

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК: 616-053.2-056.25-07-08-084:575.113.1

ЗАГРЕБАЕВА
Ольга Юрьевна

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ, КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ
И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
МОРБИДНЫХ ФОРМ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.08 – педиатрия

Минск 2016

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: Солнцева Анжелика Викторовна, доктор медицинских наук, доцент, профессор 1-й кафедры детских болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: Войтович Татьяна Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий 2-й кафедрой детских болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Парамонова Нэлла Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий 2-й кафедрой детских болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится 19 октября 2016 года в 12⁰⁰ на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail: uchsovet@bsmu.by, тел. 272 55 98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «____» сентября 2016 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент



О. Н. Волкова

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2013 г. у 42 млн детей в мире было выявлено ожирение [World Health Organization, 2013]. В последние десятилетия отмечается рост распространенности морбидного ожирения в детском возрасте. Частота встречаемости этой патологии составляет от 4 до 6% [E. Branca, 2009; М.В. Загоруйко, 2010; A.S. Kelly, 2013].

Морбидное ожирение у детей диагностируется при индексе массы тела (ИМТ) более 99-й перцентили для данного пола и возраста [В.А. Петеркова, 2004; A.S. Kelly, 2013]. Оно связано с более высоким, в сравнении с алиментарной формой заболевания, риском формирования метаболического синдрома, ранними кардиоваскулярными нарушениями, эмоциональными расстройствами, включая депрессивные симптомы [В.А. Петеркова, 2004; Л.М. Беляева, 2013].

Неоднозначна роль генетических и гормональных факторов в формировании морбидного ожирения в детском возрасте [Т.В. Сорвачева, 2006; О.К. Нетребенко, 2011]. Описаны изменения генов-кандидатов, ответственных за метаболизм и действие нейротрансмиттеров на клетки-мишени. Остается предметом дискуссии механизм развития компульсивного (неконтролируемого) переедания, ведущего к увеличению массы тела и развитию морбидного ожирения [P.R. Burghardt, 2012; A.J. Borgers, 2014; P.A. Spadaro, 2015].

Лечение пациентов с морбидным ожирением является сложной задачей. Вследствие нарушения нейрогормональной регуляции пищевого поведения и формирования патологического переедания рекомендаций по изменению качества и количества принимаемой пищи, увеличению физической активности недостаточно [А.В. Солнцева, 2009; R.C. McLean, 2016]. Для успешной коррекции избыточной массы тела при морбидном ожирении необходим комплексный подход с включением обучения и семейной когнитивно-поведенческой терапии. Это усиливает мотивацию детей к снижению и поддержанию массы тела, улучшает их психологический статус. Вовлечение родителей детей с морбидным ожирением в процесс обучения увеличивает эффективность выполнения рекомендаций по диете и физической активности, способствует формированию здоровых семейных стереотипов питания и решению психоэмоциональных проблем ребенка [R.C. McLean, 2016].

Приведенные выше сведения обуславливают необходимость проведения комплексного научного исследования с целью установления предикторов (клинических, метаболических, генетических, психологических) развития морбидного ожирения у детей; выделения групп высокого риска развития заболевания; разработки методов лечения с оценкой его результативности.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Тема диссертации соответствует направлениям фундаментальных и прикладных исследований Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Работа выполнена в рамках отраслевой научно-технической программы «Разработать и усовершенствовать экспертно-реабилитационные технологии» «Разработать и внедрить комплексную медицинскую технологию профилактики и реабилитации эмоциональных нарушений у подростков с избыточной массой тела и ожирением (2013–2015 гг., № государственной регистрации 20132378 от 05.11.2012).

Тема диссертации соответствует приоритетному профилактическому направлению охраны материнства и детства, определенному Национальной программой демографической безопасности Республики Беларусь на 2011–2015 гг., Государственной программой «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016–2020 гг.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: установить значимые клинические, метаболические, генетические и психологические факторы риска развития морбидного ожирения у детей для его профилактики; предложить эффективное лечение морбидного ожирения в детском возрасте и оценить его результативность.

Для реализации поставленной цели определены **задачи:**

1. Выявить механизмы формирования морбидного ожирения на основании изучения показателей клинико-метаболического и гормонального статуса у детей пубертатного возраста с разными формами ожирения в зависимости от пола.

2. Оценить взаимосвязь полиморфных генотипов генов Val158Met (rs4680) локуса катехол-о-метилтрансферазы (COMT), минисателлитных локусов в промоторной области моноаминоксидазы А (МАОА) и транспортера серотонина с развитием морбидного ожирения у детей.

3. Провести сравнительный анализ психологических факторов, влияющих на формирование морбидного ожирения, с использованием скрининговых шкал диагностики эмоциональных нарушений CBCL (Child Behavior checklist), ChEDE-Q (Children Eating Disorder Examination – Questionnaire), DSRS (Depression Self-Rating Scale) у детей с разными формами ожирения и нормальной массой тела.

4. Оценить эффективность разных схем комплексной терапии (немедикаментозные методы (диета и физическая активность), психотерапевтическая коррекция, обучение по программе снижения избыточной массы тела) у детей с морбидным ожирением в течение 12 месяцев.

Объект исследования: 254 ребенка (141 мальчик и 113 девочек) пубертатного возраста (стадия полового развития по Таннеру II–V) с разными формами ожирения (алиментарное, морбидное), 80 детей контрольной группы (35 мальчиков и 45 девочек); психологические опросники, дневники самоконтроля, медицинская документация, образцы крови и генотипирования.

Предмет исследования: клинические проявления; анамнестические данные (масса тела и рост при рождении; срок гестации; наличие ожирения, нарушений углеводного обмена, кардиоваскулярной патологии у родственников первой и второй линии родства); антропометрические параметры (ИМТ, окружность талии (ОТ)); показатели метаболического и гормонального статуса, распределения частот полиморфных генотипов генов (катехол-о-метилтрансферазы, моноаминооксидазы А, транспортера серотонина); результаты психологического исследования.

Научная новизна

Впервые дана комплексная оценка показателей гормонального статуса (серотонин, допамин, нейропептид Y, грелин, лептин) и их взаимосвязь с антропометрическими и метаболическими параметрами у детей с морбидным ожирением.

Впервые у детей с морбидным ожирением установлены особенности распределения частот полиморфных генотипов генов: Val158Met (rs4680) катехол-о-метилтрансферазы, минисателлитного локуса в промоторной области моноаминооксидазы А, 5-HTTLPR минисателлитного локуса в промоторной области транспортера серотонина, их связь с показателями антропометрического и гормонального статуса.

Впервые разработаны прогностические модели формирования морбидного ожирения у детей пубертатного возраста с алиментарной формой заболевания и нормальной массой тела.

Новыми являются данные по комплексной оценке психологических факторов (феномен компульсивного переедания (КП), депрессии, поведенческие расстройства), влияющих на развитие морбидного ожирения в детском возрасте, их связи с гормональным статусом и полиморфными генотипами Val158Met (rs4680) гена катехол-о-метилтрансферазы, минисателлитных локусов в промоторной области генов моноаминооксидазы А и транспортера серотонина.

Впервые разработана и оценена эффективность долговременной комплексной терапии, включающей обучение по программе снижения избыточной массы тела, немедикаментозную коррекцию (диета, физическая активность), психотерапевтические занятия у детей с морбидным ожирением.

Положения, выносимые на защиту

1. Клинические проявления морбидного ожирения у детей определяются прогрессирующим дисбалансом метаболических и нейроэндокринных

(допамин, серотонин, грелин, нейропептид Y, лептин) параметров, которые имеют достоверные различия по полу. Прогностические модели, предложенные на основе значимых факторов риска (показателей метаболического и гормонального статуса), могут использоваться для оценки возможности развития морбидного ожирения в пубертатном возрасте.

