

На правах рукописи

Калашникова
Виктория Андреевна

**СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ
С ОЖИРЕНИЕМ**

14.01.08 — Педиатрия,
14.01.28 — Гастроэнтерология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2018

Работа выполнена на кафедре педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор
Смирнова Наталия Николаевна
 доктор медицинских наук, профессор
Новикова Валерия Павловна

Официальные оппоненты: **Хавкин Анатолий Ильич** - доктор медицинских наук, профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева (бывш. Московский НИИ педиатрии и детской хирургии) Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова, отделение гастроэнтерологии, заведующий
Саблин Олег Александрович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М.Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, клинический отдел терапии и профпатологии Клиники №1, заведующий

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2018 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.054.03 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, www.almazovcentre.ru).

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь
 диссертационного совета Д 208.054.03,
 кандидат медицинских наук

Леонова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Ожирение у детей является актуальной проблемой в связи с его «эпидемическим» ростом во всем мире, вовлечением в патологический процесс разных органов и систем, прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом [Балыкова Л.А. и др., 2010; Дедов И.И., Петеркова В.А., 2014; Хавкин А.И. и др., 2018; de Onis M et al., 2010; Finucane MM et al., 2011; Lam DW, LeRoith D., 2015; Dennis M. et al, 2017].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) встречается у 8-70% детей с ожирением [Ройтберг Г.Е., 2007; Бабаян М. Л., Хавкин А.И., 2013; Бокова Т.А., 2014; Ng M, Fleming T. et al., 2013; Nobili V, Alisi A, Newton KP, Schwimmer JB., 2016]. Различия в частоте обусловлены использованием различных методов диагностики.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и эластография обладают определенной диагностической информативностью для качественной оценки стеатоза печени, однако не позволяют определить стадию процесса, выявить неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и оценить степень его активности [Камшилова К.А., Трошина Е.А., 2015; Strauss S., Gavish E., 2007; Yoneda M. Suzuki K., 2010; Babu BI et al., 2015].

«Золотым стандартом» диагностики НАЖБП является пункционная биопсия печени, но данное исследование имеет ограничения и не позволяет применять его широко [Лазебник Л.Б. и др., 2015; Yu SJ. et al., 2015; McPherson S. et al., 2015]. Альтернативой пункционной биопсии печени может рассматриваться сертифицированный комплекс биохимических тестов ФиброМакс [Poynard T. et al., 2005; Massard J., Charlotte F., 2006; Alvarez D. et al., 2012], имеющий высокую чувствительность и специфичность в выявлении стеатоза, стеатогепатита и фиброза печени. Сведения об использовании ФиброМакс в педиатрии единичны.

В последние годы возрос интерес к изучению печеночной гемодинамики при заболеваниях печени с помощью полигепатографии [Ермолов С.Ю., Шабров А.В., Добкес А.Л., 2006], однако диагностическая значимость этого метода при НАЖБП у детей неясна.

Необходимость ранней диагностики НАЖБП обусловлена тем, что заболевание, начавшееся в детском возрасте, может явиться причиной цирроза печени у 10%-20% пациентов во взрослой жизни [Петеркова В.А., Ремизов О.В., 2004; Павлов Ч.С.и др., 2010; Лазебник Л.Б. и др., 2015; Кошурникова А. С., Лукина Е. В., 2017; Vernon G et al., 2011]. В то же время при своевременной терапии стеатоз печени у детей обратим.

Противоречивы данные о частоте и структуре билиарных дисфункций при ожирении у детей [Ромасенко Л.В., Турко Т.В., 2007, Алешина Е.И. и др., 2014; Гурова М.М. и др., 2014].

Преобразование функциональных нарушений желчевыводящих путей в органическую патологию, такую как хронический холецистит и желчекаменная болезнь (ЖКБ), повышает значимость ранней диагностики выявленных изменений [Полунина Т.Е., 2015]. Начальная фаза холелитиаза выявляется у 11,8% детей с ожирением (Губонина И. В., 2001; Бокова Т.А., Урсова Н.И., Потапова Е.А., 2012; Мандров С.И., Жданова Л.А., Виноградова И.С., 2014]; у 2% всех детей, страдающих ожирением, выявляются уже сформированные конкременты [Алешина Е.И. и др., 2014; Kaeschele V, 2006]. Ранняя диагностика холелитиаза у детей с ожирением недостаточно разработана.

Цель исследования. На основании изучения клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных признаков заболеваний печени и желчевыводящих путей усовершенствовать комплексную оценку морфофункционального состояния гепатобилиарной системы при ожирении у детей.

Задачи исследования:

1. Определить частоту и выявить структуру гепатобилиарной патологии у детей с ожирением, взаимосвязь ее с индексом массы тела (ИМТ) и окружностью живота (ОЖ) пациентов и влияние на качество жизни больных.
2. Провести сравнительный анализ клинико-лабораторных, ультрасонографических признаков НАЖБП и теста «неморфологической биопсии печени» - ФиброМакс у детей с ожирением.
3. Описать кристаллографическую картину желчи у детей с ожирением и сопоставить выявленные данные с ультразвуковыми характеристиками гепатобилиарной системы.
4. Оценить состояние печеночной гемодинамики у детей с ожирением и взаимосвязь изменений с ИМТ и ОЖ.
5. На основании результатов клинико-анамнестического обследования, УЗИ и полигепатографии предложить новый, доступный неинвазивный комплексный метод диагностики НАЖБП у детей с ожирением.

Научная новизна исследования.

1. Впервые у детей с ожирением изучена частота НАЖБП с помощью «неморфологической биопсии печени» - сертифицированного биохимического теста ФиброМакс.
2. Впервые изучено состояние печеночной гемодинамики у детей с ожирением и выявлена взаимосвязь изменений гемодинамики с индексом массы тела и окружностью живота.
3. Впервые выявлена взаимосвязь между ультразвуковыми признаками поражения гепатобилиарной системы и

кристаллографической картины желчи, свидетельствующей о начальной стадии желчекаменной болезни у детей.

