5 [44,2;92,0]	74,8 [27,3;99,5]	60,2 [39,6;92,6]
Индекс НОМА - IR	3,9 [3,0; 5,8]	4,9 [2,8; 6,8]	3,5* [2,6; 6,0]	4,7 [2,4; 6,1]	4,2* [2,7; 7,0]	5,8 [2,7; 7,3]
С-пептид баз., мМЕ/мл	3,2 [2,1; 5,4]	4,3 [2,5; 4,7]	3,7* [2,1; 4,7]	3,8 [2,6; 4,3]	4,8* [2,8; 6,4]	4,4 [3,1; 5,6]
С- пептид стим, мМЕ/мл	12,3 [8,7;15,2]	9,6 [7,6;12,4]	12,5 [7,4;13,5]	10,3 [7,6;13,9]	14,2 [10,1;16,2]	11,5 [7,6; 14,2]
НbA1C, %	5,4 [5,2; 5,8]	5,6 [5,4; 5,9]	5,5* [5,4; 5,6]	5,4 [5,3; 5,6]	5,7* [5,5; 5,8]	5,5 [5,2; 5,9]
Глюкоза крови баз., ммоль/л	5,2 [4,8; 5,8]	5,1 [4,8; 5,6]	5,4 [4,8; 5,4]	5,2 [5,1; 5,4]	5,4 [5,1; 5,6]	5,3 [5,1; 5,6]
Глюкоза крови стим., ммоль/л	6,8 [6,5; 7,6]	6,3 [5,8; 7,6]	6,8 [6,7; 7,2]	6,4 [6,1; 7,6]	6,8 [6,6; 7,3]	6,7 [6,4; 7,6]

Примечание: *, ** - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов внутри подгруппы по критерию

Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма при $p < 0,05$.

Исходно в подгруппе 1а сахарный диабет 2 типа имели 2 (5,9%) ребенка, дополнительно получающих терапию метформином, нарушение толерантности к глюкозе – 5 (14,7%) детей. На фоне снижения массы тела к 3-му месяцу терапии целевые показатели гликемии были достигнуты у обоих детей с СД 2 типа, 2-х детей с нарушением толерантности к глюкозе. У 2 пациентов с НТГ нормализация показателей гликемии отмечалась к 6-му месяцу терапии. За время наблюдения НТГ было диагностировано у 2-х (5,9%) детей на 3-м и 6-м месяце. Нивелирование гиперинсулинемии, инсулинорезистентности не наблюдалось ни у одного пациента. Из 19 (55,9%) пациентов лишь у 4-х (11,8%) детей отмечалась нормализация показателей липидограммы к 3-му месяцу терапии, у 1-го (2,9%) ребенка – к 6-му.

Вне зависимости от пола, у детей подгруппы 1б была установлена статистически значимая тенденция к снижению уровня общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, базального и стимулированного иммунореактивного инсулина, С-пептида, индекса НОМА - IR, гликированного гемоглобина (Таблица 14). Достоверное снижение стимулированного уровня глюкозы крови было выявлено только у девочек. Из 6 (22%) детей, имеющих нарушение толерантности к глюкозе, у 5 (18,5%) показатели гликемии нормализовались к 3-му месяцу наблюдения, у 1 (3,7%) ребенка – к 6 месяцу. Пациент, имеющий сахарный диабет 2 типа (3,7%) достиг целевых показателей гликемии к окончанию терапии. Нивелирование дислипидемии, гиперхолестеринемии было установлено у 2-х (7,4%) детей (на 3-м и 6-м месяце терапии), инсулинорезистентности, гиперинсулинемии – у 3-х (11,1%).

Таблица 14 - Динамика метаболических параметров подгруппы 1б через 1, 3 и 6 месяцев

Показатель, единицы измерения	Длительность терапии					
	Исходно		3 месяца		6 месяцев	
	Мальчики, n =15	Девочки, n =12	Мальчики, n =15	Девочки, n =12	Мальчики, n =15	Девочки, n =12
Холестерин, ммоль/л	5,1 [4,6;5,7]	5,0 [4,3;5,6]	4,8* [4,3;5,3]	4,9** [4,4;5,5]	4,5* [4,2;5,0]	4,6** [4,1;5,5]
Триглицериды, ммоль/л	1,7 [1,5;2,4]	1,8 [1,7;1,9]	1,7* [1,4;2,0]	1,7** [1,5;1,8]	1,5* [1,2;1,8]	1,6** [1,5;1,7]
ЛПНП, ммоль/л	3,0 [2,3; 3,3]	2,7 [2,4; 3,4]	2,6* [2,3;3,0]	2,6** [2,4; 3,3]	2,4* [2,2;2,7]	2,5** [2,3; 3,0]
ЛПВП, ммоль/л	0,9 [0,8; 1,1]	1,01 [0,8; 1,1]	0,9 [0,8;1,0]	0,9 [0,8;0,9]	0,9 [0,8;1,1]	0,9 [0,8; 0,9]
ИРИ баз., мкМЕ/мл	18,5 [15,5;33,3]	26,5 [24,5;30,6]	16,3* [13,5;23,4]	21,6** [18,2;25,6]	13,8* [10,9;18,9]	19,8** [16,8;23,3]
ИРИ стим., мкМЕ/мл	34,2 [28,0;81,4]	100,9 [74,3;128,6]	28,7* [23,1;52,4]	75,4** [65,0;88,9]	22,4* [18,4;43,0]	66,8** [52,7;79,1]
Индекс НОМА - IR	4,3 [3,2; 7,9]	5,8 [4,7; 7,0]	3,7* [3,2; 5,4]	4,8** [4,2; 5,5]	3,1* [2,5; 4,4]	4,4** [3,8; 5,0]
С-пептид баз., мМЕ/мл	3,6 [2,4; 4,5]	4,3 [3,2; 5,4]	3,1* [2,2; 3,7]	4,2** [3,2; 4,4]	2,7* [2,0; 3,1]	3,6** [2,8; 3,9]
С- пептид стим., мМЕ/мл	11,7* [9,9;13,0]	10,4** [9,7;14,1]	8,7* [8,0;10,4]	10,0** [7,5; 11,8]	6,9* [6,2;8,2]	9,3** [7,1;10,5]
НbA1C, %	5,6* [5,4; 5,7]	5,7** [5,4; 6,0]	5,4* [5,2; 5,5]	5,5** [5,4; 5,7]	5,3* [5,2; 5,4]	5,4** [5,3; 5,6]
Глюкоза крови баз., ммоль/л	5,3 [4,6; 5,6]	5,2 [4,7; 5,6]	5,2 [4,7; 5,5]	5,3 [4,6; 5,4]	5,2 [5,1; 5,3]	5,2 [4,8; 5,2]
Глюкоза крови стим., ммоль/л	7,8 [6,0; 7,2]	7,7 [7,0; 8,3]	6,6 [6,4; 6,9]	7,0** [6,6; 7,3]	6,5 [6,3; 6,6]	7,1** [6,5; 7,5]

Примечание: *, ** - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов внутри подгруппы по критерию

Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма при $p < 0,05$.

На фоне терапии лираглутидом положительная динамика к 6-му месяцу терапии была отмечена в отношении каждого исследованного параметра (Таблица 15).

Таблица 15 - Динамика метаболических параметров подгруппы 1в через 1, 3 и 6 месяцев

Показатель, единицы измерения	Длительность терапии					
	Исходно		3 месяца		6 месяцев	
	Мальчики, n =19	Девочки, n =15	Мальчики, n =19	Девочки, n =15	Мальчики, n =19	Девочки, n =15
Холестерин, ммоль/л	4,6 [3,8;5,4]	4,3 [4,1;5,2]	4,2* [3,6;5,2]	4,3** [4,0;4,9]	4,0* [3,;4,9]	4,2** [3,9;4,8]
Триглицериды, ммоль/л	1,3 [1,2;1,5]	1,5 [1,2;2,5]	1,1* [0,9;1,3]	1,3** [1,1;1,8]	1,1* [0,9;1,3]	1,3** [1,1;1,5]
ЛПНП, ммоль/л	2,5 [2,4; 3,9]	3,2 [2,5; 3,7]	2,2* [2,1;3,2]	3,1** [2,5; 3,4]	2,2* [2,0;2,8]	2,9** [2,4; 3,2]
ЛПВП, ммоль/л	1,1 [0,8; 1,1]	1,1 [0,8; 1,2]	1,0* [0,8;1,3]	1,1 [0,9;1,3]	1,2* [1,1;1,4]	1,2 [1,1; 1,4]
ИРИ баз., мкМЕ/мл	22,6 [19,5; 32,6]	25,5 [14,8; 36,7]	17,3* [12,8; 25,6]	13,4** [9,9; 22,8]	15,3* [10,7; 18,4]	10,4** [8,4; 15,4]
ИРИ стим., мкМЕ/мл	88,1 [54,2; 103,8]	68,7 [40,1; 78,3]	44,3* [30,5; 61,8]	42,0** [23,5; 57,8]	36,6* [18,5; 46,6]	31,5** [18,2; 45,9]
Индекс НОМА - IR	5,9 [4,5; 7,8]	6,1 [3,9; 8,9]	4,0* [2,9; 6,2]	3,1** [2,4; 5,2]	3,3* [2,5; 3,8]	2,3** [2,0; 3,3]
С-пептид баз., мМЕ/мл	4,1 [3,2; 4,4]	2,5 [2,3; 3,4]	3,1* [2,6; 3,8]	2,1** [2,0; 3,0]	2,8* [2,4; 3,0]	1,9** [1,8; 2,4]
С- пептид стим., мМЕ/мл	9,8 [7,9; 12,5]	8,2 [7,1; 10,1]	7,4* [6,4; 8,7]	7,2** [5,8; 8,7]	6,2* [5,8; 7,1]	6,2** [5,4; 7,6]

Показатель, единицы измерения	Длительность терапии					
	Исходно		3 месяца		6 месяцев	
	Мальчики, n =19	Девочки, n =15	Мальчики, n =19	Девочки, n =15	Мальчики, n =19	Девочки, n =15
НbA1C, %	5,5 [5,1; 5,7]	5,3 [5,2; 5,6]	5,2* [5,1; 5,5]	5,2** [5,0; 5,5]	5,1* [5,1; 5,5]	5,2** [5,0; 5,3]
Глюкоза крови баз., ммоль/л	5,3 [5,0; 5,9]	5,4 [5,2; 5,7]	5,2* [4,9; 5,5]	5,1** [4,8; 5,3]	5,1* [4,8; 5,2]	5,0** [4,7; 5,2]
Глюкоза крови стим., ммоль/л	6,2 [5,7; 7,6]	6,7 [6,3; 7,2]	6,2* [5,6; 6,6]	6,2** [5,8; 6,5]	6,2* [5,6; 6,5]	6,1** [5,9; 6,4]

*Примечание: *, ** - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов внутри подгруппы по критерию Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма при $p < 0,05$.*

2 (5,9%) пациента, имеющие нарушение толерантности к глюкозе, нормализовали показатели гликемии уже к 3 -му месяцу терапии, 1 (2,9%) пациент – к 6-му. У ребенка с сахарным диабетом 2-го типа целевые значения уровня глюкозы в крови были достигнуты к 3-му месяцу лечения. Нормализация параметров липидограммы к 6-му месяцу терапии была отмечена у 3 (8,2%) пациентов, индекса НОМА – у 7 (20,6%) детей из данной подгруппы.

В подгруппе 1а достоверное снижение уровня АлТ к 3-му месяцу наблюдения было отмечено у мальчиков, АлТ и АсТ к 3-му и 6-му месяцу у девочек. Однако, у 4-х (11,8%) пациентов данной группы, имеющих стеатогепатит минимальной степени активности, сохранялся повышенный уровень трансаминаз (Таблица 16).

Таблица 16 - Динамика функциональных показателей печени у детей подгруппы 1а через 1, 3 и 6 месяцев

Показатель, единицы измерения	Длительность терапии					
	Исходно		3 месяца		6 месяцев	
	Мальчики, n =17	Девочки, n =17	Мальчики, n =17	Девочки, n =17	Мальчики, n =17	Девочки, n =17
АлТ, Ед/л	27,4 [25,8;33,6]	27,6 [24,3;31,5]	24,0* [20,1;29,1]	25,1** [22,8;25,6]	21,5* [18,5;23,6]	23,9** [22,1;26,3]
АсТ, Ед/л	25,8 [19,6;37,6]	24,3 [21,6;32,4]	21,4* [19,5;36,6]	22,8** [22,1;25,5]	22,3* [19,3;35,2]	23,4** [19,3;24,7]
Билирубин общий, мкмоль/л	13,2 [11,6;16,1]	14,4 [9,8;16,4]	14,8 [12,3;16,3]	14,7 [9,3; 16,4]	14,2 [12,8;17,2]	15,3 [10,7; 16,7]

Примечание: *, ** - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов внутри подгруппы по критерию Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма при $p < 0,05$.

У детей подгруппы 1 б отмечалось достоверное снижение уровня АсТ, АлТ. 2 (7,4%) пациента, имеющих стеатогепатит минимальной степени активности, смогли достичь нормальных значений АсТ и АлТ к 3-му и 6-му месяцу терапии (Таблица 17).

Достоверное снижение уровня АсТ, АлТ было выявлено и у пациентов подгруппы 1 в (Таблица 18). В исследуемой подгруппе 4 ребенка имели стеатогепатит минимальной степени активности. На фоне проводимой терапии нормализация уровня трансаминаз к 3-му месяцу терапии отмечалась у 1 (2,9%) ребенка, к 6-му – у 2-х (5,9%).

Таблица 17 - Динамика функциональных показателей печени у детей подгруппы 1б через 1, 3 и 6 месяцев

Показатель, единицы измерения	Длительность терапии					
	Исходно		3 месяца		6 месяцев	
	Мальчики, n =15	Девочки, n =12	Мальчики, n =15	Девочки, n =12	Мальчики, n =15	Девочки, n =12
АлТ, Ед/л	32,4 [32,7;36,8]	23,4 [20,9;25,8]	27,4* [20,4;28,7]	21,5** [18,6;23,9]	22,1* [18,5;25,3]	21,8** [19,0;22,9]
АсТ, Ед/л	27,0 [22,1;32,1]	22,2 [20,2;26,6]	23,6* [19,7;26,7]	23,2** [19,7;24,8]	22,8* [19,8;34,3]	20,4** [19,3;22,1]
Билирубин общий, мкмоль/л	14,5 [13,2;16,4]	15,6 [13,1;17,9]	14,7 [13,5;16,4]	16,4 [15,4;17,8]	15,1 [13,5;17,0]	17,5 [16,0; 18,2]

Примечание: *, ** - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов внутри подгруппы по критерию Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма при $p < 0,05$.

Таблица 18 - Динамика функциональных показателей печени у детей подгруппы 1в через 1, 3 и 6 месяцев

Показатель, единицы измерения	Длительность терапии					
	Исходно		3 месяца		6 месяцев	
	Мальчики, n =19	Девочки, n =15	Мальчики, n =19	Девочки, n =15	Мальчики, n =19	Девочки, n =15
АлТ, Ед/л	28,5 [23,1;37,0]	19,8 [16,7;25,2]	22,5* [18,6;27,3]	18,3** [16,5;23,5]	19,3* [16,6;21,7]	18,5** [16,7;22,0]
АсТ, Ед/л	34,6 [26,9;40,8]	18,0 [17,1;23,0]	26,4* [19,6;31,7]	17,1** [15,9;20,0]	19,1* [15,6;26,0]	19,3** [15,8;21,1]
Билирубин общий, мкмоль/л	12,5 [11,1;14,3]	15,3 [11,9;16,9]	12,7 [12,3;14,2]	16,1 [13,6;17,9]	13,2 [12,3;14,0]	15,2 [12,7; 17,1]

Примечание: *, ** - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов внутри подгруппы по критерию

Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма при $p < 0,05$.

Динамика SDS ИМТ была ассоциирована с изменениями нейроэндокринно-иммунных параметров (Таблица 19).

Таблица 19 - Динамика нейроэндокринно-иммунных параметров подгруппы 1а через 1, 3 и 6 месяцев

Показатель, единицы измерения	Длительность терапии					
	Исходно		3 месяца		6 месяцев	
	Мальчики, n =17	Девочки, n =17	Мальчики, n =17	Девочки, n =17	Мальчики, n =17	Девочки, n =17
ФСГ мЕ/л	3,1 [2,2;4,5]	6,3 [4,3;7,3]	3,6* [2,9;4,9]	5,6 [4,3;7,4]	3,8* [3,2;5,1]	6,7 [4,6;6,8]
ЛГ мЕ/л	2,1 [1,0;3,6]	7,6 [5,6;11,9]	3,2* [2,4;4,3]	7,9** [5,5;8,7]	3,6* [3,1;4,7]	9,2** [5,8;10,5]
Тестостерон, нмоль/л	6,2 [3,2;9,2]	2,3 [1,3;3,1]	6,4* [4,6;10,1]	1,8 [1,1;2,5]	7,1* [5,8;11,1]	1,9 [1,1;2,8]
Эстрадиол, пг/мл	10,0 [10,0;25,0]	55,1 [37,8;103,0]	20,0* [15,0;30,0]	50,0 ** [35,0;85,0]	25,0* [20,0;40,0]	35,1 ** [28,0;89,0]
Пролактин, мМе/л	161,0 [139,0; 197,0]	267,0 [242,0; 320,0]	156,2 [134,0; 212,0]	238,0 [234,0; 324,0]	163,7 [134,3; 222,7]	264,0 [238,0; 325,0]
Киспептин, пг/мл	106,4 [99,8; 121,9]	74,6 [66,4; 92,4]	105,4* [97,3; 112,7]	77,6 [61,3; 90,3]	107,3* [97,5; 110,4]	77,5 [60,2; 89,7]
Лептин, нг/мл	18,4 [11,7; 29,7]	32,2 [16,1; 44,3]	16,3* [10,4; 26,7]	34,6** [17,2; 47,3]	15,8* [11,6; 35,5]	41,1** [18,8; 51,6]
β -эндорфин, нг/мл	3,91 [2,4; 5,2]	3,7 [2,6; 6,4]	5,2* [4,3; 6,7]	5,4 [4,2; 6,7]	3,8* [3,2; 6,1]	4,3 [3,8; 5,5]
Фактор роста нервов, пг/мл	99,0 [73,2; 111,5]	100,0 [76,2; 112,6]	95,3 [45,6; 110,3]	98,7 [81,3; 110,6]	97,8 [63,3; 115,7]	95,1 [87,7; 99,3]

Показатель, единицы измерения	Длительность терапии					
	Исходно		3 месяца		6 месяцев	
	Мальчики, n =17	Девочки, n =17	Мальчики, n =17	Девочки, n =17	Мальчики, n =17	Девочки, n =17
ИЛ-1, пг/мл	71,4 [11,8; 98,4]	5,6 [4,2; 12,3]	49,5 [9,3; 98,5]	6,2** [3,3; 12,1]	48,3 [9,8; 94,2]	7,1** [3,5; 14,2]
ИЛ-10, пг/мл	18,2 [16,2; 27,9]	16,2 [12,7; 24,6]	19,3* [16,6; 28,7]	17,3 [10,5; 20,7]	21,1* [17,3; 26,4]	18,2 [9,4; 21,4]

Примечание: *, ** - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов внутри подгруппы по критерию Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма при $p < 0,05$.