2. У детей с морбидным ожирением установлена связь полиморфных генотипов генов: Val158Met (rs4680) катехол-о-метилтрансферазы, минисателлитных локусов в промоторной области моноаминоксидазы А и транспортера серотонина с избыточной массой тела, метаболическими и гормональными нарушениями с формированием допамин- и серотонин-резистентности.

3. У детей с морбидным ожирением эмоциональные изменения проявляются комплексом психических и поведенческих нарушений: наличием отчужденности, синдрома дефицита внимания и импульсивности, гиперактивности, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, нарушения сна. Выраженность феномена компульсивного переедания связана с полиморфным генотипом по минисателлитной последовательности гена моноаминоксидазы А, ответственным за сниженную биodeградацию нейротрансмиттеров, и увеличением уровней допамина в плазме крови.

4. Комплексное лечение (обучение по программе снижения избыточной массы тела, немедикаментозная коррекция (диета и физическая активность), включение элементов семейной когнитивно-поведенческой терапии) пациентов с морбидным ожирением в течение 12 мес. приводит к достоверному снижению антропометрических и нормализации метаболических показателей по сравнению с группой детей, не получивших его вследствие низкой приверженности к выполнению врачебных рекомендаций.

Личный вклад соискателя ученой степени

Диссертационная работа является самостоятельным научным исследованием, выполненным автором.

Совместно с научным руководителем были сформулированы цели и задачи; осуществлен выбор объекта, предмета и методов. Самостоятельно проведен патентно-информационный поиск с анализом современных литературных данных по теме диссертационной работы. Соискателем проведен отбор участников исследования и получение информированного согласия родителей пациентов, выполнение комплекса обследований, включая сбор анамнеза, антропометрических показателей, забор крови для лабораторных исследований, оформление документации, создание компьютерной базы данных детей пубертатного возраста с разными формами ожирения и контроля. Автором проведен анализ и обработка данных в пакете прикладной программы IBM SPSS 21.

Совместно с научным руководителем разработана программа обучения детей с разными формами ожирения и их родителей снижению массы тела и мониторингу заболевания. Соискателем проведен курс немедикаментозного лечения детей с морбидным ожирением.

Автором проанализированы психологические опросники (эмоциональных и поведенческих нарушений (CBCL), компульсивного переедания (ChBED), депрессии (DSRS)) и изучен генетический полиморфизм по 3 полиморфным локусам генов: Val158Met (rs4680) катехол-о-метилтрансферазы, минисателлитного локуса в промоторе моноаминоксидазы А, 5-HTTLPR локуса в промоторе транспортера серотонина. Диссертантом самостоятельно определены факторы риска развития морбидного ожирения на основе прогностических моделей [9].

Основные научные результаты диссертации изложены в научных публикациях. Комплексная оценка метаболических и нейрогормональных показателей у детей с морбидным ожирением представлена в работах [2, 3, 6, 10, 11, 15, 17, 18, 22], психологических факторов – в [1, 2, 8, 14, 15, 16, 17, 18, 21, 26]; генетического полиморфизма – в [8, 17, 19, 20, 21]; эффективности комплексной немедикаментозной коррекции избыточной массы тела – в [4, 5, 9, 16, 23, 24]. Личное участие соискателя в публикациях – 90%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты исследований, включенные в диссертацию, докладывались на международных мероприятиях: 16-м и 18-м Европейских эндокринологических конгрессах (Вроцлав, Польша, 2014; Мюнхен, Германия, 2016); 54-м Европейском конгрессе детских эндокринологов (Барселона, Испания, 2015); Всероссийской конференции с международным участием «Командный подход в современной эндокринологии» (Санкт-Петербург, Российская Федерация, 2016); 7-й Международной молодежной научно-практической конференции «Научные стремления – 2016», Минск, Республика Беларусь, 2016; 12-й Международной научной конференции молодых ученых «Молодежь в науке – 2015» (Минск, Республика Беларусь, 2015); областном семинаре «Актуальные вопросы сохранения здоровья детей и подростков» в рамках 11-й международной выставки «Содействие здоровому образу жизни – 2015» (Брест, Республика Беларусь, 2015); республиканских семинарах: «Школа педиатра» «О совершенствовании медицинского контроля за состоянием здоровья детей» (Воложин, Республика Беларусь, 2016); республиканских конференциях: 68–70-й научно-практических конференциях студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины и фармации» (Минск, Республика Беларусь, 2014–2016); научных сессиях Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Республика Беларусь, 2014, 2015).

Соискатель является соавтором инструкции по применению «Метод психотерапии детей с разными формами ожирения», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь (№ 081-0915 от 04.09.2015). Имеется 11 актов внедрения в лечебный и учебный процессы в учреждения здравоохранения и образования Республики Беларусь.

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 11 статей (3,9 авторских листа), в том числе 3 (1,05 авторских листа) – в моноавторстве, в рецензируемых научных журналах, соответствующих п. 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоений ученых званий в Республике Беларусь; 11 публикаций в сборниках тезисов докладов (в том числе 2 – в моноавторстве), инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь, пособие для врачей.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 128 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, общей характеристики работы, основной части, в которую входят аналитический обзор научной литературы, глава с клинической характеристикой обследуемых пациентов и описанием методов исследования, 3 главы основных результатов исследования, заключения, библиографического списка использованных источников (135 научных работ (10 страниц)) и списка публикаций соискателя (24 работы), приложений (15 страниц). В диссертации содержится 40 таблиц, 10 рисунков (26 страниц).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Диссертация выполнена в УО «Белорусский государственный медицинский университет»; на клинических базах 1-й кафедры детских болезней: эндокринологических отделениях УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска (2012–2016 гг.); УЗ «8-я городская детская поликлиника» г. Минска (2012–2014 гг.).

Исследование проведено в 2 этапа:

1) клиническое проспективное с ретроспективным сбором данных по установлению роли психологических факторов, генетического полиморфизма, нейроэндокринных параметров в развитии морбидного ожирения у детей;

2) комплексная немедикаментозная коррекция избыточной массы тела с обучением и психологической реабилитацией у детей с морбидным ожирением.

В клинический раздел работы включено 254 ребенка (141 мальчик (М), 113 девочек (Д)) с разными формами ожирения пубертатного возраста. В зависимости от показателей ИМТ выделены группы: 1-я (исследуемая) – 67 пациентов (М/Д=38/29) с морбидным ожирением $14,7 \pm 2,1$ года, ИМТ

39,1±3,8 кг/м²; 2-я (сравнения) – 187 пациентов (М/Д=103/84) с алиментарным ожирением в возрасте 14,3±2,0 года, ИМТ 30,4±2,8 кг/м². **Критерии включения:** пубертатный возраст (II–V стадия по Таннеру), наличие алиментарного (ИМТ 95–99-я перцентиль для пола и возраста) и морбидного ожирения (ИМТ более 99-й перцентили для пола и возраста). **Критерии исключения:** другие формы ожирения или сопутствующие заболевания и состояния, ассоциированные с ожирением; препубертат (I стадия по Таннеру). Группу контроля составили 80 пациентов (М/Д=35/45) соответствующих стадий полового развития (14,4±2,0 года), ИМТ 19,7±1,7 кг/м². **Критерии включения:** пубертатный возраст (II–V стадия по Таннеру) и нормальная масса тела (ИМТ 5–84-я перцентиль для возраста и пола). **Критерии исключения:** наличие эндокринных заболеваний; хронических заболеваний со стойким нарушением функции внутренних органов; препубертат (I стадия по Таннеру). Группы детей с разными формами ожирения и нормальной массой тела были сопоставимы по полу ($\chi^2=3,4$; $p=0,2$) и возрасту ($p>0,1$).