4. На основании клинико-anamnestического обследования, УЗИ и полигепатографии предложен доступный неинвазивный комплексный метод диагностики НАЖБП у детей с ожирением.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования.

1. Показано, что при выявлении стеатоза печени тест ФиброМакс демонстрирует наиболее схожие с морфологическими данными результаты, однако широкое использование его ограничено высокой стоимостью.

2. Предложен оптимальный алгоритм комплексной неинвазивной оценки гепатобилиарной системы у детей с ожирением, включающий клинико-anamnestическое и биохимическое обследование, УЗИ печени и желчевыводящих путей, эхохолестистографию и полигепатографию.

3. Разработан и внедрен в практическое здравоохранение доступный неинвазивный комплексный метод диагностики НАЖБП у детей с ожирением.

4. Определены показания для проведения кристаллографии желчи у больных с ожирением: утолщение и уплотнение стенок желчного пузыря, гиперэхогенность печени, уплотнение тканей по ходу внутрипеченочных желчных ходов и сосудов, осадок в желчном пузыре по данным УЗИ.

Методология и методы исследования. Работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины, в дизайне исследования по типу «случай-контроль». Были использованы клинические, лабораторные, инструментальные, аналитические, статистические методы исследования. Объектом изучения были дети и подростки в возрасте от 8 до 17 лет, с экзогенно-конституциональным ожирением, находившиеся на стационарном лечении. В группу сравнения вошли дети и подростки, сопоставимые по возрастному составу и имевшие средние показатели роста и массы тела для своего возраста и пола. Предмет исследования – клинические, лабораторные и инструментальные показатели состояния гепатобилиарной системы у детей с ожирением.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов определяется репрезентативностью числа пациентов, исследуемых групп (140 детей и подростков), формированием группы сравнения, адекватными и точными методами исследования, а также статистической обработкой результатов. Все пациенты подписали

информированное добровольное согласие быть включенными в исследование и на проведение лабораторных и инструментальных исследований. Согласно нормативным документам, регламентирующим принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека, только положительное заключение локального этического комитета ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, давало право стать участником исследования.

Личный вклад автора в получении результатов. Автором проведен анализ отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации, составлен дизайн исследования. Автор лично участвовал в проведении лечебных и диагностических мероприятий, в статистической обработке и анализе полученных данных, обобщении и оформлении результатов. Доля автора в сборе информации составляет 80%, в анализе и обобщении результатов работы – 100%.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Ожирение у детей сопровождается вовлечением в патологический процесс гепатобилиарной системы: в 40% имеется НАЖБП, в 36,25% - гипомоторная дисфункция желчного пузыря, в 42,86% - начальная (предкаменная) стадия ЖКБ, в 2,5% - ЖКБ в стадии конкрементов. У больных с сопутствующей гепатобилиарной патологией и без таковой имеются значимые различия ИМТ и ОЖ.
2. НАЖБП при ожирении у детей не имеет специфической клинической картины, что затрудняет диагностику. Наиболее оптимальным неинвазивным методом диагностики НАЖБП у детей является тест ФиброМакс, обладающий высокой стоимостью. В качестве альтернативы предложен новый неинвазивный способ диагностики, использующий учет следующих доступных параметров: значение ИМТ, длительность ожирения, ультразвуковые данные (повышение эхогенности печени и обеднение сосудистого рисунка), данные полигепатографии (наличие органических изменений на ППГ и нарушение гемодинамики за счет венозного притока) с последующим расчетом дискриминантной функции.
3. Наиболее типичной кристаллографической картиной при исследовании желчи для детей с ожирением является картина папоротника с мелкими кристаллами, а для детей с нормальным ИМТ - однородная картина. Взаимосвязь между изменениями, выявленными при УЗИ, и изменениями кристаллографического рисунка, характерными для начальной стадии ЖКБ («папоротник + мелкие кристаллы», «крупный папоротник с центрами кристаллизации», «средние и мелкие кристаллы») позволяет

сформулировать показания для кристаллографического исследования с целью ранней диагностики ЖКБ: утолщение и уплотнение стенок желчного пузыря, гиперэхогенность печени, уплотнение тканей по ходу внутрипеченочных желчных ходов и сосудов, осадок в желчном пузыре по данным УЗИ.

4. Дети с ожирением имеют худшие показатели качества жизни по шкалам физического функционирования PF, общего здоровья GH, жизненной активности VT и психического здоровья MH. Наряду с этим, наличие сопутствующей НАЖБП и дисфункции желчного пузыря по гипотоническому типу также влияет на качество жизни.

Апробация работы. Основные положения диссертации заслушаны, обсуждены и одобрены на научно-практических конференциях: в ЛОГБУЗ «ДКБ» г. Санкт-Петербурга (2011г., 2012г.); V Российском форуме «Здоровье детей: профилактика социально-значимых заболеваний», Санкт-Петербург (2011г); VI Российском форуме «Здоровое питание с рождения: Медицина, образование, пищевые технологии. Санкт-Петербург – 2011»; V региональной научно-практической конференции «Воронцовские чтения», Санкт-Петербург (2012г); на 13-м Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2011»; на 13-м Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2011»; XXI, XXII Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, «Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей», Москва (2014г, 2015г); Всероссийской конференции с международным участием «Командный подход в современной эндокинологии» 26-26 мая 2016г. Санкт-Петербург. 18-й Международном Славяно-балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро 2016» и 16-ой Российской научной конференции «Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии и питания» Санкт-Петербург, 16-18 мая 2016г; на 24-ом Европейском Конгрессе по ожирению, Порто, Португалия 17-20 мая 2017г; 6-ом мировом конгрессе «Консенсус в педиатрии и детское здоровье (CIP), Коломбо, Шри-Ланка, 12-15 ноября 2017г.