У мальчиков подгруппы 1а в динамике выявлено достоверное повышение уровня ФСГ, ЛГ и тестостерона общего. Однако, уровень эстрадиола также повышался в течение всего периода наблюдения. Уровень киспептина, лептина имели тенденцию к снижению на 3-м месяце терапии с последующим повышением на 6-м месяце наблюдения. Отмечался подъем уровня β -эндорфина к 3-му месяцу терапии, однако к 6-му месяцу его уровень вернулся к исходным значениям. У девочек подгруппы 1а уровни ЛГ, лептина, ИЛ-1 достоверно нарастали, а эстрадиол – снижался в течение всего периода наблюдения.

На фоне проводимой терапии у мальчиков подгруппы 1б отмечалось прогрессирование вторичных половых признаков, повышение уровня гонадотропинов, тестостерона общего, снижение уровня лептина, эстрадиола (Таблица 20). Отмечалась тенденция к нарастанию уровня киспептина, ИЛ-10 к 6-му месяцу терапии. Обращало на себя внимание повышение уровня β -эндорфина к 3-му месяцу терапии с последующим его снижением к окончанию наблюдения. У девочек было выявлено достоверное снижение ЛГ, тестостерона общего, ИЛ-10, повышение эстрадиола, β -эндорфина.

Примечательно, что уровень лептина умеренно повышался в течение всего периода наблюдения.

Таблица 20 - Динамика нейроэндокринно-иммунных параметров подгруппы 1б через 1, 3 и 6 месяцев

Показатель, единицы измерения	Длительность терапии					
	Исходно		3 месяца		6 месяцев	
	Мальчики, n =15	Девочки, n =12	Мальчики, n =15	Девочки, n =12	Мальчики, n =15	Девочки, n =12
ФСГ мЕ/л	3,2* [2,7;4,6]	5,3 [4,1;6,5]	4,3* [3,5;5,1]	5,5 [4,3;6,3]	4,7* [4,2;5,2]	5,5 [5,2;5,9]
ЛГ мЕ/л	3,5* [2,5;5,0]	8,3** [7,2;9,6]	4,8* [3,8;5,8]	7,6** [6,3;8,4]	5,8* [5,3;6,3]	6,4** [5,4;7,3]
Тестостерон, нмоль/л	12,3* [10,1; 13,7]	1,5** [1,2; 2,6]	14,3* [12,2; 15,5]	1,4** [1,2; 2,0]	15,7* [13,2; 17,0]	1,3** [1,1; 1,6]
Эстрадиол, пг/мл	35,0* [20,0; 56,3]	87,2** [53,4; 114,5]	25,0* [20,0; 36,1]	92,5 ** [70,1; 131,0]	24,5* [10,0; 25,0]	100,3 ** [77,6; 127,5]
Пролактин, мМЕ/л	145,0* [114,4; 228,3]	229,0 [172,5; 319,8]	236,0* [195,0; 245,8]	255,5 [198,8; 276,5]	187,5* [186,7; 202,6]	249,5 [203,5; 385,3]
Киспептин, пг/мл	106,4* [99,8; 121,9]	76,0 [59,9; 85,9]	105,4* [97,3; 112,7]	81,2 [60,3; 85,6]	107,3* [97,5; 110,4]	78,5 [63,2; 87,7]
Лептин, нг/мл	18,4* [11,7; 29,7]	32,2** [16,1; 44,3]	16,3* [10,4; 26,7]	34,6** [17,2; 47,3]	15,8* [11,6; 35,5]	41,1** [18,8; 51,6]
β-эндорфин, нг/мл	3,91* [2,4; 5,2]	4,3** [2,1; 5,3]	5,2* [4,3; 6,7]	5,6** [4,5; 6,4]	3,8* [3,2; 6,1]	6,3** [5,3; 7,5]
Фактор роста нервов, пг/мл	99,0	101,7	95,3	101,2	97,8	87,8

Показатель, единицы измерения	Длительность терапии					
	Исходно		3 месяца		6 месяцев	
	Мальчики, n =15	Девочки, n =12	Мальчики, n =15	Девочки, n =12	Мальчики, n =15	Девочки, n =12
	[73,2; 111,5]	[87,1; 113,5]	[45,6; 110,3]	[88,5; 104,4]	[63,3; 115,7]	[73,3; 98,6]
ИЛ-1, пг/мл	71,4 [11,8; 98,4]	6,4** [4,5; 9,7]	49,5 [9,3; 98,5]	6,1** [4,3; 8,3]	48,3 [9,8; 94,2]	6,4** [4,6; 8,7]
ИЛ-10, пг/мл	18,2* [16,2; 27,9]	15,0** [11,9; 19,8]	19,3* [16,6; 28,7]	13,7** [11,4; 18,5]	21,1* [17,3; 26,4]	13,6 [9,2; 16,4]

*Примечание: *, ** - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов внутри подгруппы по критерию Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма при $p < 0,05$.*

У мальчиков подгруппы 1в, также, как и в подгруппе 1б, наблюдалось прогрессирование пубертата, повышение уровня гонадотропинов, соответствующее стадии полового развития, тестостерона общего, β -эндорфина, снижение уровня эстрадиола, лептина, ИЛ-10, однако положительная динамика была более значимой (Таблица 21). Уровни киспептина, фактора роста нервов, ИЛ-1 достоверно снижались в течение всего периода терапии. Снижение уровня ЛГ, тестостерона общего, ИЛ-10, повышение уровня эстрадиола, β -эндорфина у девочек было более выраженным, чем в подгруппе 1б. Вместе с тем, лептин и ИЛ-1 достоверно снизились к 6-му месяцу терапии.

Таблица 21 - Динамика нейроэндокринно-иммунных параметров подгруппы
1в через 1, 3 и 6 месяцев

Показатель, единицы измерения	Длительность терапии					
	Исходно		3 месяца		6 месяцев	
	Мальчики n =19	Девочки n =15	Мальчики n =19	Девочки n =15	Мальчики n =19	Девочки n =15
ФСГ мЕ/л	3,6 [2,8;4,5]	4,5 [3,7;5,7]	2,8* [2,1;3,6]	4,3 [3,6;4,9]	2,4* [2,1;4,4]	4,1 [3,8;4,5]
ЛГ мЕ/л	4,1 [2,7;5,3]	9,6 [6,0;10,9]	3,2* [2,6;3,5]	5,8** [5,3;7,4]	3,1* [2,7;3,2]	5,1** [4,5;6,5]
Тестостерон, нмоль/л	8,6 [4,9;11,2]	1,2 [0,9;1,3]	12,5* [8,3;15,5]	0,9** [0,8;1,2]	15,6* [13,4;18,0]	0,9 [0,8; 1,1]
Эстрадиол, пг/мл	30,0 [22,5;35,0]	55,1 [40,0;84,4]	20,1* [15,1;25,5]	74,5 ** [50,8;97,5]	10,4* [10,0;15,4]	96,5** [62,7;108,3]
Пролактин,мМЕ/л	198,3 [161,5; 248,5]	284,0 [253,6; 349,2]	199,5 [151,2; 247,5]	276,3 [258,0; 348,0]	187,7 [151,6; 246,6]	276,5 [253,8; 351,1]
Киспептин, пг/мл	106,6 [91,5; 124,8]	88,9 [61,7; 111,6]	92,1* [76,8; 105,5]	69,9 [65,5; 82,3]	85,4* [71,1; 93,5]	70,3 [63,6; 85,6]
Лептин, нг/мл	35,5 [29,2; 40,3]	36,4 [20,9; 41,0]	26,6* [16,1; 31,4]	21,3** [16,9; 34,6]	22,1* [12,5; 27,2]	18,4** [15,0; 30,3]
β-эндорфин, нг/мл	3,2 [2,4; 4,0]	3,4 [2,8; 3,8]	6,8* [5,6; 7,4]	7,4** [5,6; 8,4]	12,5* [9,4; 13,9]	10,1** [9,5; 11,8]
Фактор роста нервов, пг/мл	96,6 [89,7; 116,4]	95,6 [69,5; 103,1]	93,8 [89,4; 103,6]	93,1 [69,8; 98,9]	88,3 [80,8; 98,7]	89,5 [64,1; 101,2]
ИЛ-1, пг/мл	86,9 [69,7; 105,7]	43,2 [16,9; 54,3]	48,2* [40,3; 90,5]	30,6** [15,1; 46,0]	38,7* [32,7; 69,2]	27,1** [12,2; 40,1]
ИЛ-10, пг/мл	23,4 [15,5;35,6]	13,8 [12,8;24,7]	12,2* [11,3;20,4]	10,4** [10,0;20,5]	10,3* [8,6; 14,0]	12,1** [7,8;17,4]

*Примечание: *, ** - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов внутри подгруппы по критерию Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма при $p < 0,05$.*

У девочек подгруппы 1а было выявлено достоверное умеренное повышение процента жировой массы к 6-му месяцу терапии (Таблица 22). Значения фазового угла у мальчиков, удельный основной обмен у детей обоих полов имели тенденцию к постепенному снижению на протяжении всего периода наблюдения.

Таблица 22 - Динамика параметров компонентного состава тела детей подгруппы 1а через 1, 3 и 6 месяцев

Показатель, единицы измерения	Длительность терапии					
	Исходно		3 месяца		6 месяцев	
	Мальчики, n =17	Девочки, n =17	Мальчики, n =17	Девочки, n =17	Мальчики, n =17	Девочки, n =17
Жировая масса %	40,4 [38,9;42,7]	42,7 [40,1;48,1]	39,0 [35,4;43,0]	42,9** [37,7;48,8]	41,5 [35,1;47,0]	46,7** [42,2;51,6]
Скелетно- мышечная масса %	49,1 [47,2;51,3]	45,3 [43,0;50,6]	48,8 [46,2;51,9]	44,5 [42,2;50,9]	47,9 [44,7;52,5]	44,5 [41,8;51,7]
Удельный основной обмен (ккал/кв.м./сут.)	791,4 [746,5; 808,7]	798,6 [749,1; 834,0]	801,6* [754,4; 812,7]	783,6** [724,5; 845,3]	763,5* [702,4; 795,3]	763,8** [711,4; 812,5]
Динамика фазового угла	6,01 [5,73; 6,5]	5,9 [5,6; 6,5]	5,8* [5,6; 6,5]	6,1 [5,5; 6,4]	5,6* [5,3; 5,9]	5,7 [5,3; 6,3]

*Примечание: *, ** - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов внутри подгруппы по критерию Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма при $p < 0,05$.*

При исследовании компонентного состава тела у всех детей подгруппы 1б отмечалось снижение процента жировой массы, повышение процента

скелетно-мышечной массы, ускорение удельного основного обмена (Таблица 23).

Таблица 23 - Динамика параметров компонентного состава тела детей подгруппы 1б через 1, 3 и 6 месяцев

Показатель, единицы измерения	Длительность терапии					
	Исходно		3 месяца		6 месяцев	
	Мальчики, n =15	Девочки, n =12	Мальчики, n =15	Девочки, n =12	Мальчики, n =15	Девочки, n =12
Жировая масса %	41,5 [38,4;44,5]	41,7 [35,6;44,3]	37,4* [33,5;40,3]	37,6** [36,1;42,1]	33,4* [31,5;37,4]	36,9** [34,9;41,3]
Скелетно- мышечная масса %	47,3 [45,4;48,9]	49,5 [44,3;52,5]	48,7* [46,5;50,0]	50,4** [46,0;53,5]	49,3* [47,0;50,6]	51,5** [46,5;53,1]
Удельный основной обмен (ккал/кв.м./сут.)	822,2 [766,1; 841,4]	787,9 [767,2; 853,7]	844,3* [811,5; 869,6]	794,7** [777,3; 836,1]	856,3* [816,6; 881,8]	810,8** [785,1; 861,9]
Динамика фазового угла	6,6 [6,4; 6,9]	6,2 [5,8; 6,4]	6,7 [6,4; 6,8]	6,3 [6,1; 6,4]	6,7 [6,6; 6,9]	6,2 [5,9; 6,5]

Примечание: *, ** - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов внутри подгруппы по критерию Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма при $p < 0,05$.

Также, как и в подгруппе 1б, у детей подгруппы 1в независимо от пола было выявлено значимое уменьшение процента жировой массы, повышение процента скелетно-мышечной массы, ускорение удельного основного обмена (Таблица 24). Однако изменения параметров компонентного состава тела были более выражены в подгруппе 1в. В отличие от других подгрупп отмечалось достоверное повышение показателей фазового угла.

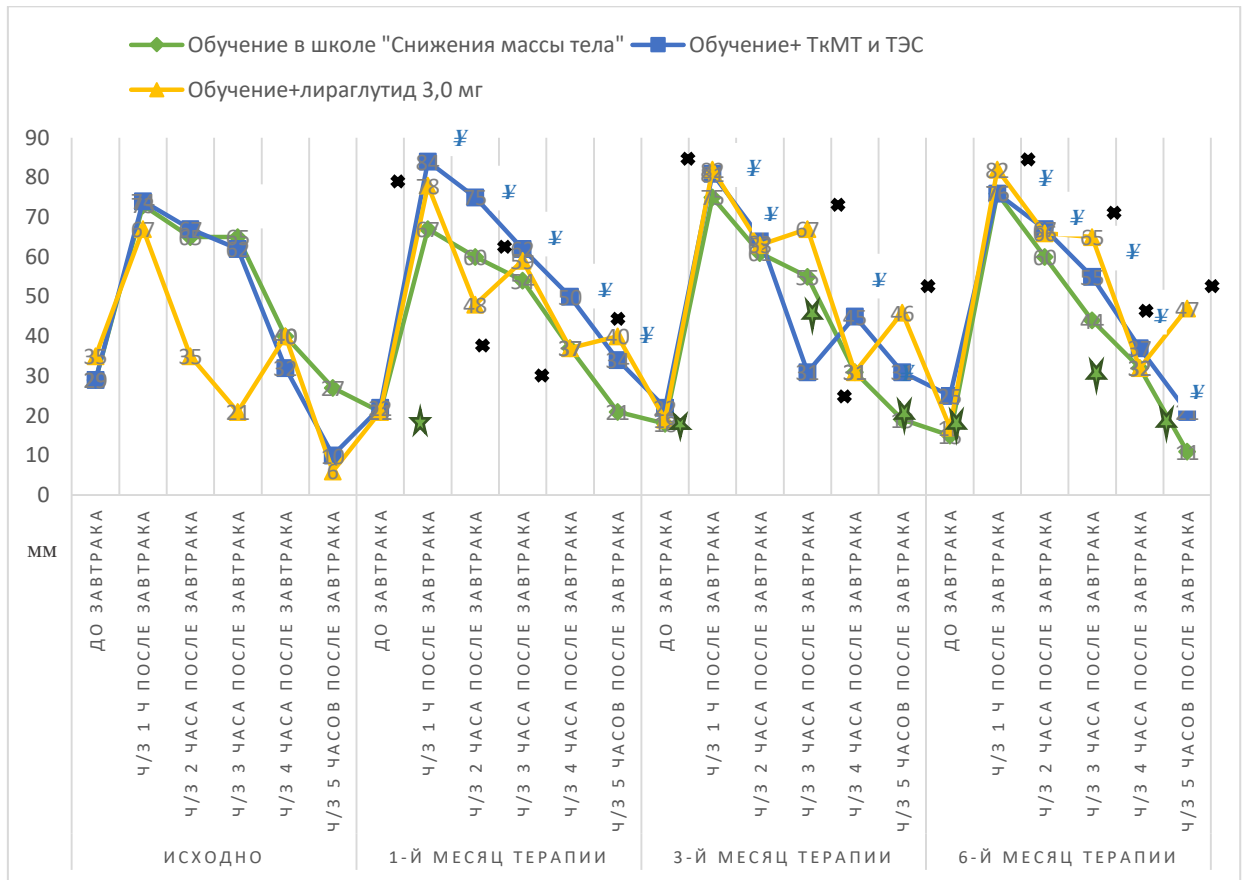
Таблица 24 - Динамика параметров компонентного состава тела детей подгруппы 1в через 1,3 и 6 месяцев

Показатель, единицы измерения	Длительность терапии					
	Исходно		3 месяца		6 месяцев	
	Мальчики, n =19	Девочки, n =15	Мальчики, n =19	Девочки, n =15	Мальчики, n =19	Девочки, n =15
Жировая масса %	41,7 [40,0;45,7]	42,5 [39,6;43,4]	34,2* [30,6;37,7]	35,3** [31,0;36,4]	31,6* [25,3;35,9]	33,8** [28,8;35,0]
Скелетно- мышечная масса %	46,5 [43,5;49,1]	42,9 [41,9;45,2]	48,1* [46,5;50,8]	44,3** [43,0;46,3]	49,1* [47,2;52,2]	44,2** [43,0;46,9]
Удельный основной обмен (ккал/кв.м./сут.)	797,8 [780,2; 823,9]	783,6 [752,8; 830,6]	846,3* [834,1; 867,5]	812,7** [775,8; 864,2]	889,2* [864,8; 896,7]	832,4** [784,8; 896,1]
Динамика фазового угла	6,1 [5,6; 6,6]	5,8 [5,4; 5,9]	6,3* [5,8; 6,7]	5,9** [5,6; 6,2]	6,4* [6,2; 6,5]	5,9 ** [5,7; 6,2]