Установлены достоверно более высокие значения ИМТ у детей с морбидным ожирением (Д – 39,2±4,3 кг/м²; М – 39,0±3,4 кг/м²) в сравнении со сверстниками с алиментарной формой заболевания (Д – 30,3±3,1 кг/м² ($p=0,0001$); М – 30,4±2,6 кг/м² ($p=0,0001$)) и нормальной массой тела (Д – 19,4±2,0 кг/м² ($p=0,0001$); М – 20,0±1,3 кг/м² ($p=0,0001$)). Отмечено увеличение показателей ОТ у пациентов исследуемой группы (Д – 108,0±9,9 см; М – 113,8±8,8 см) по сравнению с детьми с алиментарным ожирением (Д – 93,2±8,4 см ($p=0,0001$); М – 99,0±6,7 см ($p=0,0001$)) и контролем (Д – 60,8±4,0 см ($p=0,0001$); М – 70,5±7,2 см ($p=0,0001$)).

Повышение показателей систолического артериального давления отмечено у пациентов с морбидным ожирением (Д – 132,0±6,5 мм рт. ст.; М – 137,5±12,7) по сравнению с алиментарным (Д – 123,1±8,4 мм рт. ст. ($p=0,0001$); М – 125,8±11,3 мм рт. ст. ($p=0,003$)) и нормальной массой тела (Д – 112,9±7,8 мм рт. ст. ($p=0,0001$); М – 115,0±9,4 мм рт. ст. ($p=0,0001$)). Установлены увеличенные уровни диастолического артериального давления у детей с морбидным ожирением (Д – 80,0 [75,0; 85,0] мм рт. ст.; М – 85,0 [80,0; 90,0] мм рт. ст.) по сравнению со сверстниками групп сравнения (Д – 70,0 [65; 76,3] мм рт. ст. ($p=0,005$); М – 80,0 [70,0; 80,0] мм рт. ст. ($p=0,002$)) и контроля (Д – 70,0 [62,5; 77,5] мм рт. ст. ($p=0,01$); М – 75,0 [65,0; 81,3] мм рт. ст.) ($p=0,002$)).

Для определения особенностей генетического полиморфизма у детей с морбидным ожирением ($n=48$) оценены результаты генотипирования в сравнении со сверстниками с алиментарной формой заболевания ($n=143$) и контроля ($n=80$) по 3 полиморфным локусам генов: Val158Met COMT, минисателлитному локусу в промоторной области MAOA и транспортера серотонина. Психологическое тестирование с использованием опросников:

скрининговой шкалы диагностики эмоциональных нарушений у детей CBCL; скрининговой шкалы депрессии у подростков DSRS, компульсивного переедания ChEDE-Q выполнено у 323 детей (морбидное ожирение (n=42), алиментарное ожирение (n=96), нормальная масса тела (n=185)).

В исследовании 2-го этапа на базе амбулаторного эндокринологического отделения УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска (2014–2016 гг.) участвовали (при наличии у ребенка и его родителей приверженности к снижению массы тела) 47 пациентов с морбидным ожирением (М/Д=26/21) пубертатного возраста. Всем детям была предложена амбулаторная комплексная немедикаментозная коррекция, включающая диету и физическую активность, обучение по программе снижения избыточной массы тела, семейную когнитивно-поведенческую терапию. Данный метод лечения разработан в Республике Беларусь впервые [23, 24]. В зависимости от приверженности к выполнению врачебных рекомендаций выделены группы обследованных: основная – 19 детей (М/Д=9/10), которые вместе с родителями полностью прошли комплексную терапию, разделенную на 4 курса, с периодичностью 3 мес. В 1-ю группу сравнения вошли 13 детей (М/Д=4/9), которые посещали только первый курс коррекции без участия родителей и прекратили дальнейшее лечение из-за отсутствия приверженности к выполнению врачебных рекомендаций. 2-я группа сравнения – 15 детей (М/Д=8/7), которым при первом посещении были даны индивидуальные рекомендации по диете и физической активности; контроль их выполнения проводился с периодичностью раз в 3 мес. в течение 12 мес.

Начальный курс обучения основной группы включал:

- 4 информационных занятия для родителей с врачом-эндокринологом по вопросам рационального питания; формирования адекватной возрасту физической активности детей;

- 2 информационных занятия для родителей с врачом-психотерапевтом по клиническим проявлениям у детей эмоциональных нарушений, компульсивного переедания и социальной дезадаптации, их коррекции в контексте семейной психотерапии;

- 4 занятия для детей с врачом-эндокринологом по вопросам рационального питания и адекватной физической активности;

- 4 занятия для детей с врачом-психотерапевтом по коррекции эмоциональных нарушений и социальной дезадаптации [23, 24].

Последующие курсы состояли из 4 занятий с психотерапевтом для закрепления мотивации по снижению и сохранению достигнутой массы тела и одного контрольного занятия по диете и физической активности с врачом-эндокринологом. Обучение детей 1-й группы сравнения включало 4 групповых занятия с врачом-психотерапевтом по коррекции эмоциональных нарушений

и социальной дезадаптации и 4 информационных занятия с врачом-эндокринологом, 2-й группы сравнения – индивидуальные рекомендации по диете и физической активности. В выделенных группах оценка антропометрических параметров проводилась при первичном посещении ребенка, через 1, 3, 6, 9 и 12 мес. от начала лечения. Исследование метаболического (инсулин, глюкоза) статуса проводили при первом и последнем визите пациентов (через 12 мес.).

Методы исследования. Обследование включало определение уровней глюкозы в цельной крови ферментативным методом на автоматическом анализаторе «Biosen 5030» (Германия). Концентрации инсулина исследовали иммунорадиометрическим методом (Immunotech, Чехия). Значения лептина определяли с помощью иммуносорбентного анализа с ферментной меткой (ELISA) с использованием наборов «DRG Diagnostics» (США) на автоматизированной системе «Freedom evo 75», «TECAN» Austria GmbH. В плазме крови концентрации нейропептида Y изучали с помощью радиоиммунного анализа (наборы BCM Elisa Kit, США) на автоматическом гамма-счетчике WIZARD 2470; уровни дофамина, грелина и серотонина с помощью иммуноферментного анализа (наборы DRG Elisa, Германия) с помощью системы «Freedom evo 75», «TECAN» Austria GmbH. Были рассчитаны индексы: инсулинорезистентности НОМА-IR (глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкЕД/мл)) / 22,5; количественной оценки чувствительности к инсулину QUICKI = $1 / (\log \text{уровень инсулина натощак (мкЕД/мл)} + \log \text{уровень глюкозы натощак (мг/дл)})$.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы IBM SPSS Statistics 21. В зависимости от вида распределения характеристики были представлены в виде среднего значения ($m \pm 95\%$ доверительный интервал (ДИ)), σ (95% нижняя граница доверительного интервала (НГДИ) – верхняя граница доверительного интервала (ВГДИ)); медианы (Me) и межквартильного размаха [LQ; UQ]. За уровень статистической значимости принимали вероятность $p=0,05$ (95% уровень доверия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показатели метаболического и гормонального статуса у детей с морбидным ожирением. У детей с морбидным ожирением установлено наличие метаболического дисбаланса: увеличение натощак уровней глюкозы ($U=113,5$, $p(D)=0,002$; $U=64,5$, $p(M)=0,00001$) и инсулина ($U=58,5$, $p(D)=0,0001$; $U=23,0$, $p(M)=0,00001$) в сравнении с контролем. Выявлено статистически значимое повышение показателей инсулина у мальчиков ($U=669,5$; $p=0,01$) и девочек ($U=469,0$; $p=0,05$) с морбидным ожирением по сравнению со

сверстниками с алиментарной формой заболевания (таблица 1). У детей с морбидным ожирением зарегистрировано увеличение НОМА-IR ($U=45,0$, $p(D)=0,00001$; $U=16,0$, $p(M)=0,0001$) и снижение QUICKI ($p(D)=0,0003$, $p(M)=0,00001$) в сравнении с пациентами с нормальной массой тела. Отмечены большие значения НОМА-IR у мальчиков ($U=621,0$, $p=0,05$) и девочек ($U=338,0$, $p=0,05$) с морбидной формой заболевания в сравнении со сверстниками с алиментарным ожирением (таблица 1).