Внедрение в практику. Результаты исследования используются в лечебной работе Консультативно-диагностического центра для детей № 2 ГУЗ «Поликлиника №23» г. Санкт-Петербурга, консультативно-диагностического центра при СПбГУЗ «Детской городской поликлиники №8» со стационаром дневного пребывания, ЛОГБУЗ «Детской клинической больницы». Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре педиатрии ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. академика И.П. Павлова» МЗ РФ.

По теме диссертации опубликовано 28 научных работ, из них 6 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных

Высшей аттестационной комиссией. Подана заявка на изобретение № 2018108526/14(013148) от 07.03.2018 «Способ неинвазивной диагностики НАЖБП у детей с ожирением»

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 165 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, обсуждение полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 36 таблицами и 15 рисунками. Библиография включает 344 источников, из которых - 253 иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

На базе ЛОГБУЗ Детская Клиническая Больница и Консультативно-диагностического центра №2 для детей СПбГУЗ Поликлиника № 23г. Санкт-Петербурга обследовано 90 детей и подростков в возрасте от 8 до 17 лет с экзогенно-конституциональным ожирением (ИМТ от 22,84 до 45,00; средний ИМТ $32,97 \pm 4,44$). Средний возраст обследованных составил $14,86 \pm 2,19$ лет; соотношение девочек и мальчиков было 1:2. Диагноз устанавливался на основании определения $+2,0$ SDS ИМТ по данным перцентильных таблиц по возрасту, полу и росту ребенка в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков (2014г).

В группу сравнения вошли 50 детей и подростков, имевших средние показатели роста и массы тела для своего возраста и пола.

Комплекс обследования включал клинико-анамнестические данные, антропометрию, оценку полового развития, клинический анализ крови, общий анализ мочи, копрограмму, паразитологическое обследование кала, ЭКГ, исследование липидограммы, уровня глюкозы, инсулина, определение НОМА-индекса, АЛТ, АСТ, общего белка, амилазы, анализ крови на маркеры гепатитов В, С (HBsAg, анти-HBc IgG, анти-HCV IgG суммарный, анти анализ -HCV IgG к core-антигену), ультразвуковое исследование органов гепатобилиарной системы и эхохолестинографию на аппарате фирмы Siemens, Sonolina SL-1 по стандартным методикам, консультацию эндокринолога, гастроэнтеролога, по показаниям - кардиолога, пульмонолога и др. специалистов. У 73 подростков проведено исследование качества жизни с помощью опросника SF-36.

Специальный комплекс диагностических методов включал:
 - «Неморфологическая биопсия печени» - тест ФиброМакс (комплекс биохимических тестов ФиброТест, АктиТест, СтеатоТест, ЭшТест), позволяющий установить стадию фиброза печени (F0, F1, F2, F3, F4). Данное исследование проводилось в

2011г в лаборатории Энвенция (Париж, Франция) у 40 пациентов основной группы.

- Полигепатография проводилась на аппаратно-программном комплексе «Валента» (разработчик научно-производственное предприятие НЕО, г. Санкт-Петербург), предназначенном для выполнения комплексной функциональной диагностики сердечнососудистой, респираторной, нейро-регуляторной систем организма у 64 больных основной и 23 пациентов группы сравнения.

- Эзофагогастродуоденоскопия аппаратами фирмы Pentax EPK_i EG 2990 i, Olimpus V-70, Olimpus XPE с забором желчи из просвета двенадцатиперстной кишки проводилась при наличии показаний у 51 больного основной группы и 33 пациентов группы сравнения.

- Кристаллография аспирированной при эндоскопическом исследовании желчи проведена у 28 больных основной группы и у 20 пациентов группы сравнения.

Статистический анализ результатов проводили с помощью программных средств и пакета Statistica 10.0 for Windows. Использовались: пакет статистических программ SAS, MS Office Excel 2013 для организации и формирования матрицы данных, подготовки графиков и диаграмм. Для количественных данных выполнялась проверка нормальности данных с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные переменные, распределение которых не отличается от нормального, описаны через среднее значение (M) и среднее квадратичное отклонение (σ). Количественные данные, распределение которых отличается от нормального, описаны при помощи медианы, 25 и 75 квартилей. Для описания разных значений категориальных данных считались абсолютные частоты и проценты от общего количества наблюдений. Обработка категориальных данных проведена с использованием таблиц частот, таблиц сопряженности, критерия ХИ-квадрат или точного критерия Фишера (в случае малого числа наблюдений). Для сравнения влияния выявленных признаков (в группах) по нормально распределенным данным использованы критерии ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ). Для данных, распределение которых отличаются от нормального, использовались U-критерий Манна-Уитни (в случае 2 групп). Для измерения степени связи между количественными переменными с распределением, отличным от нормального, вычислены ранговые коэффициенты R-корреляции Спирмена. Различия и корреляции считали значимыми и при $p < 0,05$. Критическое значение, разделяющее группы, определялось с помощью дискриминантного анализа и анализа таблиц сопряженности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика обследованных детей

Основной жалобой детей с ожирением была повышенная масса тела. Также у них чаще, чем у детей с нормальной массой тела отмечались раздражительность (15,56% и 2%, $p < 0,05$), одышка при физической нагрузке (26,67% и 6%, $p < 0,01$), отрыжка воздухом (26,67% и 8,00%, $p < 0,01$) и реже - боли в эпигастрии (21,11% и 40,00%, $p < 0,05$) и тяжесть в животе (0% и 6,0, $p < 0,05$).