*Примечание: *, ** - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов внутри подгруппы по критерию Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма при $p < 0,05$.*

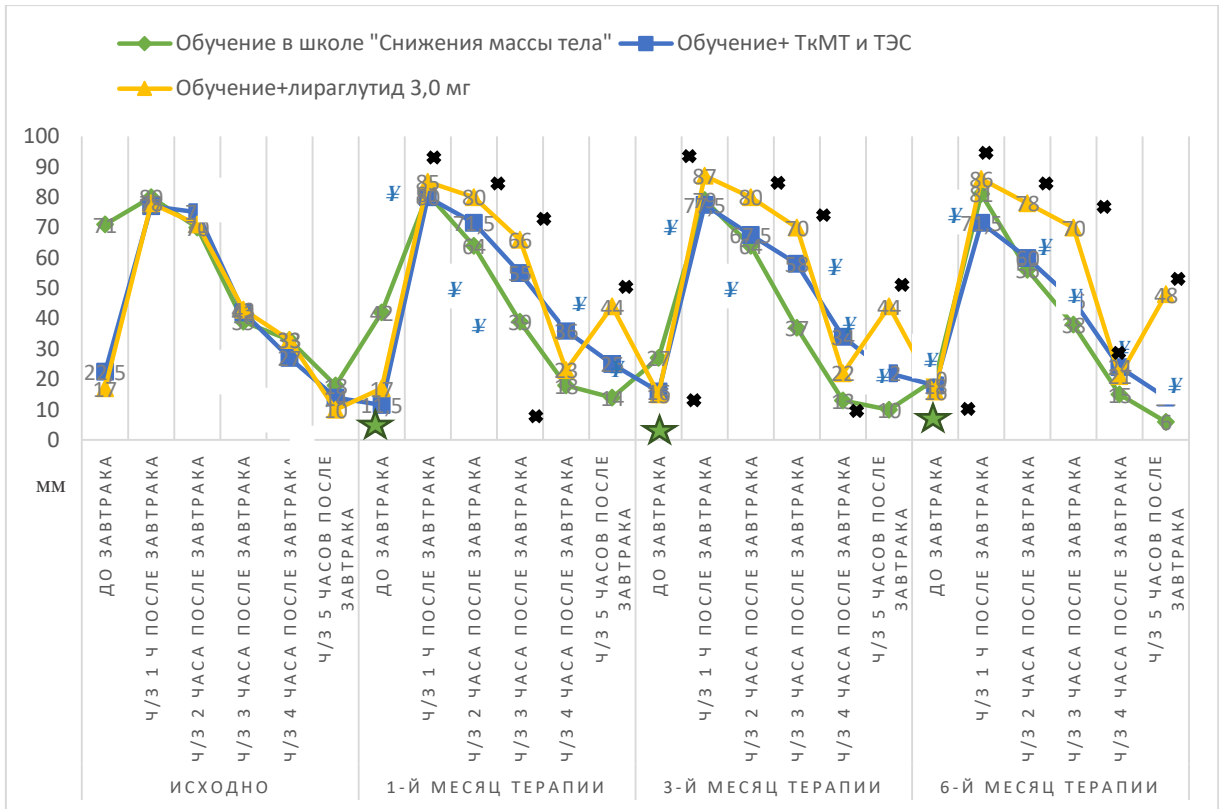
Характер изменений ощущения голода при применении различных методов терапии представлен на рисунке 13, 14. На фоне нормализации режима питания во время обучения в «Школе снижения массы тела» пациенты отметили усиление чувства голода в утренние часы, различия в характере ощущения голода натошак были статистически достоверны. У мальчиков к 3-му и 6-му месяцу наблюдения определялось умеренное усиление голода через 3 и 5 часов после завтрака. При проведении ТкМТ в сочетании с ТЭС на 1-м и 3-м месяцах терапии было выявлено достоверное снижение постпрандиального ощущения голода с ослабеванием эффекта к 6-му месяцу наблюдения. На фоне терапии лираглутидом достигнуто наиболее выраженное подавление ощущения голода. В ходе всего периода наблюдения

достоверные изменения были уставлены через 1,3,5 часов после приема завтрака, с усилением эффекта к 6-му месяцу терапии.



Примечание: ★ - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов подгруппы 1а при $p < 0,05$; † - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов подгруппы 1б при $p < 0,05$; * - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов подгруппы 1в при $p < 0,05$.

Рисунок 13 - Характер изменений ощущения голода на фоне различных методов терапии ожирения у мальчиков через 1, 3 и 6 месяцев

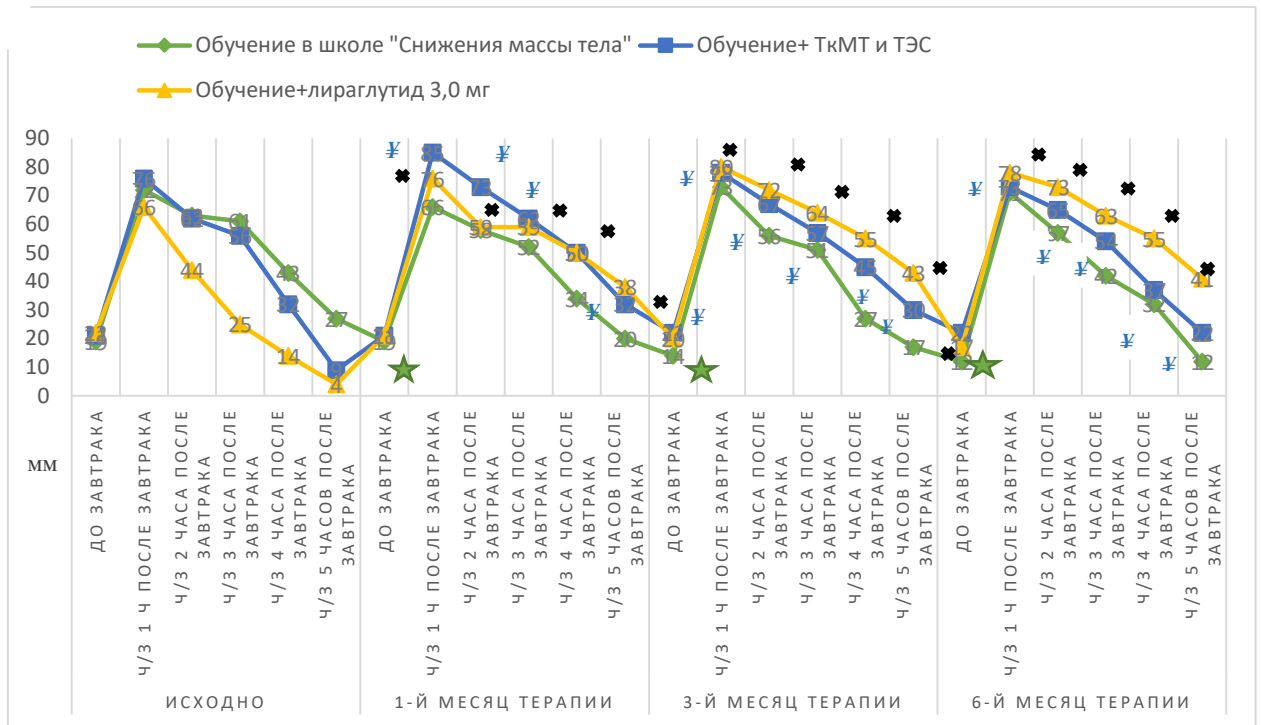


Примечание: ☆ - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов подгруппы 1а при $p < 0,05$; ¥ - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов подгруппы 1б при $p < 0,05$; * - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов подгруппы 1в при $p < 0,05$.

Рисунок 14 - Характер изменений ощущения голода на фоне различных методов терапии ожирения у девочек через 1,3 и 6 месяцев

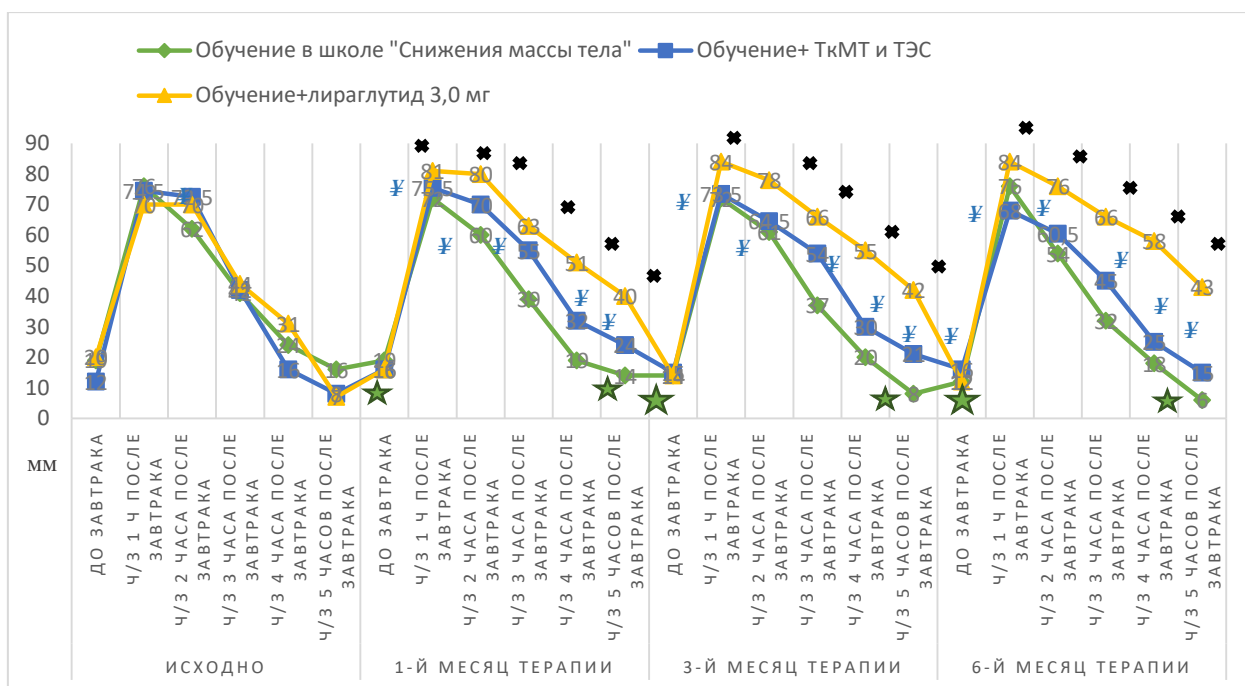
У пациентов, проходивших обучение в «Школе снижения массы тела», отмечалось снижение ощущения сытости натощак. Также девочки данной подгруппы имели достоверное снижение ощущения насыщения через 5 часов после завтрака. В группе детей, получающих ТкМт в сочетании с ТЭС, было установлено статистически значимое повышение сытости в течение всего периода после завтрака. Однако, к 6-му месяцу наблюдения была отмечена тенденция к ослабеванию ощущения насыщения. При применении лираглутида установлено стойкое постпрандиальное повышение насыщения,

наибольшая выраженность эффекта отмечалась на 6-м месяце терапии (Рисунок 15, 16).



Примечание: ☆ - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов подгруппы 1а при $p < 0,05$; ¥ - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов подгруппы 1б при $p < 0,05$; * - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов подгруппы 1в при $p < 0,05$.

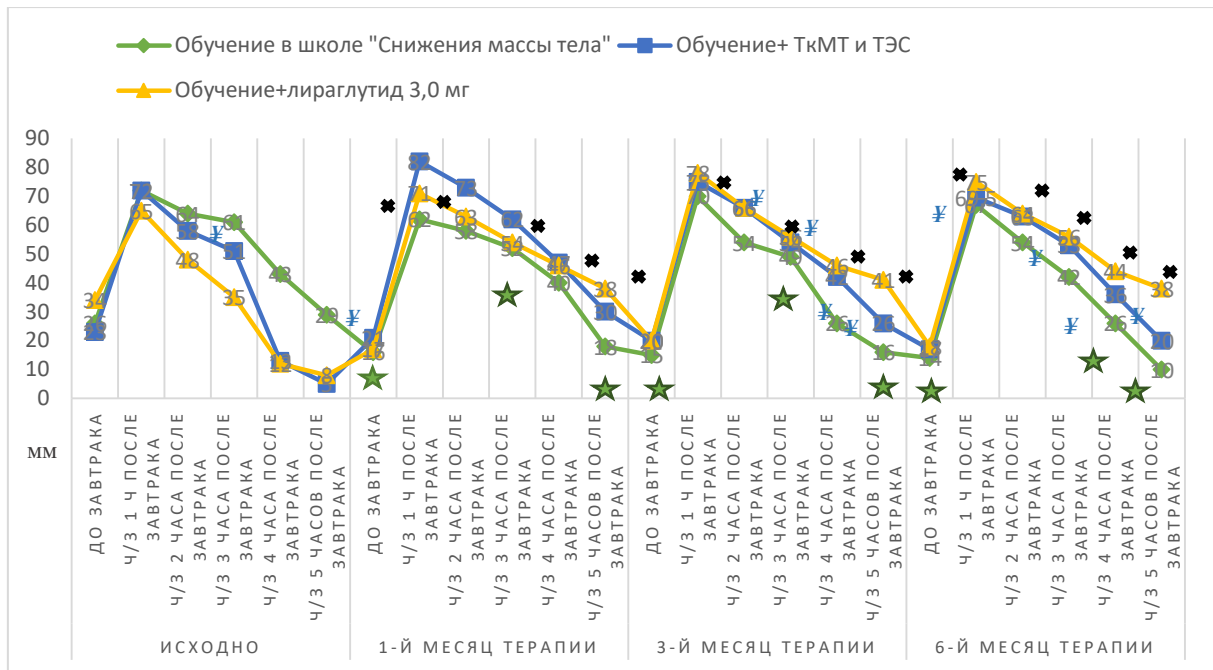
Рисунок 15 - Характер изменений ощущения насыщения на фоне различных методов терапии ожирения у мальчиков через 1,3 и 6 месяцев



Примечание: ☆ - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов подгруппы 1а при $p < 0,05$; ¥ - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов подгруппы 1б при $p < 0,05$; * - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов подгруппы 1в при $p < 0,05$.

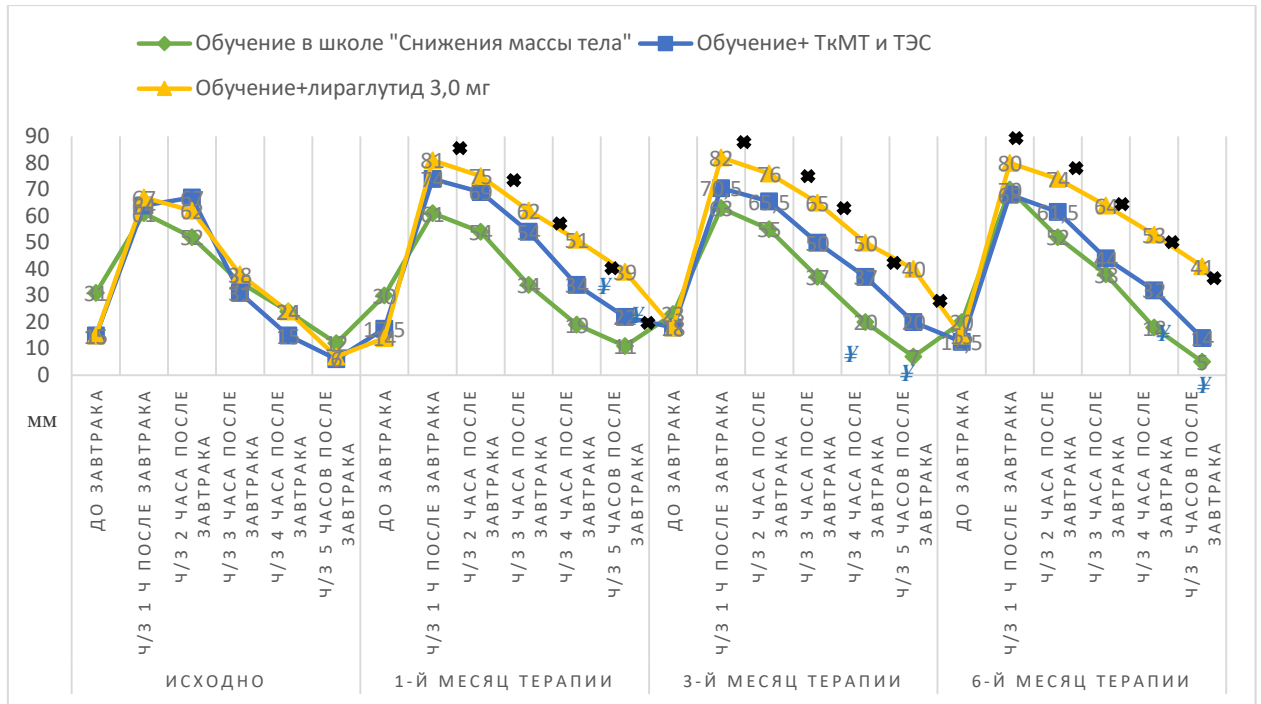
Рисунок 16 - Характер изменений ощущения насыщения на фоне различных методов терапии ожирения у девочек через 1,3 и 6 месяцев

Снижение ощущения наполненности желудка у детей, проходивших обучение в «Школе снижения массы тела», согласуется с ранее полученными трендами изменения ощущений голода и насыщения (Рисунок 17, 18). Натощак и через 3,5 часов после приема завтрака мальчики ощущали себя полностью «пустыми», у девочек достоверных изменений в отношении ощущения наполненности желудка выявлено не было. Применение ТкМТ в сочетании с ТЭС способствовало статистически значимому повышению ощущения наполненности желудка к 3-му месяцу терапии с последующим умеренным ослаблением оказываемого эффекта к 6-му месяцу наблюдения. На фоне применения лираглутида было достигнуто выраженное усиление ощущения наполненности желудка.



Примечание: ★ - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов подгруппы 1а при $p < 0,05$; ¥ - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов подгруппы 1б при $p < 0,05$; * - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов подгруппы 1в при $p < 0,05$.