Таблица 1. – Показатели метаболического статуса детей с разными формами ожирения и нормальной массой тела в зависимости от пола, $m \pm 95\%$ ДИ, σ (95% НГДИ–ВГДИ) или Me [LQ; UQ]

Показатель	Группа ожирения				Группа контроля	
	морбидное		алиментарное		Д, n=45	М, n=35
	Д, n=29	М, n=38	Д, n=84	М, n=103		
Глюкоза, ммоль/л	4,6 [4,45; 5,0]	4,7 [4,6; 4,9]	4,6 [4,3; 4,9]	4,7 [4,25; 4,9]	4,2 [4,1; 4,6]	4,3 [4,1; 4,5]
Инсулин, мкЕД/мл	18,4 [10,7; 23,6]	17,8 [13,8; 21,5]	11,6 [8,5; 19,6]	13,5 [8,5; 18,0]	7,0 [6,3; 10,1]	6,5 [4,6; 8,9]
НОМА-IR	3,9 [2,4; 5,2]	3,6 [2,8; 4,6]	2,2 [1,6; 4,5]	2,7 [1,9; 3,9]	1,4 [1,2; 1,9]	1,2 [0,9; 1,5]
QUICKI	2,8 \pm 0,1 0,2 (0,15–0,27)	2,8 \pm 0,05 0,13 (0,1–0,18)	2,9 \pm 0,08 0,26 (0,2–0,33)	2,9 \pm 0,05 0,2 (0,17–0,24)	3,1 \pm 0,14 0,3 (0,2–0,4)	3,2 \pm 0,13 0,3 (0,2–0,4)

У пациентов с морбидным ожирением отмечено статистически значимое увеличение показателей допамина и лептина по сравнению со сверстниками с алиментарным ожирением ($U=1396,5$; $p=0,02$ и $U=2197,0$; $p=0,001$) и нормальной массой тела ($U=445,0$; $p=0,006$ и $U=126,5$; $p=0,00001$). Установлено уменьшение значений грелина ($U=575,5$; $p=0,00001$) и нейропептида Y ($p=0,0004$) и повышение – серотонина ($U=807,0$; $p=0,005$) у детей с морбидным ожирением по сравнению с контролем (таблица 2). Выявлены гендерные различия уровней серотонина (Д – 328,5 [135,8; 410,1] нг/мл; М – 253,5 [30,7; 278,7] нг/мл) ($U=181,0$, $p=0,01$) и лептина (Д – 37,7 [21,0; 51,5]; М – 19,4 [12,0; 27,3] нг/мл) ($U=119,0$, $p=0,001$) в группе морбидного ожирения.

Таблица 2. – Гормональные параметры детей с разными формами ожирения и нормальной массой тела, $m \pm 95\%$ ДИ, σ (95% НГДИ–ВГДИ) или Me [LQ; UQ]

Показатель	Группы ожирения		Группа контроля, n=80
	морбидное, n=67	алиментарное, n=187	
Допамин, нг/мл	35,8 [6,2; 112,5]	10,6 [4,8; 59,0]	6,5 [4,9; 43,8]
Серотонин, нг/мл	275,3 [99,1; 379,3]	260,1 [105,4; 383,2]	131,7 [10,0; 276,2]
Лептин, нг/мл	24,4 [16,8; 41,4]	17,7 [10,6; 27,7]	4,4 [2,8; 9,0]
Грелин, пг/мл	240,4 [201,1; 319,7]	274,9 [204,9; 363,1]	394,2 [339,4; 524,1]
Нейропептид Y, пмоль/мл	88,5 \pm 8,5 27,3 (22,46–34,8)	90,8 \pm 4,3 23,6 (20,9–27,0)	108,1 \pm 6,7 25,5(21,5–31,15)

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о достоверной взаимосвязи значений серотонина и допамина у пациентов с морбидным ожирением вне зависимости от пола ($r_s=0,54$, $p(D)=0,02$; $r_s=0,50$; $p(M)=0,05$). Подтверждена прямая корреляция между уровнями допамина и инсулина ($r_s=0,61$, $p=0,02$) у девочек с морбидным ожирением. У мальчиков исследуемой группы зарегистрирована обратная сильная связь значений допамина и грелина ($r_s=-0,77$, $p=0,002$).

Роль генетического полиморфизма в развитии морбидного ожирения у детей. Генотипы AA и GA гена COMT связаны с низкой активностью фермента катехол-о-метилтрансферазы, который ответственен за биodeградацию нейротрансмиттеров. По результатам нашего исследования установлена частота встречаемости генотипа AA гена COMT у пациентов с морбидным (21,8%) и алиментарным (45,5%) ожирением, нормальной массой тела (16,7%), GA генотипа – в 54,3%, 32,7% и 48,6% случаев соответственно ($\chi^2=15,3$; $p=0,004$). При сравнении частоты встречаемости GA генотипов гена COMT у детей с разными формами ожирения выявлена большая частота встречаемости пациентов с морбидным ожирением с GA (Val/Met) генотипом по сравнению со сверстниками с алиментарной формой заболевания ($\chi^2=6,9$; $p=0,03$). В группе морбидного ожирения при наличии у детей генотипа GA гена COMT отмечены достоверно более высокие значения ИМТ ($41,3 \pm 4,5$ кг/м²) в сравнении со сверстниками, имеющими генотип GG ($37,4 \pm 3,1$ кг/м²) ($p=0,01$) без статистически значимой разницы с AA генотипом ($p=0,09$). В нашем исследовании при AA генотипе гена COMT установлены повышения уровней допамина у пациентов с морбидным ожирением ($48,8$ [29,8; 163,9] нг/мл против $8,8$ [4,8; 20,7] нг/мл) ($U=11,0$; $p=0,05$) по сравнению со сверстниками с алиментарной формой заболевания. Достоверных групповых различий концентраций допамина при GA генотипе не выявлено ($p=0,5$). Отмечены более высокие значения допамина у детей с морбидным ожирением ($55,2$ [26,3; 105,0] нг/мл) только при GA генотипе гена COMT по сравнению со сверстниками с нормальной массой тела ($11,6$ [4,9; 55,1] нг/мл) ($U=85,5$, $p=0,009$). У пациентов с морбидным ожирением зарегистрированы увеличенные уровни серотонина при наличии генотипа AA ($405,9$ [380,6; 717,6] нг/мл) по сравнению с генотипом GG ($260,8$ [135,7; 338,5] нг/мл) ($U=4,0$; $p=0,014$) и GA ($315,8$ [255,6; 392,1] нг/мл) ($U=19,0$; $p=0,025$) гена COMT.