Оценка времени начала ожирения у обследованных детей показала, что повышение массы тела с дошкольного возраста отмечалось у 31,11%, с младшего школьного возраста у 25,56%, с 1-3 лет у 21,11%. У детей с ожирением, по сравнению с детьми с нормальным ИМТ, наследственность по линии матери была отягощена широким спектром заболеваний: ожирение (68,89% и 14,00%, $p < 0,001$), гипертоническая болезнь (58,89% и 20,00%, $p < 0,001$), сахарный диабет (30,00% и 8,00%, $p < 0,01$), патология кишечника (7,78% и 0,00%, $p < 0,05$), онкопатология (18,89% и 0,00%, $p < 0,01$), инфаркты, инсульты, ИБС (30,00% и 12,00%, $p < 0,05$). По линии отца в группе детей с ожирением чаще встречались ожирение (36,67% и 4,00%, $p < 0,001$), сахарный диабет (22,22% и 2,00%, $p < 0,01$), а также аллергические заболевания (14,44% и 0,00%, $p < 0,01$). Ранний анамнез обследованных детей показал, что при ожирении реже отмечалась нормально протекавшая беременность у матерей (22,22% и 38,0%, $p < 0,05$), чаще встречались родовая травма и асфиксия (24,44% и 10,00%, $p < 0,05$), масса тела при рождении более 4 кг (7,78% и 4,00%, $p < 0,05$), а масса при рождении менее 2,5 кг - реже (4,44% и 8,00%, $p < 0,05$). Чаще у детей с ожирением отмечена патологическая потеря массы тела (4,44% и 2,00%, $p < 0,05$), атопический дерматит на первом году жизни (17,78% и 6,00%, $p < 0,05$), рахит (14,44% и 0,00%, $p < 0,01$), паратрофия (12,22% и 0,00%, $p < 0,01$), отставание в психомоторном развитии (7,78% и 0,00%, $p < 0,05$) и частые инфекции и простудные заболевания (8,89% и 0,00%, $p < 0,05$). Из коморбидной патологии у детей с ожирением чаще встречалась ГЭРБ с эзофагитом (37,25% и 12,12%, $p < 0,05$), эутиреоидный зоб (20% и 0%, $p < 0,001$), обменная нефропатия (17,78% и 6,0%, $p < 0,05$) и артериальная гипертензия (27,78% и 0%, $p < 0,001$). Объективное обследование выявило только у детей с ожирением черный акантоз (41,11% и 0%, $p < 0,001$), розовые стрии (74,44% и 0%, $p < 0,001$), "географический" язык (7,78% и 0%, $p < 0,05$), значимо более частое наличие белого налета на языке (70% и 24%, $p < 0,001$) и отека языка (28,89% и 8,0%, $p < 0,01$), плоскостопия (15,56% и 4,00%, $p < 0,05$), пальпаторного увеличения размеров щитовидной железы (8,89% и 0,00%, $p < 0,05$).

У детей с ожирением отмечались более высокий уровень инсулина ($17,95 \pm 4,90$ мкЕд/мл и $9,09 \pm 2,61$ мкЕд/мл, $p < 0,005$), НОМА индекса ($3,98 \pm 1,08$ и $2,18 \pm 0,63$, $p < 0,005$), триглицеридов

($1,31 \pm 0,44$ ммоль/л и $1,08 \pm 0,32$ ммоль/л, $p < 0,005$), β -холестерина ($2,74 \pm 0,65$ и $2,32 \pm 0,47$, $p < 0,005$) и коэффициента атерогенности ($4,59 \pm 0,86$ и $3,11 \pm 1,09$, $p < 0,0001$) и более низкий уровень α -холестерина ($0,81 \pm 0,20$ ммоль/л и $0,98 \pm 0,28$ ммоль/л, $p < 0,005$).

Состояние печени и желчевыводящих путей при ожирении у детей

Большинство детей с ожирением отрицали боли в животе (70,00% и 48,00%, $p < 0,01$); не получено значимых различий между обследованными группами по частоте жалоб на боли в области правого (8,89% и 14,00%, $p > 0,05$) и левого (5,56% и 6,00%, $p > 0,05$) подреберий, в околопупочной области (8,89% и 12,00%, $p > 0,05$). У детей с ожирением значимо чаще выявлялось увеличение размеров печени (25,56% и 0,00%, $p < 0,001$) и болезненность печеночного края (11,11% и 0,00%, $p < 0,05$), чего не отмечалось в группе сравнения. Также выявлены различия ИМТ у детей с наличием или отсутствием увеличения размеров печени ($U = 511,00$, $p < 0,0001$) и болезненности печеночного края ($U = 263,00$, $p < 0,005$).

Различий в среднем уровне АЛТ ($27,54 \pm 5,76$ ЕД/л и $18,57 \pm 4,40$ ЕД/л, $p > 0,05$) и АСТ ($26,49 \pm 6,34$ ЕД/л и $22,00 \pm 5,15$ ЕД/л, $p > 0,05$) между изучаемыми группами не выявлено. В то же время у 8,89% детей с ожирением определялось повышение АЛТ ($57,25 \pm 16,27$ ЕД/л) и АСТ ($55,20 \pm 17,67$ ЕД/л), что при отсутствии в крови маркеров вирусного гепатита было расценено, как проявление НАЖБП. Уровень АЛТ находился в прямой слабой корреляционной зависимости от ИМТ ($r = 0,27$, $p < 0,05$).

У подростков с ожирением отмечалось изменение как количественных, так и качественных показателей реогепаатограммы. Наиболее значимым являлись различия в показателях Rb (базовое сопротивление), позволяющих судить о среднем уровне кровенаполнения тканей. По результатам функциональных проб (с задержкой дыхания после обычного вдоха) - 2, проба с нитроглицерином - 3 базовое сопротивление обеих долей печени и селезенки также было выше, чем в группе сравнения. Полученные данные отражены в таблице 1.