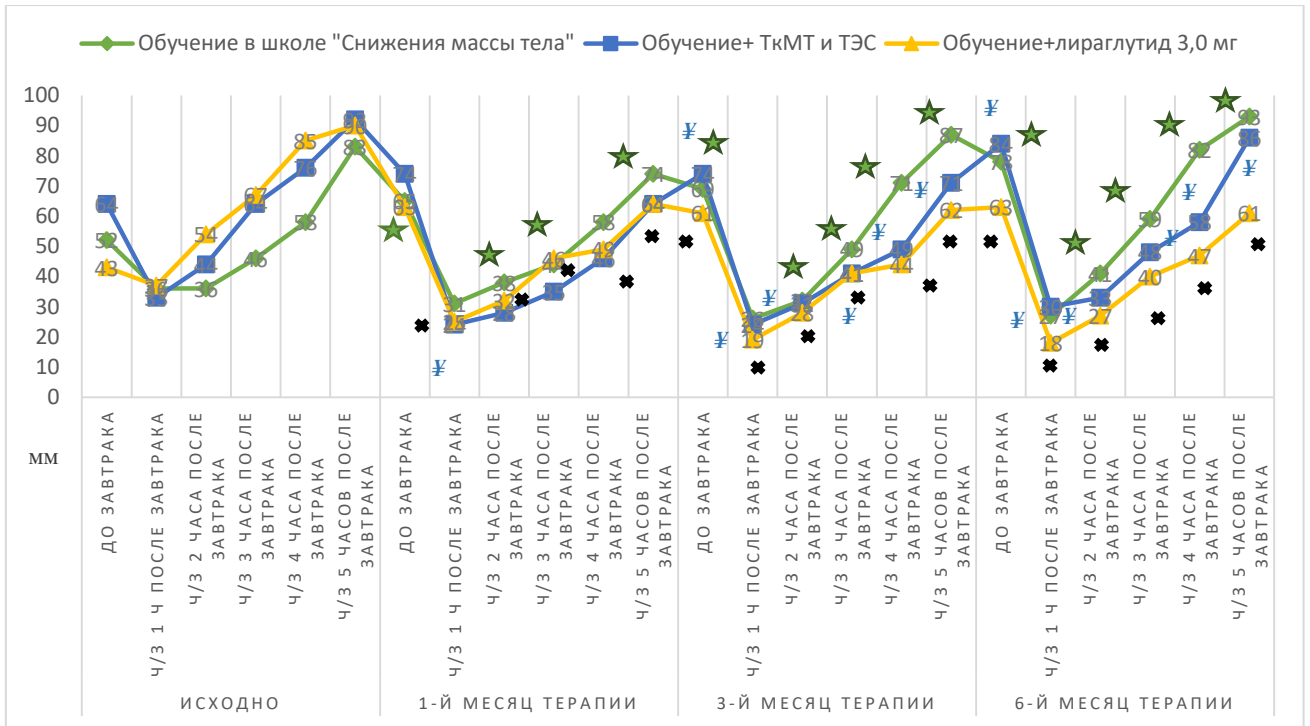
Рисунок 17 - Характер изменений ощущения наполненности желудка на фоне различных методов терапии ожирения у мальчиков через 1,3 и 6 месяцев



Примечание: ★ - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов подгруппы 1а при $p < 0,05$; ¥ - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов подгруппы 1б при $p < 0,05$; X - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов подгруппы 1в при $p < 0,05$.

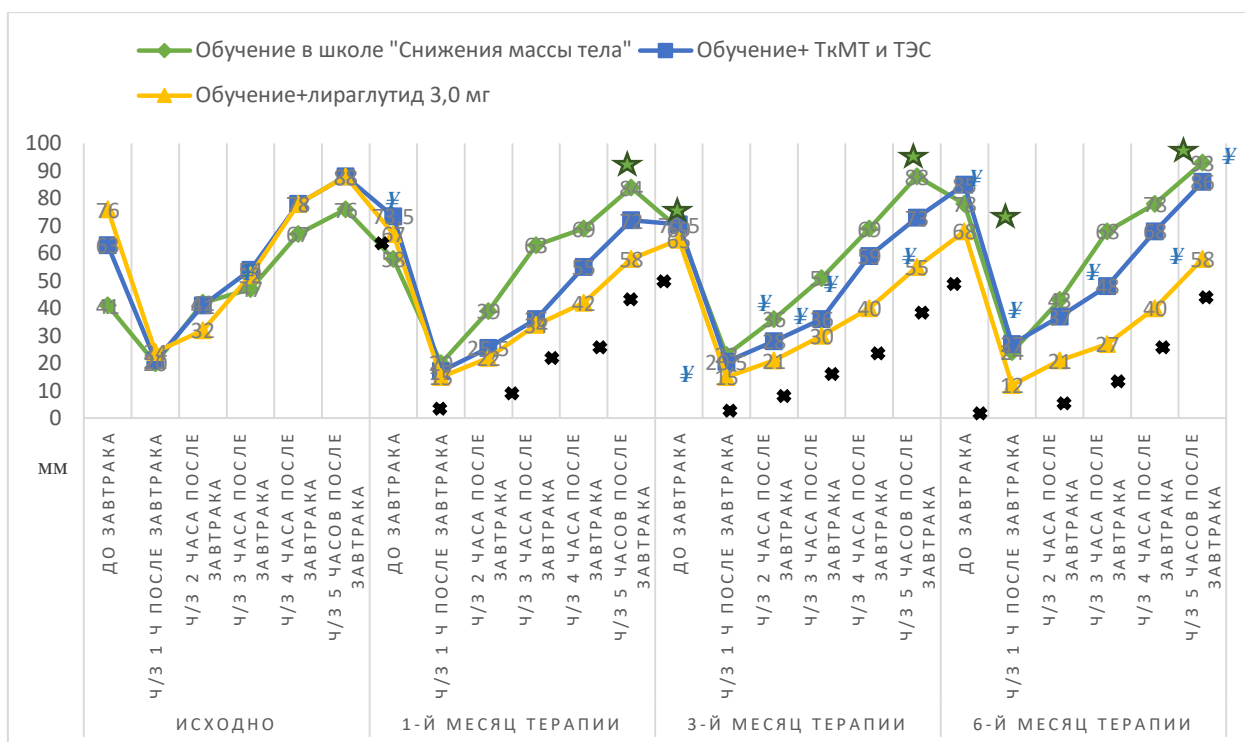
Рисунок 18 - Характер изменений ощущения наполненности желудка на фоне различных методов терапии ожирения у девочек через 1, 3 и 6 месяцев

У пациентов, проходивших обучение в «Школе снижения массы тела», было выявлено значимое повышение оценочного количества предполагаемого потребления пищи как натощак, так и постпрандиально. При применении ТкМТ в сочетании с ТЭС на 1-м месяце терапии определялось достоверное увеличение оценочного объема предполагаемого потребления пищи натощак. К 3-му месяцу отмечалось его постпрандиальное снижение с тенденцией к увеличению на 6-м месяце лечения. Терапия лираглутидом способствовала значимому уменьшению оценочного количества предполагаемого потребления пищи натощак и в течение дня с усилением выраженности эффекта к 6-му месяцу терапии (Рисунок 19, 20).



Примечание: ☆ - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов подгруппы 1а при $p < 0,05$; ¥ - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов подгруппы 1б при $p < 0,05$; * - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов подгруппы 1в при $p < 0,05$.

Рисунок 19 - Характер изменений оценочного количества предполагаемого потребления пищи на фоне различных методов терапии ожирения у мальчиков через 1,3 и 6 месяцев



Примечание: ★ - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов подгруппы 1а при $p < 0,05$; ¥ - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов подгруппы 1б при $p < 0,05$; * - статистическая достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов подгруппы 1в при $p < 0,05$.

Рисунок 20 - Характер изменений оценочного количества предполагаемого потребления пищи на фоне различных методов терапии ожирения у девочек через 1,3 и 6 месяцев

Для оценки достоверности различий в отношении динамики SDS ИМТ на фоне различных методов терапии был выполнен однофакторный дисперсионный анализ, результаты представлены в таблице 25.

Таблица 25 - Оценка достоверности различий динамики SDS ИМТ на разных этапах лечения в зависимости от используемого метода терапии

	MS	F	P
Динамика SDS ИМТ через 1 месяц	0.0178	22.66486	0,0001
Динамика SDS ИМТ через 3 месяца	0.0844	13.33738	0,00008
Динамика SDS ИМТ через 6 месяцев	0.0868	79.25981	0,00009

p - статистическая достоверность различий между показателями подгруппы 1а, 1б, 1в.

По данным проведенного анализа установлены статистически значимые различия в динамике SDS ИМТ между исследуемыми подгруппами.

При оценке динамики темпов снижения SDS ИМТ по данным линейной диаграммы наибольшая эффективность была отмечена у лираглутида 3,0 мг. Менее выраженный эффект был выявлен у ТкМТ в сочетании с ТЭС. На фоне обучения в «Школе снижения массы тела» установлено наименьшее снижение массы тела с последующим трендом на ее повышение. (Рисунок 21, 22)

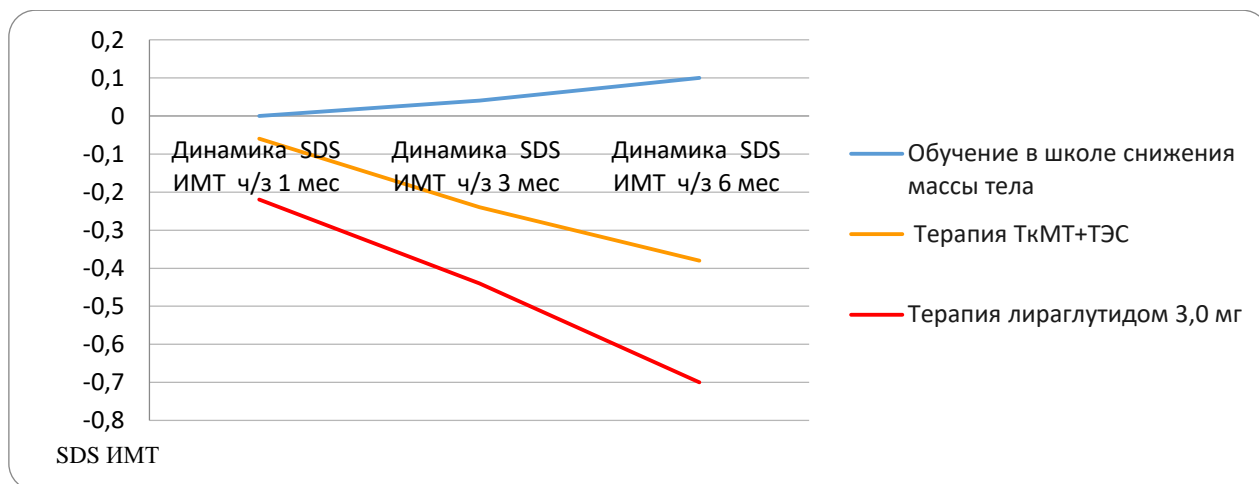


Рисунок 21 - Динамика SDS ИМТ на фоне различных методов терапии ожирения у мальчиков

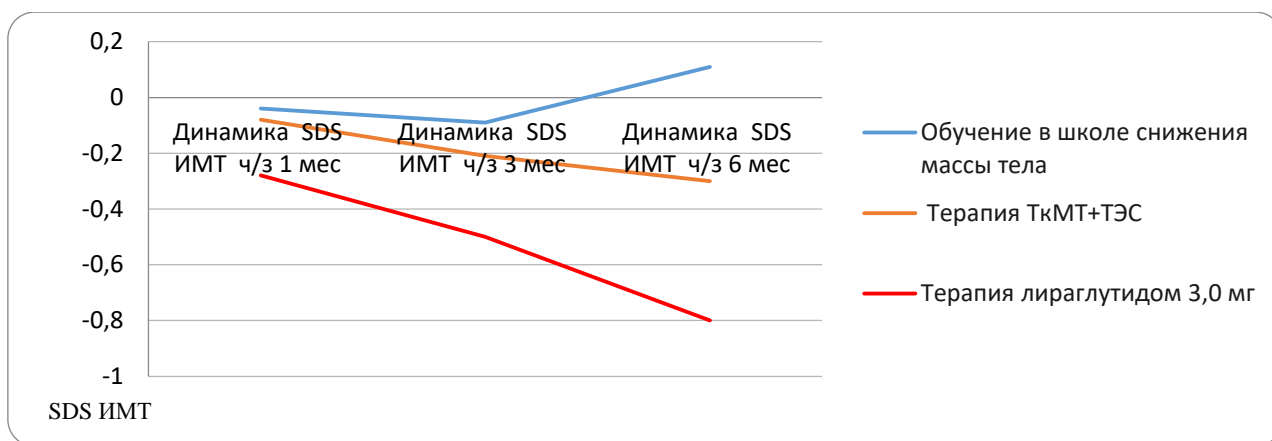


Рисунок 22 - Динамика SDS ИМТ на фоне различных методов терапии ожирения у мальчиков

Для определения характера взаимосвязей между значениями динамики SDS ИМТ, достигнутой к 6-му месяцу терапии и исходными клинико-лабораторными параметрами был проведен корреляционный анализ. На основании полученных результатов выделен ряд параметров, положительные изменения в которых важны для снижения массы тела, результаты представлены в таблице 26.

Таблица 26 - Взаимосвязь динамики SDS ИМТ с рядом клинических и лабораторных показателей

Исследуемые параметры	Динамика SDS ИМТ
Оценочное количество предполагаемого потребления пищи через 4 часа после завтрака	-0.3 (p=0,006)
АД	-0,1 (p=0,177)
Лептин, нг/мл	-0.5 (p=0,0001)
ИЛ-1, пг/мл	-0.4 (p=0,0001)
НьА1С, %	0.3 (p=0,006)

p - статистическая достоверность коэффициента корреляции (*r*).

Обратная взаимосвязь динамики SDS ИМТ и оценочного количества предполагаемого потребления пищи через 4 часа после завтрака подчеркивает

высокую значимость нарушений в гомеостатическом и гедонистическом контурах регуляции аппетита, определяющих стереотип пищевого поведения. Уровень лептина и ИЛ-1 отрицательно коррелировал со значениями динамики SDS ИМТ. Установленный характер взаимосвязи указывает на негативное влияние их повышенных концентраций на снижение массы тела. Несмотря на нормальный уровень гликированного гемоглобина у большинства пациентов основной группы, между ним и динамикой SDS ИМТ была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь. Гликированный гемоглобин в сущности является интегральным показателем, отражающим состояние углеводного обмена в целом. Таким образом, нормализация параметров углеводного обмена является важным звеном терапии ожирения.

Для выделения наиболее значимых факторов и их совокупностей, положительные изменения в которых будут определять эффективность терапии ожирения у детей подросткового возраста, был проведен многофакторный анализ с использованием обобщенной нормальной лог-модели. Факторы были определены как для каждой из подгрупп, так и вне зависимости от проводимого лечения:

1. Факторами, положительные изменения в которых определяют эффективность лечения ожирения вне зависимости от метода терапии, явились:

- Оценочное количество предполагаемого потребления пищи через 4 часа после завтрака (WALD 9,03, $p = 0,002$)
 - Уровень гликированного гемоглобина (WALD 9,7, $p = 0,001$)
 - Уровень лептина (WALD 6,2, $p = 0,01$)
 - Сочетание пола, определенного типа распределения подкожно-жировой клетчатки и повышенного АД (WALD 4,8, $p = 0,02$). Положительный эффект от любого вида терапии будет выше у мальчиков, имеющих равномерное распределение подкожно-жировой клетчатки и девочек с неравномерным распределением. Стоит отметить, что отчетливая зависимость от данного комбинированного фактора отмечалась только у девочек.

2. Факторами, положительными изменениями в которых определяют эффективность обучения в «Школе снижения массы тела», явились:

- Сочетание пола с соответствующим распределением подкожно-жировой клетчатки (WALD 5,3, $p = 0,02$), повышением АД (WALD 3,9, $p = 0,04$).

3. Факторами, положительными изменениями в которых определяют эффективность мотивационного обучения и ТкМТ в сочетании с ТЭС, явились:

- Уровень АД (WALD 3,5, $p = 0,034$)
- Уровень лептина (WALD 2, 7, $p = 0,04$)
- Сочетание пола с соответствующим распределением подкожно-жировой клетчатки и повышенного АД (WALD 4,5, $p = 0,03$)

4. Факторами, положительными изменениями в которых определяют эффективность мотивационного обучения в сочетании с терапией лираглутидом 3,0 мг, явились:

- Уровень гликированного гемоглобина (WALD 9,3, $p = 0,002$)
- АД (WALD 5,4, $p = 0,01$)
- Сочетание пола с соответствующим распределением подкожно-жировой клетчатки и повышенного АД (WALD 4,6, $p = 0,03$).