Достоверных различий в распределении частоты генотипов гена MAOA ($\chi^2=15,7$; $p=0,2$) у детей с разными формами ожирения и контроля не установлено. У мальчиков с морбидным ожирением зарегистрировано статистически значимое увеличение уровней допамина при генотипе 3-3 гена MAOA, который отвечает за уменьшенную активность фермента моноаминоксидазы А, снижающего метаболизм нейротрансмиттеров

(82,5 [61,3; 116,3] нг/мл), в сравнении с генотипом 4-4 (35,7 [23,2; 54,9] нг/мл) ($U=4,0$; $p=0,03$). По результатам нашего исследования не отмечено достоверных различий ($\chi^2=2,1$; $p=0,35$) в частоте встречаемости детей с ожирением и нормальной массой тела по генотипам SS, SL и LL гена транспортера серотонина. В группе детей с морбидным ожирением выявлены достоверно более высокие показатели ИМТ при генотипе SS ($44,7\pm 2,0$ кг/м²) в сравнении с генотипом LL ($38,5\pm 3,0$ кг/м²) ($p=0,003$) данного гена.

Оценка факторов риска, связанных с развитием морбидного ожирения у детей. С учетом отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ, наиболее значимыми факторами риска морбидного ожирения у детей с нормальной массой тела явились: уровни инсулина более 10,6 мкЕД/мл – ОШ 28,5 (95% ДИ 9,3–87,2); НОМА-IR более 2,01 – ОШ 55 (95% ДИ 12,5–242,9); лептина более 10,9 нг/мл – ОШ 11,4 (95% ДИ 5,1–25,6), дофамина более 10,8 нг/мл – ОШ 3,8 (95% ДИ 1,7–8,1), серотонина более 148,6 нг/мл – ОШ 2,8 (95% ДИ 1,4–5,5); у пациентов с алиментарной формой заболевания – уровни инсулина более 13,9 мкЕД/мл – ОШ 2,1 (95% ДИ 1,2–3,7), лептина более 19,3 нг/мл – ОШ 1,9 (95% ДИ 1,1–3,3) и НОМА-IR более 3,09 – ОШ 2,1 (95% ДИ 1,1–4,1). Разработанные нами прогностические модели (таблицы 3–4) с высоким процентом верно предсказанных случаев (С, %) позволяют оценить влияние факторов риска на вероятность развития морбидного ожирения у пациентов с нормальной массой тела и алиментарной формой заболевания.

Таблица 3. – Параметры прогностических моделей развития морбидного ожирения у детей с нормальной массой тела

Модель	-2LL	R ²	С, %	AUC (нижняя граница–верхняя граница ДИ)
$P=1/(1+e^{-(2,105+0,342\times\text{инсулин})})$	145,92	0,43	79,1	Инсулин 0,92 (0,87–0,98)
$P=1/(1+e^{-(5,412+2,651\times\text{НОМА-IR})})$	49,03	0,74	88,4	НОМА-IR 0,93 (0,88–0,99)
$P=1/(1+e^{-(4,088+0,284\times\text{лептин})})$	62,29	0,73	85,2	Лептин 0,95 (0,92–0,99)

Примечание – AUC – площадь под кривой ROC.

Таблица 4. – Параметры прогностических моделей развития морбидного ожирения у детей с алиментарной формой заболевания

Модель	-2LL	R ²	С, %	AUC (нижняя граница–верхняя граница ДИ)
$P=1/(1+e^{-(1,925+0,307\times\text{НОМА-IR})})$	118,87	0,09	69,9	НОМА 0,66 (0,55–0,78)
$P=1/(1+e^{-(2,026+0,038\times\text{лептин})})$	197,14	0,10	76,3	Лептин 0,66 (0,58–0,75)

Примечания:

- 1) -2LL – минус удвоенный логарифм функции правдоподобия;
- 2) R² – коэффициент Найджелкерка;
- 3) С, % – процент верно предсказанных случаев по модели;

Эмоциональные нарушения у детей с морбидным ожирением. Итоги тестирования девочек с морбидным ожирением с помощью опросника CBCL свидетельствовали о достоверности различий по шкалам: тревожно-депрессивной симптоматики ($p=0,04$), отчужденности ($U=247,0$; $p=0,002$), дефицита внимания и импульсивности ($p=0,04$), синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) ($p=0,04$) в сравнении со сверстницами с нормальной массой тела. Критерии: много ест ($\chi^2=29,9$; $p=0,0001$); нерешительный, неуверенный ($\chi^2=10,2$; $p=0,04$); малоактивный ($\chi^2=16,7$; $p=0,002$) более часто отмечены у мальчиков при морбидном ожирении, чем при алиментарном и контроле.

Установлена прямая значимая корреляция ИМТ с показателями опросника эмоциональных и поведенческих нарушений: агрессивного поведения ($r_s=0,59$, $p=0,02$), компульсивных симптомов ($r_s=0,62$, $p=0,01$) у мальчиков с морбидным ожирением. У мальчиков с морбидным ожирением зарегистрирована взаимосвязь уровней допамина с показателями шкал CBCL: тревожно-депрессивной симптоматики ($r_s=0,84$; $p=0,004$); отчужденности ($r_s=0,94$; $p=0,0001$); нарушения сна ($r_s=0,93$; $p=0,0001$).

У детей с морбидным ожирением установлено наличие феномена КП в сравнении с контрольной группой ($U=217,5$; $p=0,002$) по критериям: употребляет пищу в отсутствии чувства голода ($U=310,5$; $p=0,001$), отсутствует контроль над едой ($U=404,5$; $p=0,03$), еда во время отрицательных переживаний ($U=334,0$; $p=0,001$). Сумма баллов по опроснику КП была достоверно выше у мальчиков с морбидным ожирением при генотипе 3-3 гена MAOA в сравнении с генотипом 4-4 ($U=2,5$; $p=0,04$). У мальчиков с морбидным ожирением зарегистрированы корреляции между уровнями допамина и суммой баллов феномена КП ($r_s=0,96$; $p=0,0001$), критерия еда во время отрицательных переживаний ($r_s=0,87$; $p=0,005$) в отличие от сверстников с алиментарной формой заболевания и контроля, у которых взаимосвязей данных показателей выявлено не было.

Оценка результатов эффективности немедикаментозной коррекции массы тела у пациентов с морбидным ожирением. Анализ результатов эффективности амбулаторной комплексной немедикаментозной коррекции массы тела свидетельствовал о достоверном снижении антропометрических показателей по сравнению с исходными (масса тела (МТ) $87,2\pm 20,0$ кг против $82,1\pm 17,5$ кг ($p=0,007$); ИМТ $31,3\pm 4,8$ кг/м² против $28,04\pm 4,7$ кг/м² ($p=0,0001$)) у детей, прошедших полный курс терапии (основная группа). В 1-й группе сравнения при одноэтапной коррекции избыточной массы тела отмечено достоверное увеличение через 12 мес. наблюдения показателей МТ ($81,0\pm 16,6$ кг против $95,0\pm 11,3$ ($p=0,002$)) по сравнению с исходными при отсутствии значимых различий между исходными и конечными показателями

ИМТ ($p=0,6$). В нашем исследовании достоверной разницы показателей МТ ($p=0,5$) и ИМТ ($p=0,8$) исходных и через 12 мес. лечения во 2-й группе сравнения не установлено.

Отмечено достоверное уменьшение конечных показателей МТ и ИМТ в группе детей, прошедших полный курс немедикаментозного лечения (основная группа), по сравнению со сверстниками 1-й ($p=0,05$ и $p=0,02$ соответственно) и 2-й ($p=0,03$ и $p=0,007$ соответственно) групп сравнения.