Таблица 1 – Показатели базового сопротивления у подростков ($M \pm m$)

Параметры		Основная группа, n = 33	Контрольная группа, n = 26	P
Rb ПДП в Ом	1	$193,85 \pm 26,2$	$99,64 \pm 48,26$	$< 0,05$
	2	$194,45 \pm 26,50$	$100,61 \pm 47,76$	$< 0,05$
	3	$192,91 \pm 26,69$	$99,33 \pm 48,17$	$< 0,05$
Rb ЛДП в Ом	1	$194,61 \pm 28,58$	$100,42 \pm 51,31$	$< 0,05$
	2	$199,21 \pm 33,66$	$101,27 \pm 51,56$	$< 0,05$
	3	$194,24 \pm 28,56$	$100 \pm 51,03$	$< 0,05$

Продолжение таблицы 1

Rb селезенки в Ом	1	186,73 ± 28,80	93,76 ± 49,54	<0,05
	2	189,09 ± 29,77	94,36 ± 49,84	<0,05
	3	188,03 ± 29,72	93,70 ± 49,48	<0,05
Примечание - Данные представлены средним значением и средним квадратичным отклонением (M±б); парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 ; Ом - Единица измерения электрического сопротивления; Rb – базовое сопротивление; 1 – фоновая запись при положении пациента лежа на спине; 2 – функциональная проба с задержкой дыхания после обычного вдоха; 3 – функциональная проба с нитроглицерином.				

Выявлены корреляционные взаимосвязи показателей гемодинамики с ИМТ и ОЖ (таблица 2).

Таблица 2 - Корреляционная связь показателей полигепатографии с ИМТ и окружностью живота пациентов

Показатели	ИМТ	ОЖ
РИ ЛДП 1	r=0,25, p<0,05	r=0,71, p<0,05
РИ ЛДП 2	н.р.	r=0,60, p<0,05
РИ ЛДП 3	н.р.	r=0,61, p<0,05
Rb ПДП 1	r=0,30, p<0,05	r=0,53, p<0,05
Rb ПДП 2	r=0,30, p<0,05	r=0,52, p<0,05
Rb ПДП 3	r=0,30, p<0,05	r=0,54, p<0,05
Rb ЛДП 1	r=0,26, p<0,05	r=0,69, p<0,05
Rb ЛДП 2	r=0,29, p<0,05	r=0,68, p<0,05
Rb ЛДП 3	r=0,29, p<0,05	r=0,70, p<0,05
Примечание - н.р. не значимые различия. РИ- реологический индекс; Rb – базовое сопротивление 1 – фоновая запись при положении пациента лежа на спине; 2 – функциональная проба с задержкой дыхания после обычного вдоха; 3 – функциональная проба с нитроглицерином. Корреляционный анализ по методу Спирмена (r).		

У детей группы сравнения значимо чаще (в 92,3%) отмечались нормальные показатели печеночной гемодинамики и полностью отсутствовали органические нарушения. Качественная характеристика внутрипеченочной гемодинамики у обследованных детей представлена в таблице 3.

Таблица 3 - Показатели полигепатографии у подростков с ожирением

	Основная группа, n =33		Контрольная группа, n=26		p
	n	%	n	%	
Кровенаполнение печени норма	0	0	20	76,9	< 0,001

Продолжение таблицы 3

Кровенаполнение печени снижено	33	100	6	23,1	< 0,001
Блок на уровне всего синусоида	7	21,2	0	0	< 0,05
Гемодинамика в норме	3	9,1	24	92,3	< 0,001
Нарушение венозного притока и оттока	14	42,4	1	3,8	< 0,001
Венозный отток селезенки норма	13	39,4	24	92,3	< 0,001
Венозный отток селезенки снижен	20	60,6	2	7,7	< 0,001
Нарушение венозного притока(функциональное)	20	60,6	2	7,7	< 0,001
Органический характер	8	24,2	0	0	< 0,01
Пред-, пост- и синусоидальная внутрипеченочная гипертензия	7	21,2	0	0	< 0,05
Примечание - Данные представлены абсолютными значениями и в %; парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 .					

УЗИ гепатобилиарно-панкреатической зоны выявило более высокую частоту патологических изменений у детей с ожирением. У них чаще выявлялось увеличение размеров желчного пузыря (36,25% и 8,70%, $p < 0,05$), гипотония желчного пузыря (18,75% и 4,35%, $p < 0,05$), увеличение размеров (22,50% и 0%, $p < 0,01$) и повышение эхогенности (47,50% и 15,22%, $p < 0,01$) поджелудочной железы.

При ожирении отмечалось значительное нарушение моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря (таблица 4).

Таблица 4 - Моторно-эвакуаторная функция желчного пузыря у обследованных больных ($M \pm m$)

Признак	Основная группа, n=80	Группа сравнения, n=46	p
Исходный объем желчного пузыря (мл) посчитан по формуле F.Weill (ширина/2) ² *длина	41,08±15,99	25,34±11,27	<0,0001
Степень максимального сокращения желчного пузыря (%)	33,3±0,4	48,8±0,2	<0,05

Продолжение таблицы 4

Относительная скорость желчевыведения (%/мин.)	0,41±0,04	0,86±0,05	<0,05
Примечание - Данные представлены средним значением и средним квадратическим отклонением (M±б); парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 .			

На основании клинической картины, данных УЗИ билиарной системы и результатов эхохолестинографии, обследованным детям установлены клинические диагнозы, представленные в таблице 5.

Таблица 5 – Структура патологии, выявленная по данным УЗИ билиарной системы и эхохолестинографии.

Диагноз	Основная группа, n=80		Группа сравнения, n=46		p
	n	%	n	%	
ЖКБ	2	2,50	0	0,00	н.р.
Дисфункция желчного пузыря по гипотоническому типу	29	36,25	4	8,70	<0,01
Дисфункция сфинктера Одди по панкреатическому типу	34	42,50	13	28,26	н.р.
Аномалия формы желчного пузыря	20	25,00	11	23,91	н.р.
Примечание - н.р.- недостоверные различия. Данные представлены абсолютными значениями и в %; парное сравнение групп – критерий Пирсона χ^2 .					

У детей с ожирением достоверно чаще имелись ультразвуковые признаки НАЖБП – увеличение размеров печени (61,25% и 0%, $p<0,01$), повышение её эхогенности (72,5% и 0%, $p<0,01$), уплотнение эхоструктуры (10% и 0%, $p<0,05$), обеднение сосудистого рисунка (46,25% и 0%, $p<0,01$). Эхографически НАЖБП диагностирована у 65,00% детей с ожирением и ни у одного пациента с нормальным ИМТ. Выявлены различия ИМТ у детей с наличием или отсутствием некоторых сонографических показателей: увеличение размеров печени - $U= 618,50$, $p<0,0001$; повышение эхогенности печени - $U= 526,50$, $p<0,0001$; уплотнение эхоструктуры печени - $U= 161,00$, $p<0,005$; обеднение сосудистого рисунка печени, $U= 733,50$, $p<0,0001$; затухание ультразвукового сигнала - $U=308,50$, $p<0,05$.