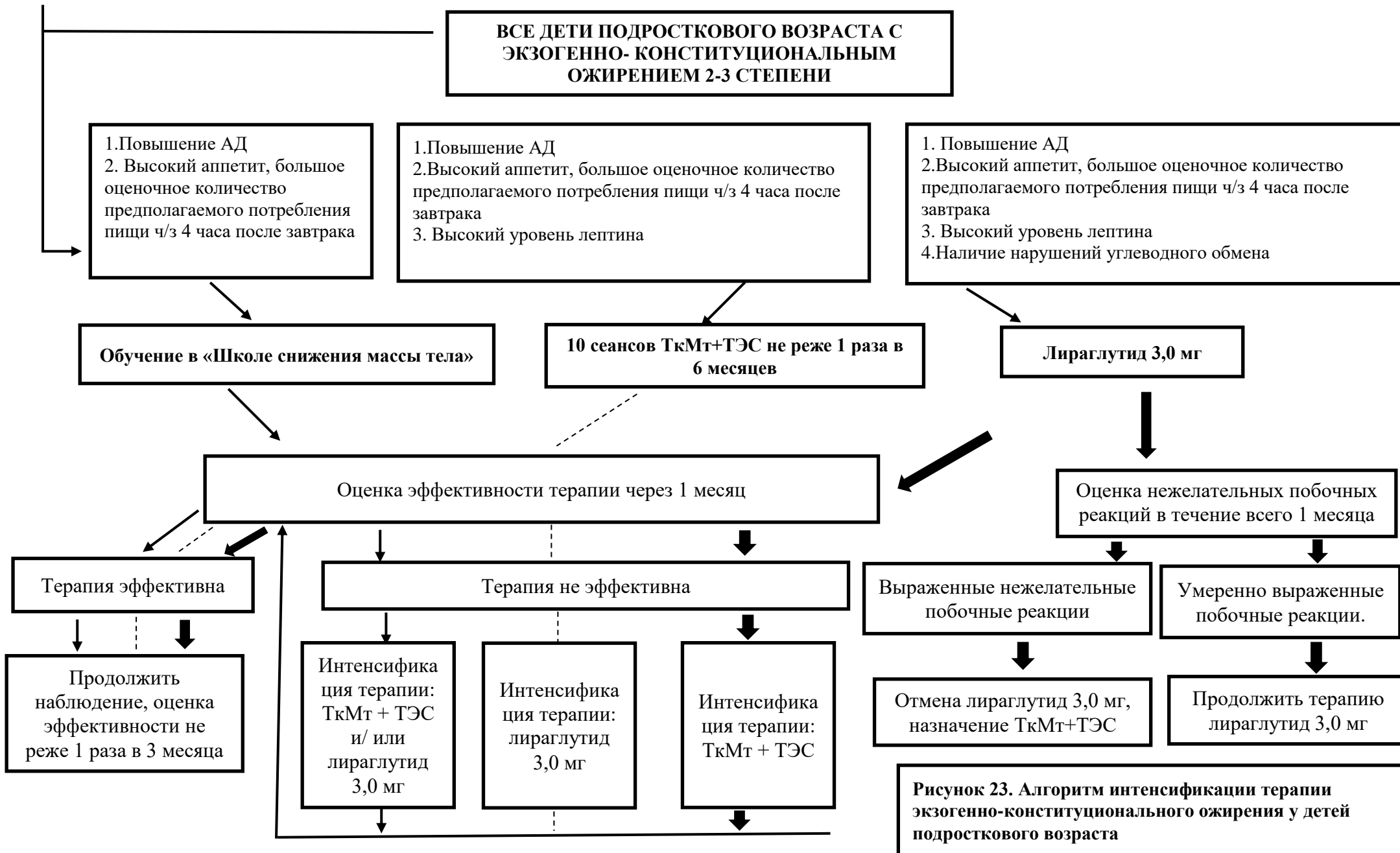
На основании полученных результатов корреляционного и многофакторного анализов можно заключить, что только лишь обучение в «Школе снижения массы тела» будет эффективным при отсутствии метаболических и нейроэндокринно-иммунных нарушений. Это обосновывает необходимость комплексного подхода к терапии экзогенно-конституционального ожирения у данной группы детей. Тесный характер ранее установленных взаимосвязей, исследованных нейромедиаторов, интерлейкинов, метаболических показателей и динамики SDS ИМТ указывает на необходимость коррекции нейроэндокринно-иммунного статуса как

патогенетически обоснованного подхода к терапии ожирения. ТкМТ в сочетании с ТЭС эффективно у пациентов, имеющих метаболические нарушения, повышение АД, лептина. Стоит подчеркнуть, что положительный эффект в отношении нормализации метаболического, нейроэндокринно-иммунного статуса, динамики SDS ИМТ ослабевал к 6-му месяцу терапии, что требует более частого его назначения, не реже 1 раза в 6 месяцев. В тоже время, отсутствие большого числа противопоказаний, ограничений по возрасту, легкость проведения процедур и хорошая их переносимость позволяет широко использовать ТкМТ в сочетании с ТЭС как метод интенсификации терапии ожирения. Применение лираглутида 3,0 мг будет особенно эффективно у лиц, имеющих нарушения углеводного обмена, а также артериальную гипертензию, повышенный аппетит, высокий уровень лептина. Несомненно, на фоне мотивационного обучения в сочетании с применением лираглутида была достигнута наиболее выраженная положительная динамика как в отношении метаболических, нейроэндокринно-иммунных параметров, так и динамики SDS ИМТ. Вместе с тем, более высокая частота развития побочных эффектов, необходимость ежедневных инъекций, невозможность назначения препарата лицам младше 12 лет ограничивает его применение у детей. Также необходимо учитывать, что в единичных случаях отмечался прогрессивный набор массы тела, несмотря на продолжающееся введение препарата. Принимая во внимание разность механизмов воздействия ТкМТ в сочетании с ТЭС и лираглутида на звенья патогенеза ожирения, для повышения эффективности терапии возможно их совместное применение.

На основании математической модели был разработан алгоритм, определяющий стратегию интенсификации терапии экзогенно-конституционального ожирения у детей подросткового возраста (Рисунок 12). В соответствии с клинико-лабораторным результатами определяется стартовый метод терапии, первый контроль эффективности проводится через 1 месяц. При наличии положительной динамики последующий пересмотр

терапии должен проводиться не реже 1 раза в 6 месяцев. В случае отсутствия положительной динамики проводится последующая интенсификация терапии с повторной оценкой эффективности через 1 месяц.

Таким образом, в ходе проводимого исследования была определена эффективность различных методов терапии ожирения, полученные данные были использованы для разработки алгоритма комплексного подхода с использованием обучения, медикаментозных, физиотерапевтических методов лечения и их сочетанием.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность проблемы избыточного набора массы тела в педиатрической практике обусловлена сохраняющейся тенденцией к увеличению числа детей и подростков, страдающих ожирением [96]. В связи с широкой распространенностью, тяжестью метаболических нарушений и осложнений ожирение было признано социально значимым заболеванием множеством авторитетных организаций (Европейская Ассоциация изучения ожирения, Всемирная организация здравоохранения, Ассоциация эндокринологов США и др.). Однако избыточная масса тела по-прежнему воспринимается обществом только лишь как эстетическая проблема [23, 41].

В настоящее время механизмы развития ожирения изучены недостаточно. Несомненно, значимый вклад в склонности к избыточному набору массы тела вносят генетические факторы. В тоже время, реализация наследственной предрасположенности невозможна без влияния факторов внешней среды (гиподинамия, особенности культуры питания семьи, повышенный интерес к индустрии быстрого питания, психо-эмоциональные перегрузки, «заедание» стрессовых ситуаций) [70]. Генетическая предрасположенность к избыточному накоплению жировой массы реализуется через формирование нарушений в гомеостатическом (работа центров голода и пищевого насыщения гипоталамуса) и гедонистическом (направленном на получение удовольствия от приема пищи) контурах регуляции аппетита [69]. Многофакторность патогенеза развития ожирения, низкая мотивация общества на приверженность к здоровому образу жизни обуславливают трудность его терапии, что диктует необходимость постоянного поиска путей оптимизации лечения.

Основное место в терапии ожирения традиционно отводится обучению в мотивационных школах снижения массы тела [147]. Вместе с тем, необходимо учитывать, что только лишь прохождения программы обучения может оказаться недостаточным для достижения и поддержания стойкого положительного результата у пациентов, имеющих низкую мотивацию на

переориентацию образа жизни. В связи с этим, особую значимость приобретают современные возможности интенсификации терапии ожирения.

Применение транскраниальной магнитотерапии с эффектом бегущего магнитного поля (ТкМТ) в сочетании с транскраниальной электростимуляцией (ТЭС) является безопасным методом воздействия на вегетативную нервную систему и центральные структуры, регулирующие пищевое поведение [3,62]. Благоприятное влияние физиотерапевтических процедур заключается в нормализации ощущений аппетита и нивелировании вегетососудистых нарушений, развивающихся на фоне ожирения. Однако, не определены продолжительность положительного влияния и необходимая частота повторения процедур.

Препараты, применяемые в педиатрической практике для терапии ожирения, немногочисленны. До настоящего времени единственным препаратом, разрешенным для терапии ожирения у детей в России, являлся орлистат. Однако его применение не получило широкой распространенности в связи с тяжестью и частотой развития нежелательных реакций (болевой абдоминальный синдром, метеоризм, отхождение газов с выделением каловых масс, учащение кратности стула). Назначение метформина пациентам, страдающим ожирением, возможно лишь в случае наличия нарушений углеводного обмена при достижении возраста 10 лет. [97]. Появившийся в педиатрической практике препарат лираглутид 3,0 мг показал свою высокую эффективность в программах комплексной терапии ожирения у взрослых [66], но особенности и эффективность его применения у детей подросткового возраста изучены недостаточно.

Цель данной работы – оптимизировать терапию экзогенно-конституционального ожирения у детей подросткового возраста на основании изучения метаболических, нейроэндокринно-иммунных нарушений и разработки комплексного подхода к терапии.

Для этого в исследовании были поставлены следующие задачи: изучить клиничко-метаболические особенности экзогенно-конституционального

ожирения 2-3 степени у детей подросткового возраста; оценить состояние нейроэндокринно-иммунной системы у детей подросткового возраста с ожирением на основании исследования гормонального профиля, нейромедиаторов: кинспептина, лептина, фактора роста нервов, β -эндорфина, интерлейкинов: ИЛ-1, ИЛ-10, участвующих в процессах регуляции пищевого поведения; изучить особенности пищевого поведения, стереотипа питания, ощущений аппетита и их взаимосвязь с нейроэндокринно-иммунной системой, метаболическими параметрами; на основании полученных данных разработать и обосновать комплексный подход к терапии ожирения у детей подросткового возраста.

Для достижения поставленной цели и задач проведено обследование 136 детей подросткового возраста. Основную группу (группа 1) составили 95 детей (51 мальчик и 44 девочки) с экзогенно-конституциональным ожирением 2-3 степени в возрасте 12-17 лет. Контрольную группу (группа 2) составили 41 ребенок с нормальной массой тела того же возраста. У всех детей оценивались жалобы, анамнез заболевания и жизни, объективные данные. Изучены особенности пищевого поведения, состояние углеводного, жирового обменов, гормонального статуса, уровень нейромедиаторов, участвующих в регуляции пищевого поведения, интерлейкинов. Проведены ультразвуковое исследование органов брюшной полости, щитовидной железы, биоимпедансометрия. Методом случайной выборки основная группа детей разделена на 3 подгруппы, получающих разную терапию:

1а – пациенты данной подгруппы проходили обучение в «Школе снижения массы тела»; 1б – помимо обучения в «Школе снижения массы тела» детям были назначены 10 сеансов транскраниальной физиотерапии (транскраниальная магнитотерапия (ТкМТ) в сочетании с транскраниальной электростимуляцией (ТкЭС)); 1в – в дополнение к мотивационному обучению пациентам была назначена терапия препаратом лираглутид 3,0 мг. Контрольное обследование каждой из подгрупп проводилось через 1, 3 и 6 месяцев от момента начала терапии. Для оценки эффективности проводимой

терапии были проанализированы следующие параметры: динамика изменений ощущений аппетита, массы тела, SDS ИМТ, показателей углеводного и жирового обменов, нейроэндокринно-иммунных параметров, гормонального профиля.

Наличие статистически значимых различий между сравниваемыми группами определялось с использованием критерия Манна-Уитни. Различия между всеми изучаемыми параметрами признавались достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Для определения взаимосвязи между признаками проводился корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции по Спирмену (r). Оценка статистически значимых различий между изучаемыми в динамике параметрами внутри каждой подгруппы проводилось с использованием критерия Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма. Статистически достоверными считались результаты уровня значимости $p < 0,05$. Для выявления статистически значимых различий между подгруппами использовался однофакторный дисперсионный анализ, различия считались значимыми при $p < 0,05$. Для определения наиболее значимых факторов и их совокупностей, влияющих на эффективность терапии ожирения у детей подросткового возраста, был проведен многофакторный анализ с использованием обобщенной нормальной лог-модели.

Одной из задач данного исследования было изучение клинико-метаболических особенностей экзогенно-конституционального ожирения 2-3 степени у детей подросткового возраста. Большинство пациентов основной группы были обеспокоены прогрессивным набором массы тела, отмечали повышенный аппетит, периодически возникающие головные боли. Одышку при привычной физической нагрузке имели 51,6% пациентов. Менее половины обследованных беспокоили повышение АД, наличие полос растяжения, потливость. Часть девочек предъявляли жалобы на наличие нарушений овариально-менструального цикла, повышенный рост волос. При сборе анамнеза заболевания было установлено, что у 37 (38,9%) пациентов

избыточная масса тела был отмечен в раннем детском возрасте (1-3 года), у 27 (28,4%) - в дошкольном возрасте (4-6 лет), у 22(23,2%) – в младшем школьном, и только лишь у 9 (9,5%) – в старшем школьном возрасте. Отягощенная наследственность была отмечена у большинства пациентов основной группы: один или оба родителя 62,5% пациентов имели ожирение различной степени выраженности, 16,8% - сахарный диабет 2 типа, 11,6%-артериальную гипертензию. Наличие ожирения, сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензии у близких родственников отмечались в 89,5%, 54,7% и 61% случаев. При объективном обследовании были выявлены различные кожно-трофические нарушения: единичные или множественные полосы растяжения от жемчужно-розового, белого до красно-багрового цвета, гиперпигментация естественных кожных складок (64,2%), фолликулит – (48,4%), гипергидроз ладоней и стоп (38,9%), мраморность кожных покровов (26,3%). Неравномерное распределение подкожно-жировой клетчатки отмечалось у 57,9% детей основной группы. Большинство мальчиков имели ложную гинекомастию. Гирсутизм был выявлен 36,4% девочек. У 5,9% мальчиков основной группы была выявлена задержка полового развития, у 63,7% девочек 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 было выявлено у 33,7% детей. Различные нарушения липидного обмена (дислипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия) были выявлены у 53,7% обследованных. Изменения углеводного обмена характеризовались высоким уровнем базального и стимулированного уровня глюкозы крови, иммунореактивного инсулина, С-пептида, индекса НОМА – IR, гликированного гемоглобина. Сахарный диабет 2 типа диагностирован у 14,7% пациентов основной группы, нарушение толерантности к глюкозе – у 4,2%. По данным клинико-лабораторного обследования стеатогепатит минимальной степени активности был выявлен у 12,6% пациентов основной

группы. Изменения компонентного состава тела у детей 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. Единицы (7,4%) имели низкие значения как скелетно-мышечной массы, так и ее доли, что указывает на развитие саркопении.

Следующей задачей исследования было оценить состояние нейроэндокринно-иммунной регуляции у детей подросткового возраста с экзогенно-конституциональным ожирением 2-3 степени. При оценке особенностей нейроэндокринно-иммунного статуса у детей подросткового возраста с экзогенно-конституционального ожирения 2-3 степени были выявлены достоверные изменения по сравнению с детьми контрольной группы. У девочек отмечалось повышение уровня ЛГ ($p=0,0001$), тестостерона общего ($p=0,001$), снижение уровня эстрадиола ($p=0,048$) и кисспептина ($p=0,045$). Выявленные изменения обуславливают развитие нарушений овариально-менструального цикла, способствуют формированию СПКЯ в более старшем возрасте. Для мальчиков основной группы характерным являлось повышение уровня кисспептина ($p=0,042$), эстрадиола ($p=0,005$), снижение уровня тестостерона общего ($p=0,001$), что является причиной установленной ранее тенденцией к задержке и пролонгации пубертата. Подобный характер нейроэндокринных расстройств может также привести к снижению репродуктивного потенциала. Независимо от пола, дети подросткового возраста с экзогенно-конституциональным ожирением 2-3 степени имели высокий уровень лептина, интерлейкина - 1 и интерлейкина - 10, низкий уровень β -эндорфина. С одной стороны, низкий уровень β -эндорфина может обуславливать низкую удовлетворенность от потребляемых продуктов питания и являться одной из причин увеличения объема кратности

приемов пищи. В тоже время, высокие значения уровня лептина, сохраняющиеся в течение длительного времени, способствуют развитию лептинорезистентности, формированию обостренного чувства голода. Высокий уровень противо- и провоспалительных цитокинов на фоне экзогенно-конституционального ожирения является отражением хронического низкоуровневого воспаления. Установленный нейроэндокринно-иммунный дисбаланс определяет тяжесть клинических проявлений экзогенно-конституционального ожирения в данной возрастной группе.

Также в задачи исследования входило изучение особенностей пищевого поведения, стереотипа питания, ощущений аппетита и их взаимосвязи с нейроэндокринно-иммунной системой, метаболическими параметрами. Установлено, что наиболее часто встречаемыми типами нарушения пищевого поведения у мальчиков явились ограничительный 31,5%, а также различные сочетания двух и трех типов нарушения пищевого поведения (33,2%). В тоже время у девочек были наиболее распространены ограничительный (25%) и эмоциогенный (22,7%) типы. Стоит отметить, что согласно результатам анкетирования 27,5% мальчиков и 25% девочек не имели ни одного из типов и сочетаний нарушений пищевого поведения. Расстройства общего стереотипа питания детей основной группы не зависели от наличия или отсутствия определенного типа нарушения пищевого поведения. При оценке количественных характеристик рациона питания были выявлены частые приемы пищи, наличие позднего ужина, ночных приемов пищи. Среди нарушений в качественных характеристиках питания были установлены: дефицит овощей в рационе питания, избыточное потребление фруктов, мясосодержащих продуктов, сладких кондитерских изделий и напитков. У пациентов основной группы были определены особенности восприятия ощущений аппетита: обостренное чувство голода, недостаточная выраженность насыщения, ощущения наполненности желудка, заведомая настроенность на потребление больших порций пищи. Нарушения ощущений

аппетита находились в тесной взаимосвязи с нейроэндокринно-иммунными параметрами и метаболическими расстройствами. Также пациенты основной группы испытывали трудности в корректной интерпретации ощущения сытости: около 1/3 детей независимо от пола и наличия или отсутствия нарушений пищевого поведения ассоциировали чувство сытости с полным приемом предложенной еды (вариант ответа «съел все на тарелке»). Другая треть пациентов интерпретировала чувство сытости как состояние предельной наполненности желудка (вариант ответа «чувствует, что объелся»). Единицы ассоциировали чувство насыщения с болью в животе (вариант ответа «когда болит живот»).

Последней задачей исследования являлась разработка и обоснование комплексного подхода к терапии экзогенно-конституционального ожирения у детей подросткового возраста. Применение ТкМТ в сочетании с ТЭС не вызывало серьезных побочных эффектов, лишь 18,5% пациентов данной подгруппы отмечали незначительную головную боль, головокружение после первых 3-х сеансов. Терапия лираглутидом сопровождалась развитием нежелательных реакций у всех пациентов подгруппы 1в.