При анализе параметров метаболического статуса выявлено снижение показателей глюкозы (4,8 [4,7; 5,1] против 4,5 [4,2; 4,8] ммоль/л ($p=0,03$) и инсулина (13,7 [9,0; 17,4] против 12,0 [7,6; 15,0] мкЕД/мл ($p=0,02$)) натощак в основной группе через 12 мес. лечения по сравнению с исходными данными. В 1-й и 2-й группах сравнения статистически значимого уменьшения уровней глюкозы ($p=0,6$ и $p=0,3$ соответственно) и инсулина ($p=0,9$ и $p=0,9$ соответственно) через 12 мес. наблюдения зарегистрировано не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. У пациентов с морбидным ожирением в сравнении с контрольной группой установлено наличие метаболического дисбаланса: увеличение натощак уровней глюкозы (девочки – $U=113,5$, $p=0,002$; мальчики – $U=64,5$, $p=0,00001$), инсулина (девочки – $U=58,5$, $p=0,0001$; мальчики – $U=23,0$, $p=0,00001$) и НОМА-IR (девочки – $U=45,0$, $p=0,00001$; мальчики – $U=16,0$, $p=0,0001$) и снижение QUICKI (девочки – $p=0,0003$; мальчики – $p=0,00001$). Зарегистрировано достоверное повышение концентрации инсулина натощак и НОМА-IR у мальчиков ($U=669,5$, $p=0,01$; $U=621,0$, $p=0,05$) и девочек ($U=469,0$, $p=0,05$; $U=338,0$, $p=0,05$) с морбидным ожирением по сравнению с детьми с алиментарной формой заболевания, что можно рассматривать как высокий риск развития нарушений углеводного обмена [10, 18].

2. У пациентов с морбидным ожирением выявлено увеличение показателей допамина по сравнению с детьми с алиментарной формой заболевания (35,8 [6,2; 112,5] нг/мл против 10,6 [4,8; 59,0] нг/мл ($U=1396,5$; $p=0,02$) и контролем (35,8 [6,2; 112,5] нг/мл против 6,5 [4,9; 43,8] нг/мл ($U=445,0$; $p=0,006$), что может указывать на развитие допаминрезистентности. При морбидном ожирении отмечено значимое уменьшение уровней грелина (240,4 [201,1; 319,7] пг/мл против 394,2 [339,4; 524,1] пг/мл) ($U=575,5$; $p=0,00001$), нейрпептида Y ($88,5 \pm 27,3$ пмоль/мл против $108,1 \pm 25,5$ пмоль/мл) ($p=0,0004$), увеличение серотонина (275,3 [99,1; 379,3] нг/мл против 131,7 [10,0; 276,2] нг/мл) ($U=807,0$; $p=0,005$) и лептина (24,4 [16,8; 41,4] нг/мл против 4,4 [2,8; 9,0] нг/мл ($U=131,5$; $p=0,0001$)) в сравнении с контролем, что говорит

о нейроэндокринном дисбалансе. Выявлены гендерные различия концентраций серотонина ($U=181,0$, $p=0,01$) и лептина ($U=119,0$, $p=0,001$) в группе морбидного ожирения с достоверно более высокими показателями у девочек. Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о взаимосвязи значений серотонина и допамина у пациентов с морбидным ожирением (девочки: $r_s=0,54$, $p=0,02$; мальчики: $r_s=0,50$; $p=0,05$) [3, 11, 15, 17, 22].

3. Выявлены и стратифицированы наиболее значимые факторы, связанные с развитием морбидного ожирения: уровни инсулина – ОШ 28,5 (95% ДИ 9,3–87,2); НОМА-IR – ОШ 55 (95% ДИ 12,5–242,9); лептина – ОШ 11,4 (95% ДИ 5,1–25,6), допамина – ОШ 3,8 (95% ДИ 1,7–8,1), серотонина – ОШ 2,8 (95% ДИ 1,4–5,5) у пациентов с нормальной массой тела. Установлены предикторы формирования морбидного ожирения у детей с алиментарной формой заболевания: уровни инсулина – ОШ 2,1 (95% ДИ 1,2–3,7) и НОМА-IR – ОШ 2,1 (95% ДИ 1,1–4,1). Предложены прогностические модели с высокой доказательностью (от 69,9 до 88,4%) для определения степени риска развития морбидного ожирения [9].

4. Установлена частота встречаемости генотипа AA гена COMT у детей с морбидным (21,8%), алиментарным (45,5%) ожирением и нормальной массой тела (16,7%), GA генотипа – в 54,3%, 32,7% и 48,6% соответственно ($\chi^2=15,3$; $p=0,004$). У детей с морбидным ожирением выявлены более высокие значения ИМТ при генотипе GA по сравнению с генотипом GG ($p=0,01$) гена COMT. У детей с морбидным ожирением по сравнению со сверстниками с алиментарной формой заболевания зарегистрировано увеличение уровней допамина ($U=11,0$; $p=0,05$) при AA генотипе гена COMT. Отмечено повышение значений допамина у детей с морбидным ожирением по сравнению с контролем ($U=85,5$, $p=0,009$) при GA генотипе гена COMT. При морбидном ожирении зарегистрировано достоверное увеличение уровней серотонина у детей с генотипом AA гена COMT по сравнению с генотипами GG ($U=4,0$, $p=0,014$) и GA ($U=19,0$, $p=0,025$). У мальчиков с морбидным ожирением выявлено повышение концентраций допамина при генотипе 3-3 гена MAOA в сравнении с генотипом 4-4 ($U=6,0$, $p=0,03$). При морбидном ожирении зарегистрированы достоверно более высокие показатели ИМТ при генотипе SS в сравнении с генотипом LL ($p=0,003$) гена транспортера серотонина [8, 17, 19, 20, 21].

5. У девочек с морбидным ожирением по сравнению со сверстницами с нормальной массой тела установлены достоверные различия по шкалам опросника CBCL (тревожно-депрессивной симптоматики ($p=0,04$), отчужденности ($U=247,0$, $p=0,002$), синдрома дефицита внимания и импульсивности ($p=0,04$), СДВГ ($p=0,04$), фактора внешних проблем ($p=0,03$)). У мальчиков критерии опросника CBCL «много ест» ($\chi^2=29,9$;

$p=0,0001$); «малоактивный» ($\chi^2=16,7$; $p=0,002$) более часто отмечены при морбидном ожирении, чем при алиментарном и в контроле.

У пациентов с морбидным ожирением выявлено наличие феномена КП ($U=217,5$; $p=0,002$) в сравнении с контролем. У мальчиков с морбидным ожирением зарегистрирована корреляция уровней допамина и суммы баллов феномена КП ($r_s=0,96$, $p=0,0001$); показателями шкал по опроснику SVCL: тревожно-депрессивной симптоматики ($r_s=0,84$, $p=0,004$); отчужденности ($r_s=0,94$, $p=0,0001$); нарушения сна ($r_s=0,93$, $p=0,0001$). У девочек с ожирением (алиментарным, морбидным) и группы контроля достоверной связи значений допамина и критериев КП не установлено. Отмечены более высокие суммы баллов по опроснику КП у мальчиков с морбидным ожирением при генотипе 3-3 гена MAOA в сравнении с генотипами 3-4 и 4-4 ($U=3,5$; $p=0,03$) [7, 12, 13, 14, 20].

6. Установлено снижение показателей антропометрического (МТ ($p=0,007$), ИМТ ($p=0,0001$)) и метаболического (глюкоза ($p=0,03$) и инсулин ($p=0,03$) натошак) статусов по сравнению с исходными показателями у детей, прошедших полный курс комплексного немедикаментозного лечения (диета и физическая активность, обучение по программе снижения избыточной массы тела с элементами семейной когнитивно-поведенческой терапии). Выявлено уменьшение конечных показателей МТ (основная против 1-я группа сравнения, $p=0,05$; основная против 2-я группа сравнения, $p=0,03$) и ИМТ ($p=0,02$ и $p=0,007$ соответственно) у детей, прошедших 4-этапный курс терапии, по сравнению со сверстниками не получившими его вследствие низкой приверженности к выполнению врачебных рекомендаций [5, 9, 16, 23, 24].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Педиатрам и эндокринологам при формировании групп диспансерного наблюдения детей с ожирением следует руководствоваться разработанными нами прогностическими моделями, позволяющими с высокой степенью вероятности оценить возможность развития морбидных вариантов заболевания по результатам установления индивидуальных метаболических факторов риска.