У 40 детей с ожирением проведена «неморфологическая биопсия печени» - комплекс биохимических тестов ФиброМакс. По результатам СтеатоТеста у 16 человек (40%) обнаружен минимальный стеатоз печени, свидетельствующий о наличии

жировой инфильтрации 1-5% от общего объема печени – стадия S1; у 13 человек (32,5%) наличие депозита жира в гепатоцитах менее 1% – стадия S0-S1 и у 11 человек (27,5%) стеатоз отсутствовал S0. При этом у детей с выявленным минимальным стеатозом печени на стадии S1 имелся также положительный результат НешТеста – N1 (пограничное состояние, при котором повышается вероятность наличия неалкогольного стеатогепатита). У двух пациентов (5%) ФиброТест показал минимальный фиброз F1 в сочетании со стеатозом стадии S0-S1. У одного пациента (2,5%) АктиТест выявил минимальную активность некро-воспалительного процесса в печени (A1) в сочетании со стеатозом стадии S1 и пограничным состоянием наличия неалкогольного стеатогепатита (N1). Ни у одного из обследованных детей не получены положительные результаты ЭшТеста (выявление алкогольного стеатогепатита).

Таким образом, частота НАЖБП по данным теста ФиброМакс составляет 40%, по данным УЗИ – 65,00%, по биохимическому методу – 8,89%. Учитывая тот факт, что полученные с помощью теста ФиброМакс данные совпадают с представленными в литературе результатами фундаментальных морфологических исследований [Schwimmer, J.B.et al., 2005], считаем, что этот тест наиболее адекватно отражает наличие НАЖБП у детей. В то же время широкое использование метода ограничено его высокой стоимостью.

Алгоритм неинвазивной диагностики стеатоза печени у детей с ожирением.

Учитывая трудности диагностики НАЖБП и высокую стоимость теста ФиброМакс, мы попытались создать алгоритм ранней неинвазивной диагностики НАЖБП на основании общедоступных лабораторных и инструментальных методов обследований. Для этого необходимо было найти функцию, позволяющую поставить новым пациентам правильный диагноз НАЖБП.

Для выявления данных (переменных), максимально связанных с НАЖБП, и построения прогнозирующей функции проводилась процедура пошагового дискриминантного анализа. В качестве группирующей переменной использовалась качественная переменная - группа детей с ожирением, (0 – нет НАЖБП (n=29), 1 – есть НАЖБП (n=11)). Проведенный анализ позволил выявить дискриминантные переменные и соответствующие коэффициенты, которые могут быть проинтерпретированы: чем больше коэффициент, тем больше вклад соответствующей переменной в дискриминацию совокупностей (таблица 6).

Таблица 6 - Дискриминантные переменные и соответствующие коэффициенты, имеющие вклад соответствующей переменной в дискриминацию совокупностей

Дискриминантные переменные	Условное обозначение	Дискриминантный коэффициент
По УЗИ эхогенность печени повышена (0 - нет признака, 1 - есть признак)	A	54,26
По УЗИ обеднен сосудистый рисунок (0 - нет признака, 1 - есть признак)	B	5,67
ИМТ	C	0,98
По ПГГ - изменения носят органический характер, выявляемые при проведении пробы с нитроглицерином (0-нет признака, 1 - есть признак)	D	11,52
По ПГГ нарушение гемодинамики за счет венозного притока (0-нет признака, 1 - есть признак)	E	-5,41
продолжительность болезни (ожирения) (года)	F	-0,66
Constant	G	-49,52

На основе проведенных расчетов нами предложен новый способ диагностики НАЖБП у детей с ожирением, использующий учет следующих доступных параметров: значение ИМТ, длительность ожирения, ультразвуковые данные (повышение эхогенности печени и обеднение сосудистого рисунка), данные полигепатографии (наличие органических изменений на ПГГ и нарушение гемодинамики за счет венозного притока) с последующим расчетом дискриминантной функции по формуле (1):

$$D_0 = (54,26 * A) + (0,98 * C) + (11,52 * D) + (-5,41 * E) + (5,67 * B) + (-0,66 * F) - G \quad (1)$$

и оценкой результата для каждого конкретного пациента: если $D_0 > 0$, то предположительно болен (имеет НАЖБП), в противном случае – нет.

Процент правильной диагностики при использовании данного метода- 97,4%, чувствительность = 0,9545 (95,45%), специфичность = 1,00 (100%). (Подана заявка на изобретение № 2018108526/14(013148) от 07.03.2018).

Кристаллографическая картина желчи у детей с ожирением

У 28 детей основной группы и 20 детей группы сравнения производилась оценка аспирированной при эндоскопическом исследовании желчи методом дегидратационной самоорганизации.

Кристаллографический рисунок желчи у детей с ожирением достоверно чаще имел вид папоротника с мелкими кристаллами (21,43% и 0%, $p < 0,05$), а у детей с нормальным ИМТ достоверно чаще визуализировалась однородная картина (17,86% и 45,0%, $p < 0,05$), что является нормой. Полученные данные свидетельствуют о наличии начальной, биохимической стадии ЖКБ (картина папоротника с крупными или мелкими крестами, или центрами кристаллизации, выявление мелких кристаллов) у 42,86% детей с ожирением и только у 10% детей с нормальным ИМТ ($p < 0,05$).