Тошнота в течение первых 3-х 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 1 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.

При оценке результатов контрольного обследования через 1, 3 и 6 месяцев было установлено, что наиболее выраженная положительная динамика в отношении снижения массы тела, нормализации клинικο-метаболических, нейроэндокринно-иммунных расстройств, нарушений пищевого поведения была установлена у пациентов подгруппы 1в. При оценке

результатов контрольного обследования через 1, 3 и 6 месяцев было установлено, что наименьшая положительная динамика в отношении снижения массы тела, нормализации клинико-метаболических, нейроэндокринно-иммунных расстройств, нарушений пищевого поведения отмечалась на фоне обучения в «Школе снижения массы тела», наиболее значимая – при применении терапии лираглутидом в комплексе с мотивационным обучением.

На основании корреляционного анализа между значениями динамики SD СИМТ, достигнутых к шестому месяцу терапии и начальными клиническими и лабораторными параметрами были определены факторы, положительная динамика которых имеет важное значение для результативности проводимой терапии: уровень артериального давления, лептина, ИЛ-1, гликированного гемоглобина, оценочное количество предполагаемого потребления пищи через 4 часа после завтрака.

При проведении многофакторного анализа с использованием обобщенной нормальной лог-модели были определены факторы и их совокупности, положительные изменения в которых обуславливают эффективность терапии ожирения у детей подросткового возраста. На основании полученных результатов установлено, обучение в «Школе снижения массы тела» имеет высокую эффективность лишь у лиц без метаболических и нейроэндокринно-иммунных расстройств. В остальных случаях необходим комплексный подход к терапии с включением одного из возможных методов интенсификации лечения. При наличии клинико-метаболических расстройств, повышенного аппетита, высоких значений лептина, АД необходимо назначение ТкМТ в сочетании с ТЭС в дополнение к обучению в школе «Снижения массы тела». При выявлении нарушений углеводного обмена наиболее рациональным способом интенсификации терапии будет являться назначение препарата лираглутид 3,0 мг. Однако стоит учитывать, что применение лираглутида может сопровождаться развитием побочных эффектов, психологическими трудностями его применения

(необходимость ежедневных инъекций). В единичных случаях на фоне терапии лираглутидом отмечался прогрессивный набор массы тела, что обуславливает необходимость комплексного использования всех методов терапии.

ВЫВОДЫ

1. Клинико-метаболическими особенностями детей подросткового возраста с экзогенно-конституциональным ожирением 2-3 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 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 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 ТкМТ в сочетании с ТЭС, при присоединении нарушений углеводного обмена - лираглутида 3,0 мг.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем детям с экзогенно-конституциональным ожирением 2-3 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 степени метаболических, нейроэндокринно-иммунных нарушений совместно с обучением в «Школе снижения массы тела» необходимо назначение ТкМТ в сочетании с ТЭС и/или лираглутида в зависимости от тяжести клинико-метаболических, нейроэндокринно-иммунных нарушений.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты проведенного исследования показывают высокую актуальность продолжения изучения особенностей течения экзогенно-конституционального ожирения в педиатрической практике.

Перспективным является дальнейшее изучение методов терапии ожирения, способствующих повышению эффективности обучения в программах снижения массы тела.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГПП-1 – агонист глюкагоноподобного пептида-1

АлТ - аланинаминотрансфераза

АсТ - аспартатаминотрансфераза

АТФ – аденозинтрифосфат

ГИП - глюкозозависимый инсулиотропный полипептид

Глюкоза баз. – базальный уровень глюкозы крови

Глюкоза стим. – стимулированный уровень глюкозы крови

ГПП-1 - глюкагоноподобный пептид-1

ДПП-4 - дипептидилпептидаза-4

ИВИ- интраназально вводимый инсулин

иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4

ИЛ-1 – интерлейкин 1

ИЛ-10 – интерлейкин 10

ИЛ-6 – интерлейкин 6

ИЛ-8 – интерлейкин 8

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- лютеонизирующий гормон

ЛПВП- липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ПГТТ – пероральный глюкозотолератный тест

ПНЖК - полиненасыщенные жирные кислоты

СД – сахарный диабет

С-пептид баз. – базальный уровень С-пептида

С-пептид стим. – стимулированный уровень С-пептида

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

T4 св. – тироксин

TГ – триглицериды

TкMT – транскраниальная магнитотерапия

ТТГ – тиреотропный гормон

ТЭС– транскраниальная электростимуляция

ФНО- α – фактор некроза опухоли α

ФСГ- фолликулостимулирующий гормон

ХЛ – холестерин общий

ЦНС – центральная нервная система

CBR - каннабиоидный рецептор

FDA - Food and Drug Administration

GLP – рецептор инкретинов

GPR160 - рецептор, сопряженный с G-белком 160

HbA1c – гликированный гемоглобин

IRAK – интерлейкин-1 рецептор ассоциированные киназы

KISS1R – рецептор кисспептина

LEPR - лептиновый рецептор

MCR – меланокортиновый рецептор

OXR – рецептор орексинов

SDS – standart deviation score (коэффициент стандартного отклонения)

Slc25a1 - трикарбоксилатный митохондриальный транспортный белок

TLR - Toll-подобные рецепторы иммунной системы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абатуров, А.Е. Роль основных эффекторных клеток врожденной иммунной системы в развитии метавоспаления жировой ткани при ожирении / А.Е. Абатуров, А.А. Никулина // Здоровье ребенка. – 2020. –Т 15, № 5. – С. 367-381.
2. Адипонектин и инсулин: молекулярные механизмы реализации метаболических нарушений / Е.Г. Учасова, О.В. Груздева, Е.В. Белик, Ю.А. Дылева // Бюллетень сибирской медицины. — 2020. — Т. 19, № 3 — С. 188-197.
3. Адипонектин как основной представитель адипокинов: роль в патологии, возможности ТЭС-терапии / С.А. Занин, Е.А. Чабанец, А.Х. Каде [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2022. –Т 17, № 4. – С. 455-461.
4. Алексеева, Е.В. Участие опиоидных рецепторов желудочно-кишечного тракта в эмоционально-мотивационных состояниях крыс: специальность 03.03.01 «Физиология» диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Алексеева Елена Валерьевна; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина. – Москва, 2020 год. – 25 с.
5. Аметов, А.С. Гипоадипонектинемия – маркер глюкозо- и липотоксичности у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и висцеральным ожирением / А.С. Аметов, Л.Л. Камынина, В.М. Литвиненко // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. — 2018. — Т. 2, № 23 — С. 35-45. DOI:10.24411/2304-9529-2018-12003
6. Асанина, Ю.Ю. Роль слизистой оболочки желудка в развитии недостаточности питания у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом: специальность 14.01.04 «Внутренние болезни»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Асанина Юлия Юрьевна; Санкт-

Петербургский государственный университет – Санкт-Петербург, 2014 – 130 с.

7. Ассоциация вариантов генов *lep rs2167270*, *lepr rs1137100*, *ghrl rs696217*, *rs27647* и *pru rs16147* с ожирением и пищевым поведением подростков: исследование "случай-контроль" / О.В. Кочетова, З.А. Шангареева, Т.В. Викторова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2022. – № 3. – С. 242-252.

8. Аюрова, Ж.Г. Ожирение в различных этнических группах подростков: специальность 14.01.08 «педиатрия»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Аюрова Жанна Гармаевна; ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» – Иркутск, 2018. – 138 с.

9. Биологическая роль и клиническое значение нейропептидов в педиатрии: пептид YY и грелин / А.И. Хавкин, В.А. Айрумов, Н.О. Шведкина, В.П. Новикова // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – Т. 15, № 5 – С. 87-97. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-87-92

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

11. Болотова, Н.В. Эффективность работы «Школы снижения массы тела» / Н.В. Болотова, Н.Ю. Филина, О.В. Компаниец // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т. 17, № 1. – С. 93-98.

12. Владимирова, Ю.В. Особенности ведения детей с экзогенно-конституциональным ожирением на фоне лептиновой резистентности: специальность 14.01.08 «Педиатрия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Владимирова Юлия Владимировна; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» – Самара, 2020. – 24 с.

13. Влияние полиморфизма гена *mc4r* на антропометрические параметры у подростков с избыточной массой тела и ожирением /К.Д. Иевлева, Т.А. Баирова, Е.А. Шенеман [и др.] // Ожирение и метаболизм – 2019. – Volume 16, № 2. – С. 22 – 28.

14. Генетические маркеры ожирения и связанных с ним репродуктивных осложнений: современное состояние проблемы / Ю.С. Артеменко, М.Б. Хамошина, М.Р. Оразов [и др.] // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2021. – Т. 9, №33. – С. 48-55.

15. Гиперинсулинемия и возрастзависимые заболевания: взаимосвязь и подходы к лечению / А.В. Мартюшев-Поклад, Д.С. Янкевич, М.В. Петрова, Н.Г. Савицкая // Вопросы питания. – 2022. – Т.91, № 3(541). – С. 21-31.

16. Горина, Я.В. Клеточные механизмы ассоциации инсулинорезистентности структур головного мозга с болезнью Альцгеймера (экспериментальное исследование): специальность 3.3.3 «Патологическая физиология»: диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук / Горина Яна Валерьевна; ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно - Ясенецкого" Минздрава России– Красноярск, 2022. – 417 с.

17. Грелин и ограничительное пищевое поведение у девочек-подростков, страдающих ожирением / Н.В. Евдокимова, А.А. Похлебкина, Е. Б. Мильнер [и др.] // FORCIPE. – 2022. –Т. 5, № S2 – С. 192-193.

18. Грицинская, В.Л. К вопросу об эпидемиологии ожирения у детей и подростков (систематический обзор и мета-анализ научных публикаций за 15-летний период) / В. Л. Грицинская, В. П. Новикова, А. И. Хавкин // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т. 17, № 2. – С. 126-135.

19. Донцов, А.И. Влияние дефицита эндогенных нейропептидов на течение ишемической болезни сердца / А. И. Донцов // Клиническая медицина. – 2017. – № 2. –С. 127-131.

20. Дубатова, И.В. Роль импульсивности и расстройств импульсного контроля в формировании аддиктивных расстройств / И.В. Дубатова, А.В. Анцыборов // Интерактивная наука. – 2019. – Т. 6, № 40. – С. 68-84.

21. Ершевская, А.Б. Психосоматические аспекты ожирения у детей. Значение диагностики и коррекции внутрисемейных взаимоотношений в комплексной реабилитации / А.Б. Ершевская // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. – 2019. – Т. 3, № 115. – С. 15-17.

22. Звягин, А.А. Оценка пищевого поведения по голландскому опроснику DEBQ у детей и подростков с ожирением и избыточной массой тела / А.А. Звягин, Е.О. Фроландина // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4, № 1 – С. 249-254.

23. Значение поведенческих детерминант в формировании избыточной массы тела и ожирения у подростков / Л.С. Намазова-Баранова, О. П. Ковтун, Е.В. Ануфриева, Е.С. Набойченко // Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 22, №4. – С. 2043-2048

24. Изучение уровня адипокинов у больных с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа и ишемической болезни сердца / Н.С. Курочкина, Ю.А. Прус, А.Б. Попова [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. — 2022. — № 2 — С. 21-32.

25. Инсулиновый рецептор в мозге: новая мишень в лечении центральной инсулиновой резистентности / И.А. Помыткин, И.А. Красильникова, В.Г. Пинелис, Н.Н. Каркищенко // Биомедицина. – 2018. – № 3. – С. 17-34.

26. Исследование ассоциации аллельных вариантов гена рецептора лептина с задержкой темпа полового развития мальчиков в околопубертатный период / А.А. Александрова, В.А. Попова, М.А. Шкурат [и др.] // Живые и биокосные системы. – 2020. – № 32; DOI: 10.18522/2308-9709-2020-32-4

27. Кельмансон, И.А. Ожирение и расстройства сна у детей / И.А. Кельмансон // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. — 2019. — № 2 — С. 39-45.
28. Киреева, Т.И. Детско-родительские отношения в семьях подростков, страдающих ожирением / Т.И. Киреева // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. –Т 8, № 122. – С. 69.
29. Киспаева, Т.Т. Физиотерапевтическая коррекция когнитивных нарушений в клинике нервных болезней / Т.Т. Киспаева // Медицина и экология. – 2009. – Т 3, № 52. – С. 9-14.
30. Кисспептиновые механизмы регуляции полового развития мальчиков: потенциал диагностики и терапии при задержке старта пубертата и гипогонадотропном гипогонадизме / И.Л. Никитина, Ю.Н. Юхлина, Е.Ю. Васильева, И.И. Нагорная // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т.64, № 5 – С. 280-285.
31. Коррекция нарушений пищевого поведения у пациентов с ожирением / М.И. Фадеева, Л.В. Савельева, Ю.Ю. Голубкина [и др.] // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 51-59. DOI: 10.24411/2304-9529-2018-12005.
32. Кузник, Б.И. Фактор роста нервов (NGF) и его роль в условиях нормы и патологии / Б.И. Кузник, С.О. Давыдов, И.В. Ланда // Успехи физиологических наук. – 2019. – Т.50, № 4 – С. 64-80.
33. Лавренова, Е.А. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия / Е.А. Лавренова, О.М. Драпкина // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т.17, № 1. – С. 48-55. DOI: 10.14341/omet9759
34. Листопадова, А.П. Нейропептид Y: физиологическая роль и клиническое значение / А.П. Листопадова, Ю.В. Петренко // Медицина: теория и практика. – 2018. – № 3. –С. 157–62.
35. Лобашова, В.Л. Грелин: синтез, структура, физиологическая роль в организме / В.Л. Лобашова, А.П. Шепелькевич // Медицинский журнал. – 2018. – № 1 – С. 63.

36. Логвинова, О. В. Эндогенные пептидные биорегуляторы пищевого поведения при экзогенно-конституциональном ожирении: специальность 14.01.02 «Эндокринология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Логвинова Оксана Витальевна; ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» – Москва, 2020. – 98 с.

37. Максим, О.В. От нарушений пищевого поведения к ожирению: вопросы диагностики и нейроэндокринной регуляции / О.В. Максим, В.В. Салухов // Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24, № 4. – С. 234–241. DOI: 10.26442/20751753.2022.4.201543

38. Максим, О.В. Психологические предпосылки формирования нарушений пищевого поведения и возможности их коррекции (обзор литературы) / О.В. Максим, Д.А. Тарумов, А.С. Богдановская // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2023. – Т. 17, № 1. – С. 154-167. DOI:10.24412/2075-4094-2023-1-3-10

39. Мареев, О.В. Транскраниальная магнитотерапия в лечении острой нейросенсорной тугоухости сосудистого генеза / О.В. Мареев, Ю.М. Райгородский, В.В. Шкабров // Вестник оториноларингологии. – 2006. – № 51. – С. 55- 56.

40. Мартынова И.Н. Школа здоровья для детей с ожирением в условиях детской поликлиники: специальность 14.01.08 «Педиатрия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Мартынова Ирина Николаевна; ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России. – Москва, 2019. – 24 с.

41. Медикаментозное лечение ожирения: особенности врачебных назначений, информированность, приверженность и отношение больных к лекарственной терапии ожирения / О. В. Лерман, Ю. В. Лукина, Н. П. Кутишенко, С. Ю. Марцевич // Клиницист. – 2019. – Т.13, №1-2. – С. 27-33. DOI: 10.17650/1818-8338-2019-13-1-2-27-33

42. Механизмы развития алиментарного ожирения / Д.И.

Василевский, С.Г. Баландов, К.А. Анисимова, Л.И. Давлетбаева // Российские биомедицинские исследования. – 2020. – Т. 5, № 2. – С. 39-41.

43. Нарушения пищевого поведения у подростков с экзогенно - конституциональным ожирением / М.П. Куличенко, С.А. Ушакова, А.В. Шайтарова, И.Д. Кайб // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. –Т. 66, № 4 – С. 329-329.

44. Нафиса, С.С. Анализ пищевого поведения у детей школьного возраста в зависимости от вида вскармливания и принципов ухода (с применением методики DEBQ) / С.С. Нафиса // Academic research in educational sciences. – 2023. –№ 1 – С. 165-170.

45. Нейромедиаторы и нейропептиды - биомаркеры метаболических нарушений при ожирении / И. В. Гмошинский, С.А. Апрятин, В.А. Шипелин, Д.Б. Никитюк // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т.64, № 4. – С. 258-269. DOI: 10.14341/probl9466

46. Нейрохимические механизмы и фармакология грелинов / П.Д. Шабанов, А.А. Лебедев, Е.Р. Бычков [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2020. – Т. 18, № 1 – С. 5-22.

47. Немедикаментозная иммунокоррекция в лечении хронического простатита. Опыт применения аппарата "АМО-АТОС" с приставкой "Оголовье" / А.А. Чураков, Н.Ю. Райгородская, Ю.М. Райгородский, Л.Ю. Вартанова // Альтернативная медицина. – 2005. –Т. 2, № 5. – С. 15-18

48. Новые горизонты неинвазивной стимуляции мозга в клинической медицине / А.Г. Пойдашева, И.С. Бакулин, Н.А. Супонева [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2018. –Т 12, № S. – С. 25-31.

49. Обестатин и его фрагменты: новый подход к регуляции массы тела в норме и при патологии / А.В. Граф, Е.Э. Хиразова, М.В. Маслова, Н.А. Соколова // Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. – 2020. – Т.75, № 2. – С. 65-80.

50. Ожирение у детей: клинические рекомендации / В.А. Петеркова, О.Б. Безлепкина, Н.В. Болотова [и др.]. // Проблемы эндокринологии. – 2021.

– Том 67, № 5. – С. 67-83. DOI 10.14341/probl12802

51. Орексины и подкрепляющие системы мозга / И.Ю. Тиссен, А.А. Лебедев, Е.Р. Бычков, Н.В. [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2019. — Т.17, № 4 — С. 5-18. DOI: 10.14341/ОМЕТ9491

52. Осипова, А.А. Роль лептина в регуляции энергетического обмена и функционировании организмов живой природы / А.А. Осипова // Окружающая среда и энергетика. — 2019. — №2. — С. 55-82.