2. При диспансеризации детей с морбидным ожирением необходимо учитывать наличие у них эмоциональных нарушений, компульсивного переедания с целью выделения групп риска для целенаправленной профилактики и назначения психотерапевтической коррекции пищевого поведения с элементами семейной когнитивно-поведенческой терапии.

3. Пациентам с морбидным ожирением в комплексную немедикаментозную терапию (диета и физическая активность) целесообразно включать этапное семейное обучение по программе снижения избыточной массы тела для повышения приверженности к лечению и нормализации антропометрических и метаболических показателей [23, 24].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**Статьи в рецензируемых журналах**

1. Солнцева, А.В. Ожирение и эмоциональные расстройства у детей / А. В. Солнцева, О. Ю. Загребаева // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – № 4. – С. 70–78.
2. Солнцева, А.В. Нейроэндокринная регуляция ожирения / А. В. Солнцева, А. В. Сукало, О. Ю. Загребаева, А. В. Крум // Здоровоохранение. – 2014. – № 11. – С. 33–36.
3. Солнцева, А. В. Изменения показателей нейроэндокринного статуса у детей с различными формами ожирения / А. В. Солнцева, О. Ю. Загребаева, А. Г. Михно, Е. И. Дашкевич // Педиатрия. Восточная Европа. – 2015. – № 2. – С. 48–55.
4. Солнцева, А. В. Эффективность современных подходов комплексного немедикаментозного лечения детского ожирения / А. В. Солнцева, О. Ю. Загребаева // Педиатрия. Восточная Европа. – 2015. – № 3. – С. 145–150.
5. Загребаева, О. Ю. Опыт применения кратковременной программы обучения по коррекции избыточной массы тела у детей с ожирением и их родителей: предварительные результаты / О. Ю. Загребаева, А. В. Солнцева, Т. А. Емельянцева // Педиатрия. Восточная Европа. – 2016. – Т. 4, № 1. – С. 161–167.
6. Загребаева, О. Ю. Роль серотонинергической системы в развитии ожирения / О. Ю. Загребаева // Медицинские новости. – 2016. – № 4. – С. 15–17.
7. Загребаева, О. Ю. Психологические аспекты формирования разных форм ожирения у детей / О. Ю. Загребаева, А. В. Солнцева, Т. А. Емельянцева // Медицинские новости. – 2016. – № 5. – С. 74–77.
8. Солнцева, А. В. Полиморфизм генов COMT, MAOA, 5-HTTLPR локуса SLC6A4 при морбидных вариантах детского ожирения / А. В. Солнцева, О. Ю. Загребаева, Е. А. Аксенова, Т. М. Шатарнова, Т. А. Емельянцева, Е. И. Дашкевич // Медицинский журнал – 2016. – № 2. – С. 112–115.
9. Загребаева, О. Ю. Современные принципы профилактики и лечения детей с морбидным ожирением / О. Ю. Загребаева, А. В. Солнцева, Т. А. Емельянцева, Е. И. Дашкевич // Медицинские новости. – 2016. – № 6. – С. 74–77.
10. Загребаева, О. Ю. Метаболический статус у детей с морбидным ожирением / О. Ю. Загребаева // Медицинские новости. – 2016. – № 6. – С. 62–64.
11. Загребаева, О. Ю. Взаимосвязь серотонина с показателями метаболического статуса у детей с ожирением / О. Ю. Загребаева // Украинский журнал детской эндокринологии. – 2016. – № 2. – С. 18–23.

Тезисы докладов

12. Peculiarities of emotional disorders in children with obesity / A. Solntsava, T. Yemelyantsava, O. Zagrebaeva, A. Sukalo, H. Mikhno, Y. Tkachova, K. Konchyts // 16th European Congress of Endocrinology : abstracts, 3–7 May 2014, Wroclaw, Poland. – Wroclaw, 2014. – Vol. 35. – P. 808.

13. Emotional and binge eating disorders in children with severe obesity / T. Yemelyantsava, A. Solntsava, O. Zagrebaeva, A. Sukalo, H. Mikhno, L. Viazava, Y. Tkachova, K. Konchyts // 16th European Congress of Endocrinology : abstracts, 3–7 May 2014, Wroclaw, Poland. – Wroclaw, 2014. – Vol. 35. – P. 809.

14. Солнцева, А. В. Роль эмоциональных нарушений в генезе детского ожирения / А. В. Солнцева, О. Ю. Загребаева, Т. А. Емельянцева, Ю. А. Ткачева, Е. С. Кончиц // Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания : тез. докл. VI Конгр. педиатров стран СНГ / Федерация педиатров стран СНГ. – Минск, 2014. – С. 137–138.

15. The changes of neuroendocrine status in children with different forms of obesity / A. Solntsava, O. Zagrebaeva, H. Mikhno, H. Dashkevich // 54rd Congress of European society of pediatric endocrinology : abstracts, Barcelona, 1–3 October 2015. – Barcelona, 2015. – P. 84.

16. Эффективность комплексной медицинской реабилитации детей с морбидным ожирением / А. В. Солнцева, А. В. Сукало, Т. А. Емельянова, О. Ю. Загребаева // Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития, питания : тез. докл. 7 конгр. педиатров стран СНГ, Сочи, 23–24 окт. 2015 г. / Орг. комитет Федерации педиатров России. – Сочи, 2015. – С. 75.

17. Загребаева, О. Ю. Особенности допамин- и серотонинергических систем у детей с морбидным ожирением / О. Ю. Загребаева // Актуальные проблемы современной медицины и фармации-2016 : тез. докл. 70 междунар. науч.-практ. конф. студ. и молодых ученых, Минск. 20–22 апр. 2016 г. / БГМУ. – Минск, 2016. – С. 987–988.

18. Загребаева, О. Ю. Особенности метаболических параметров у детей с морбидным ожирением / О. Ю. Загребаева // Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье : тез. докл. 19 междунар. мед.-биол. конф. молодых исследователей, Санкт-Петербург, 23 апр. 2016 г. / Санкт.-Петербург. гос. ун-т ; ред. П. К. Яблонский. – СПб., 2016. – Т. 19. – С. 217.

19. Особенности распределения частот полиморфных генотипов гена катехол-О-метилтрансферазы у детей с разными формами ожирения / О. Ю. Загребаева, А. В. Солнцева, Е. А. Аксенова, Т. А. Емельянцева, Е. И. Дашкевич // Научные стремления 2016 : тез. докл. молодежной междунар. конф., Минск, 12–13 мая 2016 г. – Минск, 2016. – С. 61–64.

20. Особенности психологического статуса при полиморфизме гена моноамин оксидазы А при морбидных формах ожирения у детей / А. В. Солнцева, О. Ю. Загребаева, Е. А. Аксенова, Е. И. Дашкевич // Командный подход в эндокринологии : тез. всерос. конф., Санкт-Петербург, 26–28 мая 2016 г. – [Опубл. в журн.] Трансляционная медицина, 2016. – Прил. – С. 50.