Выявлена взаимосвязь между изменениями, выявленными при УЗИ и изменениями кристаллографического рисунка, характерными для начальной стадии ЖКБ: у пациентов с наличием кристаллографической картины «папоротник + мелкие кристаллы» значимо чаще выявлялась гиперэхогенность печени ($U = 42,00$, $p < 0,01$) и утолщение стенок желчного пузыря ($U = 57,00$, $p < 0,050$), «крупный папоротник с центрами кристаллизации» - осадок в желчном пузыре ($U = 4,00$, $p < 0,05$), «средние и мелкие кристаллы»-уплотнения тканей по ходу внутривнутрипеченочных желчных ходов и сосудов ($U = 60,00$, $p < 0,05$).

Влияние гепатобилиарной патологии на качество жизни

Дети с ожирением имеют худшие показатели качества жизни (КЖ) по шкалам физического функционирования PF ($81,31 \pm 15,58$ и $91,41 \pm 6,12$, $p < 0,05$), общего здоровья GH ($56,60 \pm 15,36$ и $87,00 \pm 5,62$, $p < 0,05$), жизненной активности VT ($55,71 \pm 18,63$ и $79,84 \pm 8,93$, $p < 0,05$) и психического здоровья MH ($66,10 \pm 16,30$ и $82,63 \pm 5,98$, $p < 0,05$). Физический компонент здоровья имел слабую прямую корреляционную связь с окружностью талии ($r = 0,37$, $p < 0,05$). Психический компонент здоровья - умеренную обратную корреляционную связь с ИМТ ($r = -0,47$, $p < 0,05$) и с продолжительностью ожирения ($r = -0,44$, $p < 0,05$). Выявлены различия показателей КЖ, таких как PF ($U = 175,50$, $p < 0,05$), GH ($U = 75,50$, $p < 0,0001$), VT ($U = 153,50$, $p < 0,01$) и MH ($U = 160,00$, $p < 0,05$) у детей с наличием или отсутствием НАЖБП. Также обнаружены

различия показателей КЖ, таких как PF ($U = 168,00$, $p < 0,05$) и GH ($U = 174,50$, $p < 0,05$) у детей с наличием или отсутствием дисфункции желчного пузыря по гипотоническому типу. Различий показателей качества жизни у детей в зависимости от наличия ЖКБ не получено.

ВЫВОДЫ

1. У детей с ожирением значимо чаще, чем у детей с нормальным ИМТ выявляются НАЖБП (40% и 0%, $p < 0,01$), дисфункция желчного пузыря по гипотоническому типу (36,25% и 8,70, $p < 0,01$) и начальная (предкаменная) стадия ЖКБ (42,86% и 10%, $p < 0,01$) при не значимых различиях в ЖКБ в стадии конкрементов (2,5% и 0%, $p > 0,05$). У больных с сопутствующей гепатобилиарной патологией и без таковой имеются значимые различия ИМТ (НАЖБП - $U = 266,00$, $p < 0,001$; дисфункция желчного пузыря по гипотоническому типу - $U = 567,50$, $p < 0,001$) и ОЖ (НАЖБП - $U = 38,00$, $p < 0,001$; дисфункция желчного пузыря по гипотоническому типу - $U = 166,50$, $p < 0,05$).
2. Дети с ожирением имеют худшие показатели качества жизни по шкалам физического функционирования PF ($81,31 \pm 15,58$ и $91,41 \pm 6,12$, $p < 0,05$), общего здоровья GH ($56,60 \pm 15,36$ и $87,00 \pm 5,62$, $p < 0,05$), жизненной активности VT ($55,71 \pm 18,63$ и $79,84 \pm 8,93$, $p < 0,05$) и психического здоровья MH ($66,10 \pm 16,30$ и $82,63 \pm 5,98$, $p < 0,05$). Наряду с этим, наличие сопутствующей НАЖБП обуславливает значимые различия по шкалам PF ($U = 175,50$, $p < 0,05$), GH ($U = 75,00$, $p < 0,0001$), VT ($U = 153,50$, $p < 0,01$) и MH ($U = 160,00$, $p < 0,05$), а наличие дисфункции желчного пузыря по гипотоническому типу – по шкалам PF ($U = 168,00$, $p < 0,05$) и GH ($U = 174,50$, $p < 0,05$).
3. При неинвазивной диагностике частота обнаружения НАЖБП у детей с ожирением зависит от использованных методик: биохимическим методом диагностируется заболевание у 8,89%, ультразвуковым - у 65,00% и тестом ФиброМакс – у 40%, причем последняя частота точно совпадает с имеющимися в литературе сведениями о частоте НАЖБП у детей с ожирением, верифицированной морфологически.
4. Наиболее типичной кристаллографической картиной при исследовании желчи для детей с ожирением является картина папоротника с мелкими кристаллами (21,43% и 0,00%, $p < 0,05$), а для детей с нормальным ИМТ - однородная картина (17,86% и 45,00%, $p < 0,05$). Выявлена взаимосвязь между изменениями, выявленными при УЗИ и изменениями кристаллографического рисунка, характерными для начальной стадии ЖКБ: пациенты с наличием кристаллографической картины «папоротник + мелкие кристаллы» значимо чаще имеют гиперэхогенность печени ($U = 42,00$, $p < 0,01$) и утолщение стенок желчного пузыря ($U = 57,00$, $p < 0,050$), «крупный папоротник с центрами кристаллизации» - осадок в желчном пузыре ($U = 4,00$, $p < 0,05$), «средние и мелкие кристаллы» - уплотнения тканей

по ходу внутрипеченочных желчных ходов и сосудов ($U = 60,00$, $p < 0,05$).

5. Для больных с ожирением характерно снижение кровенаполнения печени (100% и 23,1%, $p < 0,001$) и нарушения гемодинамики печени в виде снижения венозного притока и оттока (42,4% и 3,8%, $p < 0,001$), развитие гемодинамического блока на уровне всего синусоида (21,2% и 0%, $p < 0,05$), развитие предсинусоидальной, синусоидальной и постсинусоидальной гипертензии (21,2% и 0%, $p < 0,05$), снижение венозного притока и оттока селезенки (60,6% и 7,7%, $p < 0,001$). В 24,2% случаев нарушения гемодинамики носят органический характер, что значимо чаще, чем при нормальном ИМТ (0%, $p < 0,01$). Выявлены корреляционные взаимосвязи показателей гемодинамики с ИМТ и ОЖ.