53. Особенности нейроэндокринно-иммунного статуса мальчиков-подростков с ожирением / Н.В. Болотова, Н.Ю. Райгородская, А.П. Аверьянов [и др.] // Вопросы детской диетологии. — 2020. — Т.18, № 2 — С. 15–22

54. Перспективы применения интраназально вводимого инсулина для коррекции метаболических и гормональных нарушений при сахарном диабете и метаболическом синдроме / А.О. Шпаков, К.В. Деркач, Е.В. Суркова, А.И. Беспалов // Проблемы эндокринологии. — 2019. — Т. 65, № 5. — С. 389-395.

55. Петренко, Ю.В. Биологическая и патофизиологическая значимость адипонектина / Ю. В. Петренко, К.С. Герасимова, В.П. Новикова // Педиатр. — 2019. — Т. 10, № 2 — С. 83-87.

56. Потеряева, О.Н. Диагностическое значение и регуляторные функции проинсулина / О.Н. Потеряева, И.Ф. Усынин // Клиническая лабораторная диагностика. — 2019. — Т.64, № 7 — С. 397-404.

57. Психологические особенности личности детей с избыточной массой тела и ожирением / Н.А. Белых, Е.Э. Блохова, А.И. Фролов [и др.] // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие: сетевой журнал. — 2019. — Т 7, № 3. — С. 26.

58. Разумов, А.Н., Нейрофизиологические основы транскраниальных методов в лечении невропатической боли / А.Н. Разумов, Е.А. Мельникова // Московская медицина. — 2018. — Т 5, № 7. — С. 50-55

59. Роль адипонектина в формировании овариальной дисфункции у девочек с ожирением / О.З. Пузикова, А.В. Московкина, В.А. Попова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2022. — № 2 — С. 108
60. Роль генов серотонинэргической и дофаминэргической систем в возникновении нарушений пищевого поведения: обзор современных исследований / Ю.И. Моталова, Е.В. Воробьева // Инновационная наука: Психология, Педагогика, Дефектология. — 2018. — Т. 1, №. 2. — С. 133-142.
61. Роль кисспептина в нарушениях менструальной функции у девочек-подростков. Коррекция клиничко-гормональных нарушений/ Н.В. Болотова, С.В. Тимофеева, В.К. Поляков [и др.] // Доктор.Ру. — 2020. — Т.19, № 2 — С. 13-19.
62. Роль нейротрансмиттеров в регуляции энергетического гомеостаза и возможности медикаментозной коррекции его нарушений при ожирении / И. И. Дедов, Е.А. Трошина, Н.В. Мазурина [и др.] // Ожирение и метаболизм. — 2016. —Т. 13, № 1. — С. 9-15. DOI:10.14341/omet201619-15
63. Роль эндоканнабиноидной системы в развитии ожирения / В. А. Дударева, А.А. Шикалева, М.Л. Максимов [и др.] // Русский медицинский журнал. — 2020. — №1. —С. 23-28.
64. Романцова, Т.И. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении / Т.И. Романцова, Ю.П. Сыч // Ожирение и метаболизм. — 2019. —Т 16, № 4. — С. 3-17. DOI.10.14341/omet12218
65. Рудель, А.Е. Изучение орексин-содержащей системы гипоталамуса у пациентов с хроническим алкоголизмом / А.Е. Рудель, Ю.В. Гаврилов // Сборник трудов XXIV научной школы-конференции молодых ученых по физиологии и высшей нервной деятельности и нейрофизиологии. — 2020. —№ 1 — С. 98-101 DOI:10.24412/cl-36001-2020-1-98-101
66. Салухов, В.В. Практические аспекты инициации и применения ингибиторов SGLT2 в стационаре и на амбулаторном этапе / В. В. Салухов, Г. Р. Галстян, Т.С. Ильинская // Сахарный диабет. — 2022. — Т.25, № 3 — С. 275-287 DOI:10.14341/DM12855

67. Связь концентрации высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови с риском метаболического синдрома у женщин / О.Д. Беляева, Д.Л. Бровин, О.А. Беркович [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. И. П. Павлова. — 2021. — Т. 28, № 1 — С. 32-39.

68. Совместное применение метформина и интраназального инсулина нормализует чувствительность к глюкозе и гормональный статус у крыс с диабетом 2 типа / К.В. Деркач, В.М. Бондарева, Н.Е. Басова [и др.] // Интегративная физиология. — 2021. — № 4. — С. 399-411

69. Современное состояние исследований в области ожирения: генетические аспекты, роль микробиома и предрасположенность к COVID-19 / Я.Р.Тимашева, Ж.Р. Балхиярова, О.В. Кочетова //Проблемы Эндокринологии. — 2021. — Т. 67, № 4. — Р. 20-35. DOI: 10.14341/probl12775

70. Современные представления о патогенезе ожирения и новых подходах к его коррекции / О.В. Логвинова, А.Г. Пойдашева, И.С. Бакулин [и др.] // Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т.15, № 2 — С. 11-16. DOI: 10.14341/ОМЕТ9491

71. Соколова, К.И. анализ психологических факторов социально-психологической адаптации подростков с ожирением / Соколова К.И., Козырева В.В. // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. — 2023. —№ 2-1 (77). — С. 54-57 DOI:10.24412/2500-1000-2023-2-1-54-57

72. Сон и ожирение: механизмы взаимосвязи / В.А. Дадаева, А.А. Александров, А.С. Орлова, О.М Драпкина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2020. — Т. 16, № 4 — С. 564-570.

73. Спортивная аддикция (обзор литературы) / М.И. Зинченко, В.В. Гульятеева, Д.Ю. Урюмцев, С.Г. Кривощёков // Человек. Спорт. Медицина. — 2021. — Т. 21, № 4. — С. 139-149.

74. Статова, А.В. Факторы риска развития и оптимизация лечения ожирения у детей Краснодарского края: специальность 14.01.08 «Педиатрия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Статова Анастасия Васильевна; ФГБОУ ВО «Самарский

государственный медицинский университет» Минздрава России – Ставрополь, 2018. – 22 с.

75. Танянский, Д.А. Влияние адипонектина на обмен углеводов, липидов и липопротеинов: анализ сигнальных механизмов / Д. А. Танянский, А.Д. Денисенко // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т.18, № 2. – С. 103-111

76. Тимашева, Я. Р. Современное состояние исследований в области ожирения: генетические аспекты, роль микробиома и предрасположенность к COVID-19 / Я.Р. Тимашева, Ж.Р. Балхиярова, О.В. Кочетова // Проблемы Эндокринологии. – 2021. – Т.67, №4. – С. 20-35. DOI:10.14341/probl12775

77. Тормозящие эффекты антагонистов орексина на подкрепляющие свойства фенамина при самостимуляции мозга и выработке условного предпочтения места у крыс // П.Д. Шабанов, С.В. Азаренко, В.И. Морозов [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2019. — Т.17, № 4 — С. 56-63. DOI:10.7816/RCF17457-64

78. Транскраниальная магнитотерапия как метод коррекции при синдроме хронической усталости / И.И. Шоломов, Л.А. Черевашенко, Н.В. Болотова, В.Ю. Манукян // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. –№ 11. – С. 57 - 59.

79. Транскраниальные методы физиотерапевтического воздействия в лечении девочек с синдромом поликистозных яичников / Н.В. Болотова, С.В. Тимофеева, Ю.М. Райгородский [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2018. –Т 14, № 3. – С. 22-33.

80. ТЭС - терапия. Современное состояние проблемы / С.А. Занин, А.Х. Каде, Д.В. Пасечникова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. –№ 1. – С. 58.

81. Учет гедонистических предпочтений потребителей при проектировании продуктов питания. Часть I / С.В. Штерман, М.Ю. Сидоренко, В.С. Штерман, Ю.И. Сидоренко // Пищевая промышленность. – 2017. – № 6. – 2017. – С. 57-61.

82. Цыганкова, О.В. Инкретины сегодня: множественные эффекты и

терапевтический потенциал / О.В. Цыганкова, В.В. Веретюк, А.С. Аметов // Сахарный диабет. – 2019. – Volume 22, № 1. – P. 70-78.

83. Шварц, В.Я. Воспаление жировой ткани (часть 4). Ожирение - новое инфекционное заболевание? (обзор литературы) / В.Я. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2011. –Т 57, № 5. – С. 63-71.

84. Шейбак, В.М. Биохимические механизмы синтеза и секреции инсулина / В.М Шейбак // Гепатология и гастроэнтерология. – 2017. –№ 1. – С. 22-27

85. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity / A.S. Kelly, P. Auerbach, M. Barrientos-Perez, I. Gies [et al] // The New England journal of medicine. – 2020. –Volume 382, № 22. – P. 2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1916038

86. Activation of the NGF/TrkA signaling pathway attenuates diabetic erectile dysfunction / Y. Hou, J. Linpei, Y. Zhang [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Volume 8, № 62 – P. 105692-105702.

87. Adiponectin, HOMA-Adiponectin, HOMA-IR in Children and Adolescents: Ouro Preto Study / A.P.C. Cândido, B. Geloneze, A. Calixto [et al.] *Indian journal of pediatrics*. – 2021. – Volume 88, № 4. – P. 336-344 DOI:10.1007/s12098-020-03444-3

88. AgRP/NPY and POMC neurons in the arcuate nucleus and their potential role in treatment of obesity / M.S. Vohra, K. Benchoula, C.J. Serpell, W.E. Hwa // *European journal of pharmacology*. – 2022. –№ 915. – 174611. DOI:10.1016/j.ejphar.2021.174611

89. An individually tailored family-centered intervention for pediatric obesity in primary care: study protocol of a randomized type II hybrid effectiveness-implementation trial (Raising Healthy Children study) / J.D. Smith, C. Berkel, N. Jordan [et al.] // *Implementation science*. – 2018. – Volume 13, № 1. – P. 11 DOI:10.1186/s13012-017-0697-2

90. Associations between adverse home environments and appetite hormones, adipokines, and adiposity among Chilean adolescents / D. Majmudar, P.

East, S. Martinez [et al.] // *Clinical obesity*. – 2022. – Volume 12, № 1. – e12488. doi:10.1111/cob.12488

91. Associations of short sleep duration with appetite-regulating hormones and adipokines: A systematic review and meta-analysis / J. Lin, Y. Jiang, G. Wang [et al.] // *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. – 2020. – Volume 21, № 11. – e13051. DOI:10.1111/obr.13051

92. Augmented capacity for peripheral serotonin release in human obesity / R.L. Young, A.L. Lumsden, A.M. Martin [et al.] // *International journal of obesity*. – 2018. – Volume 42, № 11. – P. 1880–1889. DOI:10.1038/s41366-018-0047-8

93. Blunted Vagal Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript Promotes Hyperphagia and Weight Gain / S.J. Lee, J.P. Krieger, M. Vergara [et al.] // *Cell reports* – 2020. – Volume 30, № 6. – P.2028-2039.e4. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.01.045

94. Bodnar, R.J. Endogenous opioid modulation of food intake and body weight: Implications for opioid influences upon motivation and addiction / R. J. Bodnar // *Peptides*. – 2019. – Volume 116, № 8. – P. 42-62. DOI:10.1016/j.peptides.2019.04.008

95. Caloric Restriction-Induced Decreases in Dopamine Receptor Availability are Associated with Leptin Concentration / J.P. Dunn, N. N. Abumrad, R. M. Kessler [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2017. – Volume 25, № 11. –P. 1910-1915. DOI:10.1002/oby.22023

96. Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) factsheet: highlights 2015–17. – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2022. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341189> – Text: electronic.

97. Clinical considerations regarding the use of obesity / G. Srivastava, C.K. Fox, A.S Kelly [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2019. –Volume 27, № 2 – P. 190–204. DOI: 10.1002/oby.22385

98. Clinical considerations regarding the use of obesity. / G. Srivastava, C.K. Fox, A.S. Kelly [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2019. –Volume 27, № 2. – P. 190–204 DOI: 10.1002/oby.22385

99. Cocaine and amphetamine regulated transcript and brain-derived neurotrophic factor in morbid obesity. One-year follow-up after gastric bypass / J.R. Muñoz-Rodríguez, A. Agarrado, J. Martín-Fernández [et al.] *Surgery for obesity and related diseases: official journal of the American Society for Bariatric Surgery* – 2018. – Volume 14, № 11. – P. 1732-1739

100. De Azua, I.R. Multiple endocannabinoid-mediated mechanisms in the regulation of energy homeostasis in brain and peripheral tissues / I.R. De Azua, B. Lutz // *Cellular and molecular life sciences: CMLS*. – 2019. – Volume 76, № 7. – P. 1341–1363. DOI: 10.1007/s00018-018-2994-6

101. De Pablo, F. The prohormone proinsulin as a neuroprotective factor: past history and future prospects / F. De Pablo, C. Hernández-Sánchez, E.J. De la Rose // *Frontiers in molecular neuroscience*. – 2018. –№ 11. – P. 426

102. Demystifying functional role of cocaine- and amphetamine-related transcript (CART) peptide in control of energy homeostasis: A twenty-five year expedition / A. Singh, A.M. de Araujo, J.P. Krieger [et al.] // *Peptides*. – 2021. – № 140. – 170534. DOI:10.1016/j.peptides.2021.170534

103. Diagnostic Significance of Serum Levels of Nerve Growth Factor and Brain Derived Neurotrophic Factor in Diabetic Peripheral Neuropathy / Q. Sun, D. D. Tang, E.G. Yin [at al.] // *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. – 2018. –№ 24 – P. 5943–5950.

104. Drucker, D.J. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity / D.J. Drucker // *Molecular metabolism*. – 2021. – № 57 – 101351. DOI:10.1016/j.molmet.2021.101351

105. Dudek, M. Kisspeptin and Metabolism: The Brain and Beyond / M. Dudek, K. Ziarniak, J.H. Sliwowska // *Frontiers in endocrinology*. – 2018. –№ 9. – P. 145. DOI:10.3389/fendo.2018.00145

106. Early life stress and the programming of eating behavior and anxiety: sex-specific relationships with serotonergic activity and hypothalamic neuropeptides / R.M.S. de Lima, dos Santos, L.V. Bento, di Marcello M. Valladão

Lugon [et al.] // Behavioural Brain Research. – 2020. – Volume 379. – 112399. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.112399

107. Effectiveness of a Primary Care-Based Pediatric Weight Management Program / U. Le-Jenkins, D. Cartagena, M. Renaud, T. Guston // Journal of doctoral nursing practice. – 2020. – Volume 12, № 1. – P. 9-16 DOI: 10.1891/2380-9418.13.1.9

108. Effects of Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogs in the hippocampus / Y. Diz-Chaves, S. Herrera-Pérez, L.C. González-Matías, F. Mallo // Vitamins and hormones. – 2022. – № 118 – P. 457-478. DOI:10.1016/bs.vh.2021.12.005

109. Effects of Physical Exercise on Adiponectin, Leptin, and Inflammatory Markers in Childhood Obesity: Systematic Review and Meta-Analysis / F. Sirico, A. Bianco, G. D'Alicandro [et al.] // Childhood obesity (Print). – 2018. – Volume 14, № 4. – P. 207-217. DOI:10.1089/chi.2017.0269

110. Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period [published correction appears in Lancet Diabetes Endocrinol. 2023 Feb;11(2): e2] / A.M. Haqq, W.K. Chung, H. Dollfus [et al.] // The lancet. Diabetes & endocrinology. – 2022. – Volume 10, № 12. – P. 859-868. DOI:10.1016/S2213-8587(22)00277-7

111. Estradiol Protects Neuropeptide Y/Agouti-Related Peptide Neurons against Insulin Resistance in Females / J. Qiu, M.A. Bosch, C. Zhang [et al.] // Neuroendocrinology. – 2020. – Volume 110, № 1-2. – P. 105-118. DOI:10.1159/000501560]

112. Excess of ovarian nerve growth factor impairs embryonic development and causes reproductive and metabolic dysfunction in adult female mice / M. Manti, H.P. Pui, S. Edström [et al.] // FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. – 2020. – Volume 34, № 11 – P. 14440-14457. DOI:10.1096/fj.202001060R

113. Excessive Consumption of Sugar: an Insatiable Drive for Reward / P.K. Olszewski, E.L. Wood, A. Klockars, A.S. Levine // *Current Nutrition Reports*. – 2019. – Volume 8, № 2. – P. 120-128. DOI:10.1007/s13668-019-0270-5
114. Exercise increases NPY/AgRP and TH neuron activity in the hypothalamus of female mice / T. Landry, D. Shookster, A. Chaves [et al.] // *The Journal of endocrinology*. – 2022. – Volume 252, №3. – P. 167-177. DOI:10.1530/JOE-21-0250
115. Food Intake Recruits Orosensory and Post-ingestive Dopaminergic Circuits to Affect Eating Desire in Humans / S.E Thanarajah, H. Backes, A.G. Difeliceantonio [et al.] // *Cell Metabolism*. – 2019. – Volume 29, № 3. – P. 695-706.E4. DOI:10.1016/j.cmet.2018.12.006
116. Function of obestatin in the digestive system / Y.X. Xing, L. Yang, H.Y. Kuang [et al.]// *Nutrition*. – 2017. – Volume 34. – P. 21–28
117. Ghrelin, obestatin and the ghrelin/obestatin ratio as potential mediators for food intake among obese children: a case control study / G.S. Aly, N.E. Hassan, G.M. Anwar [et al.] // *Journal of pediatric endocrinology & metabolism*. – 2020. – Volume 32, № 2 – P. 199–204.
118. Gilon, P. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript: a novel regulator of energy homeostasis expressed in a subpopulation of pancreatic islet cells / P. Gilon // *Diabetologia*. – 2016. – Volume 59, № 9. – P. 1855-1859 DOI:10.1007/s00125-016-4052-y
119. Global nutrition targets 2025: childhood overweight policy brief - Geneva: WHO, 2014. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/149021>– Text: electronic
120. Goit, R.K. The central melanocortin system as a treatment target for obesity and diabetes: A brief overview / R.K. Goit, A.W. Taylor, A.C.Y. Lo // *European journal of pharmacology*. – 2022. – № 924. – 174956. doi:10.1016/j.ejphar.2022.174956
121. Hristova, M. Metabolic syndrome–neurotrophichypothesis / M.