21. Особенности распределения частот полиморфных генотипов 5-HTTLPR локуса в промоторной области гена транспортера серотонина у детей с морбидным ожирением / А. В. Солнцева, О. Ю. Загребаева, Е. А. Аксенова, Е. И. Дашкевич // Командный подход в эндокринологии : тез. всерос. конф., Санкт-Петербург, 26–28 мая 2016 г. – [Опубл. в журн.] Трансляционная медицина, 2016. – Прил. – С. 50.

22. Serotonergic influence of the developing of obesity in children / O. Zagrebaeva, A. Solntsava, T. Yemelyantsava, H. Dashkievich, E. Aksyonova // 18th European Congress of Endocrinology : abstracts, 28–31 May 2016, Munich, Germany. – Munich, 2016. – Vol. 41. – P. E798.

Инструкция по применению

23. Метод психотерапии детей с разными формами ожирения : инструкция по применению № 081-0915 утв. МЗ РБ от 05.09.2015 / Белорус. гос. мед. ун-т ; сост.: А. В. Солнцева, А. В. Сукало, Т. А. Емельянцева, О. Ю. Загребаева, Л. С. Вязова, Т. А. Немержицкая – Минск, 2015. – 13 с.

Прочие публикации

24. Медицинская реабилитация детей с разными формами ожирения : методическое пособие для врачей / А. В. Сукало, А. В. Солнцева, Т. А. Емельянцева, О. Ю. Загребаева. – Минск : Беларус. навука, 2016. – 64 с.

Загрэбаева Вольга Юр'еўна

**Генетычныя, клініка-метабалічныя і псіхалагічныя аспекты
марбідных формаў атлусцення ў дзяцей**

Ключавыя словы: марбіднае атлусценне, дзеці, генетычны палімарфізм, метабалічныя фактары, кампульсіўнае пераяданне, кагнітыўна-паводніцкая тэрапія, комплекснае лячэнне.

Мэта працы: устанавіць значныя клінічныя, метабалічныя, генетычныя і псіхалагічныя фактары рызыкі развіцця марбіднага атлусцення ў дзяцей для яго прафілактыкі; прапанаваць эфектыўнае лячэнне марбіднага атлусцення ў дзіцячым узросце і ацаніць яго выніковасць.

Аб'ект і метады даследавання: 254 дзіцяці пубертатнага ўзросту з рознымі формамі атлусцення (аліментарнае, морбіднае), 80 дзяцей кантрольнай групы; клінічныя праявы; анамнестычныя даныя; антрапаметрычныя параметры; паказчыкі метабалічнага і гарманальнага статусу, размеркавання частот паліморфных генатыпаў (катэхол-о-метылтрансферазы, мона-амінааксідазы А, транспарцера сератаніна); вынікі псіхалагічнага тэставання.

Вынікі даследавання і іх навізна: упершыню дадзена комплексная ацэнка паказчыкаў гарманальнага статусу (сератанін, дапамін, нейрапептыд Y, грэлін, лептын) і іх узаемасувязь з антрапаметрычнымі і метабалічнымі параметрамі ў дзяцей з марбідным атлусценнем. Упершыню ўстаноўлены асаблівасці размеркавання частот паліморфных генатыпаў: Val158Met (rs4680) гена COMT, MAOA, транспарцера сератаніна ў дзяцей з марбідным атлусценнем, іх сувязь з паказчыкамі антрапаметрычнага і гарманальнага статусу. Упершыню распрацаваны прагнастычныя мадэлі фарміравання марбіднага атлусцення ў дзяцей пубертатнага ўзросту. Новымі з'яўляюцца даныя па комплекснай ацэнцы псіхалагічных фактараў, якія ўплываюць на развіццё марбіднага атлусцення ў дзіцячым узросце, іх сувязі з гарманальным і генетычным статусам. Упершыню распрацавана і ацэнена эфектыўнасць доўгачасовай комплекснай тэрапіі (навучанне па праграме зніжэння залішняй масы цела, немедыкаментознае карэкцыя, псіхатэрапеўтычныя заняткі) дзяцей з марбідным атлусценнем.

Галіна ужывання: педыятрыя, эндакрыналогія, агульная ўрачэбная практыка.

РЕЗЮМЕ**Загребаяева Ольга Юрьевна****Генетические, клиничко-метаболические и психологические аспекты морбидных форм ожирения у детей**

Ключевые слова: морбидное ожирение, дети, генетический полиморфизм, метаболические факторы, компульсивное переедание, когнитивно-поведенческая терапия, комплексное лечение.

Цель работы: установить значимые клинические, метаболические, генетические и психологические факторы риска развития морбидного ожирения у детей для его профилактики; предложить эффективное лечение морбидного ожирения в детском возрасте и оценить его результативность.

Объект и методы исследования: 254 ребенка пубертатного возраста с разными формами ожирения (алиментарное, морбидное), 80 детей контрольной группы; клинические проявления; анамнестические данные; антропометрические параметры; показатели метаболического и гормонального статуса, распределения частот полиморфных генотипов (катехол-о-метилтрансферазы, моноаминоксидазы А, транспортера серотонина); результаты психологического тестирования.

Результаты исследования и их новизна: впервые дана комплексная оценка показателей гормонального статуса (серотонин, допамин, нейропептид Y, грелин, лептин) и их взаимосвязь с антропометрическими и метаболическими параметрами у детей с морбидным ожирением. Впервые установлены особенности распределения частот полиморфных генотипов: Val158Met (rs4680) гена COMT, MAOA, транспортера серотонина у детей с морбидным ожирением, их связь с показателями антропометрического и гормонального статуса. Впервые разработаны прогностические модели формирования морбидного ожирения у детей пубертатного возраста. Новыми являются данные по комплексной оценке психологических факторов, влияющих на развитие морбидного ожирения в детском возрасте, их связи с гормональным и генетическим статусом. Разработана и оценена эффективность долговременной комплексной терапии (обучение по программе снижения избыточной массы тела, немедикаментозная коррекция, психотерапевтические занятия) детей с морбидным ожирением.

Область применения: педиатрия, эндокринология, общая врачебная практика.

SUMMARY

Zagrebaeva Olga

Genetic, clinical-metabolic and psychological aspects of severe obesity in children

Key words: severe obesity, children, genetic polymorphism, metabolic factors, binge eating, cognitive-behavior treatment, complex treatment.

Aim of the study: to determine a meaningful clinical, metabolic, genetic and psychological risk factors for severe obesity in children to prevent it; to offer effective treatment and evaluate its effectiveness.

Object and methods of the study: 254 pubertal-aged children with different forms of obesity (alimentary, severe), 80 normal-weight control; clinical manifestation; data of anamnesis; anthropometric parameters; metabolic and hormonal status indicators; distribution of polymorphic genotypes (catechol-o-methyl transferase, monoamine oxidase A, serotonin transporter) frequencies; the results of psychological testing.

Results of the study and it's novelty: a comprehensive assessment of indicators of hormonal status (serotonin, dopamine, the Y neuropeptide, ghrelin, leptin) and their relationship with anthropometric and metabolic parameters in children with severe obesity were given for the first time. For the first time the features of polymorphic genotypes frequencies distribution: Val158Met (rs4680) COMT gene, MAOA, serotonin transporter in children with morbid obesity, their relation to anthropometric and hormonal status were described. Novelty – is our developing of predictive models of severe obesity formation in pubertal children. The new data are a comprehensive assessment of the psychological factors that influence the development of severe obesity in childhood, their relationship with hormonal and genetic status. The new one is developing and evaluating the long-term efficacy of combination therapy (training program that reduce overweight, non-pharmacological correction, psychotherapy sessions) in children with severe obesity.

Range of application: pediatrics, endocrinology, general practice.

Подписано в печать 09.09.16. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,38. Тираж 60 экз. Заказ 614.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.