Hristova, L. Aloe // *Medical hypotheses*. – 2006. – Volume 66, № 3 – P. 545–549.
DOI: 10.1016/j.mehy.2005.08.055

122. IL-10 Expression-Inducing Gut Bacteria Alleviate High-Fat Diet-Induced Obesity and Hyperlipidemia in Mice / H.I. Kim, S.W. Yun, M.J. Han [et al.] // *Journal of microbiology and biotechnology*. – 2020. – Volume 30, № 4 – P. 599-603. DOI:10.4014/jmb.1912.12014

123. IL-10 Signaling Remodels Adipose Chromatin Architecture to Limit Thermogenesis and Energy Expenditure / P. Rajbhandari, B.J. Thomas, A.C. Feng [et al.] // *Cell*. – 2018. – Volume 172, № 1-2 – P. 218-233.e17
DOI:10.1016/j.cell.2017.11.019

124. IL-1R-IRAKM-Slc25a1 signaling axis reprograms lipogenesis in adipocytes to promote diet-induced obesity in mice / W. Liu, H. Zhou, H. Wang [et al.] // *Nature communications*. – 2022. – Volume 13, № 1 – 2748
doi:10.1038/s41467-022-30470-w

125. Kühnen, P. Melanocortin-4 Receptor Signalling: Importance for Weight Regulation and Obesity Treatment / P. Kühnen, H. Krude, H. Biebermann // *Trends in molecular medicine* – 2019. – Volume 25, № 2. – P. 136-148.
DOI:10.1016/j.molmed.2018.12.002

126. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication / M. Obradovic, E. Sudar-Milovanovic, S. Soskic [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. – 2021. – № 12. – 585887 DOI:10.3389/fendo.2021.585887

127. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later? / A.G. Izquierdo, A.B. Crujeiras, F.F. Casanueva, M.C. Carreira // *Nutrients*. – 2019. Volume 11, № 11. – 2704. DOI:10.3390/nu11112704

128. Lipid-Induced Mechanisms of Metabolic Syndrome / Y.K. Denisenko, O.Y. Kytikova, T.P. Novgorodtseva [et al.] // *Journal of obesity*. – 2020. Volume 2020. – 5762395 DOI:10.1155/2020/5762395

129. Luotola, K. IL-1 Receptor Antagonist (IL-1Ra) Levels and Management of Metabolic Disorders / K. Luotola // *Nutrients*. – 2022. – Volume 14, № 16 – 3422. DOI:10.3390/nu14163422

130. Mahmoudi-Nezhad, M. Cocaine and amphetamine-regulated transcript prepropeptide gene (CARTPT) polymorphism interacts with Diet Quality Index-International (DQI-I) and Healthy Eating Index (HEI) to affect hypothalamic hormones and cardio-metabolic risk factors among obese individuals / M. Mahmoudi-Nezhad, M.A. Farhangi, H. Kahroba // *Journal of translational medicine*. – 2020. – Volume 18, № 1. – P. 16 DOI: 10.1186/s12967-020-02208-z

131. Marshall, W.A. Variations in the pattern of pubertal changes in boys / W.A. Marshall, J.M. Tanner // *Archives of disease in childhood*. – 1970. –Volume 45, № 239 – P. 13-23 doi: 10.1136/adc.45.239.13. PMID: 5440182; PMCID: PMC2020414

132. Meier Juris, J. Роль терапии на основе инкретинов в лечении сахарного диабета 2 типа: прошлое, настоящее и будущее / J. Meier Juris // *Сахарный диабет*. – 2019. –№ 5. – С. 461-466.

133. Motamedi, S. The interrelationship of metabolic syndrome and neurodegenerative diseases with focus on brain-derived neurotrophic factor (BDNF): Kill two birds with one stone. / S. Motamedi, I. Karimi, F. Jafari // *Metabolic brain disease*. – 2017. –Volume 32, № 3 – P. 651–665. DOI:10.1007/s11011-017-9997-0

134. Nauck, M. A. Tirzepatide a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regarding glycaemic control and body weight reduction / M.A. Nauck, D.A. D'Alessi // *Cardiovascular diabetology*. – Volume 21, № 1 – P. 169. DOI:10.1186/s12933-022-01604-7

135. Nerve growth factor in metabolic complications and Alzheimer's disease: Physiology and therapeutic potential / X.W. Ding, R. Li, T. Geetha [et al.] // *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*. – 2020. – Volume 1866, № 10 –165858. DOI:10.1016/j.bbadis.2020.165858

136. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use / L. Aloe, M.L. Rocco, P. Bianchi [et al.] // *Journal of translational medicine*. – 2012. –№ 10. – P. 239-252.

137. Neuroendocrine and immune disequilibrium as a probable link between metabolic syndrome and carcinogenesis / A. Hristova, G. Mariyana // *Medical hypotheses* – 2018. – Volume 118, № 2018 – P. 1-5.
138. Neurotrophins and glial cell line-derived neurotrophic factor in the ovary: physiological and pathophysiological implications / H.M. Chang, H.C. Wu, Z.G. Sun [et al.] // *Human reproduction update*. – 2019. – Volume 25, № 2 – P. 224-242. DOI:10.1093/humupd/dmy047
139. Nicolucci, A, Maffei C. The adolescent with obesity: what perspectives for treatment? / A. Nicolucci, C. Maffei // *Italian journal of pediatrics*. – 2022. – Volume 48, № 1. – P. 9 DOI: 10.1186/s13052-022-01205
140. Obesity as a Condition Determined by Food Addiction: Should Brain Endocannabinoid System Alterations Be the Cause and Its Modulation the Solution? / M. de Ceglia, J. Decara, S. Gaetani, F. Rodríguez de Fonseca // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2021. – Volume 14, № 10. – P. 1002. DOI:10.3390/ph14101002
141. On the Role of Central Type-1 Cannabinoid Receptor Gene Regulation in Food Intake and Eating Behaviors / M. Pucci, E. Zaplatic, M.V. Micioni Di Bonaventura [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – Volume 22, № 1. – P.398. DOI:10.3390/ijms22010398
142. Orexin receptors 1 and 2 in serotonergic neurons differentially regulate peripheral glucose metabolism in obesity / X. Xiao, G. Yeghiazaryan, S. Hess [et al.] // *Nature communications*. – 2021. – Volume 12, № 1. – 5249. DOI:10.1038/s41467-021-25380-2
143. Pan, L. Psychological assessment of children and adolescents with obesity / L. Pan, X. Li, Y. Feng, L. Hong // *The Journal of international medical research*. – 2018. – Volume 46, № 1 – P. 89-97 DOI:10.1177/0300060517718733
144. Pediatric obesity treatment, self-esteem, and body image: A systematic review with meta-analysis/ M.L. Gow, M.S.Y. Tee, S.P. Garnett SP [et al.] // *Pediatric obesity*. – 2020. – Volume 15, № 3 – e12600. DOI:10.1111/ijpo.12600
145. Physical activity and family-based obesity treatment: a review of expert recommendations on physical activity in youth / C. Foster, J.B. Moore, C.R.

Singletary, J.A. Skelton // *Clinical obesity*. – 2018. – Volume 8, № 1. – P. 68-79.
DOI:10.1111/cob.12230

146. Pratt, K.J. Family Functioning and Childhood Obesity Treatment: A Family Systems Theory-Informed Approach / K.J. Pratt, J.A. Skelton // *Academic pediatrics*. – 2018. – Volume 18, № 6. – P. 620-627
DOI:10.1016/j.acap.2018.04.001

147. Progress in adolescent health and wellbeing: tracking 12 headline indicators for 195 countries and territories, 1990–2016 / P.S. Azzopardi, S. J.C. Hearps, K.L. Francis et al. // *Lancet*. Lancet Publishing Group. – 2019. – Volume 393, № 10176. – P. 1101–18. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32427-9

148. Psychosocial, behavioral and clinical correlates of children with overweight and obesity / V.V. Thaker, S.K. Osganian, S.D. deFerranti [et al.] // *BMC pediatrics*. – 2020. – Volume 20, № 1 – P. 291 DOI:10.1186/s12887-020-02145-2

149. Reduced serotonin levels after a lifestyle intervention in obese children: association with glucose and anthropometric measurements / A. Ojeda-Rodríguez, L. Morell-Azanza, M.C. Azcona-Sanjulián [et al.] // *Nutricion hospitalaria: organo oficial de la Sociedad Espanola de Nutricion Parenteral y Enteral*. – 2018. – Volume 35, № 2. – P. 279–285.

150. Relationship between adiponectin, TNF α , and SHBG in prepubertal children with obesity / M. Ramon-Krauel, M.J. Leal-Witt, Ó. Osorio-Conles [et al.] // *Molecular and cellular pediatrics*. – 2021. – Volume 8, № 1. – P. 3
DOI:10.1186/s40348-021-00113-z

151. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies / A. Flint, A. Raben, J. E. Blundell, A. Astrup / *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*. – 2000. –Volume 24, № 1. – P. 38-48 DOI: 10.1038/sj.ijo.0801083

152. Samson, W.K. Overcoming Stress, Hunger, and Pain: Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript Peptide's Promise / W.K. Samson, D.

Salvemini, G.L.C. Yosten // *Endocrinology*. – 2021. – Volume 162, № 8. – bqab108.
DOI:10.1210/endo/bqab108

153. Selvaraju, V. Salivary Neurotrophins Brain-Derived Neurotrophic Factor and Nerve Growth Factor Associated with Childhood Obesity: A Multiplex Magnetic Luminescence Analysis / V. Selvaraju, J.R. Babu, T. Geetha // *Diagnostics (Basel)*. – 2022. – Volume 12, № 5 – 1130. DOI:10.3390/diagnostics12051130

154. Serotonin signals through a gut-liver axis to regulate hepatic steatosis / W. Choi, J. Namkung, I. Hwang [et al.] // *Nature communications*. – 2018. – № 9. – 4824. DOI:10.1038/s41467-018-07287-7

155. Serum Levels of IL-1 RA Increase with Obesity and Type 2 Diabetes in Relation to Adipose Tissue Dysfunction and are Reduced After Bariatric Surgery in Parallel to Adiposity / G. Frühbeck, V. Catalán, B. Ramírez [et al.] // *Journal of inflammation research*. – 2022. – № 15 – P.1331-1345

156. Targeting hepatic kisspeptin receptor ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in a mouse model / S. Guzman, M. Dragan, H. Kwon [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2022. – Volume 132, № 10 – e145889. DOI:10.1172/JCI145889

157. Tavares, G.A. Early Life Stress and the Onset of Obesity: Proof of micrnas' Involvement Through Modulation of Serotonin and Dopamine Systems' Homeostasis / G.A. Tavares, A. Torres, J.A. de Souza // *Frontiers in Physiology*. – 2020. – Volume 11. – 925. DOI:10.3389/fphys.2020.00925

158. The cephalic phase of insulin release is modulated by IL-1 β / S. J. Wiedemann, K. Trimigliozzi, E. Dror [et al.] // *Cell metabolism*. – 2022. – Volume 14, № 7 – P. 991-1003.e6. DOI:10.1016/j.cmet.2022.06.001

159. The corticosteroid prednisolone increases amygdala and insula reactivity to food approach signals in healthy young men / G. Serfling, M. Buades-Rotger, B. Harbeck, U.M/ Krämer, G. Brabant // *Psychoneuroendocrinology*. – 2019. – № 99. – P.154-165. DOI:10.1016/j.psyneuen.2018.09.007

160. The Dutch eating behavior questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional and external eating behavior / T. Strien, J. Frijters, G.P. Bergers,

P. Defares // *International Journal of Geographical Information Science* . – 1986. – № 2. – P. 188–204/

161. The Effectiveness of a Blended In-Person and Online Family-Based Childhood Obesity Management Program / M. Perdew, S. Liu, R. Rhodes, [et al.] // *Childhood obesity (Print)*. – 2018. – Volume 17, № 1. – P. 58-67. DOI: 10.1089/chi.2020.0236

162. The melanocortin pathway and energy homeostasis: From discovery to obesity therapy / G.S.H. Yeo, D.H.M. Chao, A.M. Siegert [et al.] // *Molecular metabolism*– 2021. – № 48. – 101206. DOI:10.1016/j.molmet.2021.101206

163. The metabolic syndrome in mice overexpressing neuropeptide Y in noradrenergic neurons / L. Ailanen, S.T. Ruohonen, L.H. Vähätalo [et al.] // *The Journal of endocrinology*. – 2017. – Volume 234, № 1. – P. 57-72.

164. The Role of Beta-Endorphin in Food Deprivation-Mediated Increases in Food Intake and Binge-Eating / L. Tolentino, A. Iqbal, S. Rahman, K. Lutfy // *Brain Sciences*. – 2023. – Volume 13, № 2. – P. 212. DOI:10.3390/brainsci13020212

165. The role of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in addictive disorders / M. K. Klausen, M. Thomsen, G. Wortwein, A. Fink-Jensen // *British journal of pharmacology*. – 2022. – Volume 179, № 4 – P. 625-641 DOI:10.1111/bph.15677

166. Tregs facilitate obesity and insulin resistance via a Blimp-1/IL-10 axis / L.Y. Beppu, R.G.R. Mooli, X. Qu [et al.] // *JCI Insight*. – 2021. – Volume 6, № 3 – e140644 DOI:10.1172/jci.insight.140644

167. Turkkahraman, D. Serum alpha-melanocyte-stimulating hormone (α-MSH), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and agouti-related protein (AGRP) levels in children with Prader-Willi or Bardet-Biedl syndromes / D. Turkkahraman, E.C. Sirazi, G. Aykal // *Journal of endocrinological investigation*. – 2022. – Volume 45, № 5. – P. 1031-1037 DOI:10.1007/s40618-021-01737-8

168. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for pediatric patients with obesity and diabetes: The providers' perspectives / E. Gourgari, L. Huerta-

Saenz, K.N. Tonyushkina [et al.] // *Pediatric diabetes*. – 2021. –Volume 22, № 6. – P. 872-875 DOI: 10.1111/pedi.13234

169. Using transcranial magnetic therapy in combination with electrostimulation for correcting neuroendocrine-immune disorders in obese boys / N.V. Bolotova, N.Yu. Filina, M.S. Kurdiyan [et al.] // *Russian Open Medical Journal* – 2022. –11:e0111.

170. Valbrun, L.P. The Opioid System and Food Intake: Use of Opiate Antagonists in Treatment of Binge Eating Disorder and Abnormal Eating Behavior / L.P. Valbrun, V. Zvonarev // *Journal of clinical medicine research*. –2020. – Volume 12, № 2. – P. 41-63. DOI:10.14740/jocmr4066

171. Yang, Y. The central melanocortin system and human obesity / Y. Yang, Y. Xu. *Journal of molecular cell biology*. – 2020. – Volume 12, № 10. – P. 785-797 DOI:10.1093/jmcb/mjaa048

172. Yu, Y. A literature review of dopamine in binge eating / Y. Yu, R. Miller, S. W. Groth // *Journal of Eating Disorders*. – 2022. – Volume 10, № 1. – P. 11 DOI:10.1186/s40337-022-00531-y

173. Zhai, J. Analysis of psychological characteristics of obese children/ J. Zhai, Q. Bian, L. Liu // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2017. –Volume 21, № 11 – P. 2665-2670.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Анкета для оценки стереотипа пищевого поведения, режима дня и физической активности

№	Вопросы	Ответы
1	Ф.И.О.	
2	Дата рождения (Возраст)	
3	Контактные данные	
4	Есть ли родственники, имеющие избыток массы тела, сахарный диабет 2 типа, артериальную гипертензию?	
Оценка рациона питания		
1	Завтракаешь ли ты?	-
2	Примерное время завтрака	
3	Обедаешь ли ты?	
4	Примерное время обеда	
5	Ужинаешь ли ты?	
6	Примерное время ужина	
7	Как часто в течение дня ты перекусываешь между основными приемами пищи?	
8	Какой твой любимый перекус?	
9	Частота приемов пищи за день	А) 1-2 раза в день Б) 2-3 раза в день В) 3-4 раза в день Г) 4-5 раз в день Д) 5-6 раз в день Е) Более 6 раз в день
10	Как часто ты ешь овощи?	А) Каждый день Б) 1 – 2 раза в неделю В) 3-4 раза в неделю Г) Реже 1 раза в неделю
11	Как часто ты ешь фрукты?	А) Каждый день Б) 1 – 2 раза в неделю В) 3-4 раза в неделю

		Г) Реже 1 раза в неделю
12	Как часто ты ешь сладкие и кондитерские изделия?	А) Каждый день Б) 1 – 2 раза в неделю В) 3-4 раза в неделю Г) Реже 1 раза в неделю
13	Как часто ты пьешь сладкие напитки? (сок, газировка и пр.)	А) Каждый день Б) 1 – 2 раза в неделю В) 3-4 раза в неделю Г) Реже 1 раза в неделю
14	Как часто ты ешь мясо или птицу?	А) Каждый день Б) 1 – 2 раза в неделю В) 3-4 раза в неделю Г) Реже 1 раза в неделю
15	Как часто ты ешь мясосодержащие продукты и полуфабрикаты? (колбаса, сосиски, сардельки, пельмени и др.)	А) Каждый день Б) 1 – 2 раза в неделю В) 3-4 раза в неделю Г) Реже 1 раза в неделю
16	Сколько кусочков хлеба ты съедаешь за день?	А) 1-2 кусочка Б) 3-4 кусочка В) 5-6 кусочков Г) Более 6 кусочков
17	Приоритетный тип приготовления пищи	А) Жарение Б) Тушение В) В духовке
18	Ешь ли ты после 24:00 (ночью)?	
	Причины ночного приема пищи	А) Желание поесть Б) Скука В) Невозможность уснуть Г) Иные причины
19	Вы едите всей семьей или ты ешь один?	
20	Как ты понимаешь, что наелся?	

21	Смотришь ли ты какие-либо передачи (мультфильмы, сериалы и др.) на телевизоре/компьютере, планшете во время еды?	
Режим дня, физическая активность		
1	Во сколько ты обычно просыпаешься?	
2	Во сколько ты обычно ложишься спать?	
3	Помогаешь ли ты с домашними делами (глажка, уборка, чистка), если да, то как часто, сколько минут в день это занимает	
4	Как часто ты ходишь пешком? (количество дней в неделю, продолжительность прогулки/шаги (при наличии шагомера))	
5	Занимаешься ли ты спортом? (вид спорта, кратность и продолжительность тренировок)	