6. Нами разработан новый неинвазивный способ диагностики НАЖБП у детей с ожирением, использующий учет следующих доступных параметров: значение ИМТ, длительность ожирения, ультразвуковые данные (повышение эхогенности печени и обеднение сосудистого рисунка), данные полигепатографии (наличие органических изменений на ПГГ и нарушение гемодинамики за счет венозного притока) с последующим расчетом дискриминантной функции по формуле: $D_0 = (54,26 * \text{эхогенность печени повышена}) + (0,98 * \text{ИМТ}) + (11,52 * \text{наличие органических изменений на ПГГ}) + (-5,41 * \text{нарушение гемодинамики за счет венозного притока}) + (5,67 * \text{обеднен сосудистый рисунок}) + (-0,66 * \text{в продолжительность болезни}) - 49,52$ и оценкой результата для каждого конкретного пациента: если $D_0 > 0$, то предположительно болен (имеет НАЖБП), в противном случае – нет.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для комплексной оценки гепатобилиарной системы у детей с ожирением оптимальный алгоритм обследования включает клинично-anamnestическое и биохимическое обследование, УЗИ печени и желчевыводящих путей, эхохолестистографию, полигепатографию и тест ФиброМакс.

2. При выявлении утолщения и уплотнения стенок желчного пузыря и гиперэхогенности печени, уплотнения тканей по ходу внутрипеченочных желчных ходов и сосудов и осадка в желчном пузыре на УЗИ пациенту с ожирением показано кристаллографическое исследование желчи для ранней диагностики начальной стадии желчекаменной болезни.

3. Разработан и внедрен новый способ диагностики НАЖБП у детей с ожирением, использующий учет следующих доступных параметров: значение ИМТ, длительность ожирения, ультразвуковые данные (повышение эхогенности печени и обеднение сосудистого рисунка), данные полигепатографии

(наличие органических изменений на ПГГ и нарушение гемодинамики за счет венозного притока) с последующим расчетом дискриминантной функции по рассчитанной формуле.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гурьева, В.А. Питание и пищевое поведение детей с ожирением II–III степени и сопутствующим хроническим гастродуоденитом / Е. И. Алешина, В. П. Новикова, В. А. Гурьева, М. Ю. Комиссарова // Профилактическая и клиническая медицина. СПб., 2012. - №1. - С. 7-10.
2. Гурьева, В.А. Особенности гепатобилиарной системы при ожирении у детей / Е. И. Алешина, М.М.Гурова, В. П. Новикова, В. А. Гурьева, Е.А.Усыченко // Профилактическая и клиническая медицина. СПб., 2012. - №1. - С. 10-15.
3. Гурьева, В.А. Влияние комплексного лечения с использованием комбинированных методов физиотерапии на внутрипеченочную гемодинамику у больных с гипомоторной дисфункцией желчного пузыря / С. Д. Шоферова, И. В. Хандожко, А. Г. Шиман, В. П. Новикова, Е. И. Ткаченко, Е. И. Алешина, В. А. Гурьева // Физиотерапевт. – 2013. – № 1. – С. 33-43.
4. Гурьева, В.А. Особенности гемодинамики печени у подростков с ожирением / В.А. Гурьева, В.П. Новикова, Е.И. Алешина, И.А. Бурнышева, Н.В. Петрова, М.Л.Крайнова, Е.А.Усыченко // Профилактическая и клиническая медицина. СПб., 2012. - №3 (44). - С.19-24.
5. Калашникова, В.А. Состояние желчевыводящих путей при ожирении у детей / Новикова В.П., Калашникова В.А. // Вопросы детской диетологии. 2015. - Т. 13, № 6. - С. 23-31.
6. Калашникова, В.А. Качество жизни у подростков с ожирением и сопутствующими заболеваниями / В.А. Калашникова, В.П. Новикова, Н.Н. Смирнова, И.С. Волкова // Профилактическая и клиническая медицина 2018. - № 1 (66). – С. 38-43.
7. Гурьева, В.А. Стеатоз печени и стеатоз поджелудочной железы - две мишени метаболического синдрома у детей / Е.И.Алешина, В.П.Новикова, В.А.Гурьева, А.И.Бурнышева, Е.А.Усыченко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. М., 2014. – №8., Т.108.– С. 16-20.
8. Калашникова, В.А. Состояние желчевыводящих путей при ожирении у детей / Новикова В.П., Калашникова В.А. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. - №1 (125). - С. 79-86.
9. Калашникова, В.А. Состояние органов пищеварения у подростков с морбидным ожирением / Новикова В. П.,

- Калашникова В. А., Бурнышева И. А. Усыченко Е. А. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017. - 143 (7) – С. 51–53.**
10. Гурьева, В.А. Состояние гепатобилиарной системы у детей с ожирением и хроническим гастродуоденитом (ХГД) / В.П.Новикова, Е.А.Усыченко, В.А.Гурьева // Материалы IV региональной научно-практической конференции «Воронцовские чтения» (Санкт-Петербург-2011, 24-25 марта 2011г). – СПб., 2011. - С. 59-60.
 11. Гурьева, В.А. Пищевое поведение подростков с метаболическим синдромом / В.П.Новикова, В.А.Гурьева, Е.И.Алешина // Материалы XVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. – Москва, 2011. – С. 51-52.
 12. Гурьева, В.А. Состояние печеночной гемодинамики у детей с ожирением / В.А.Гурьева, А.А.Кузнецова, М.Л.Крайнова, В.П.Новикова // Материалы Российского форума «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения» (22-23 сентября 2011г). - СПб., 2011.- С. 37-38.
 13. Гурьева, В.А. Пищевое поведение у детей с ожирением / В.А.Гурьева, Е.И.Алешина, В.П.Новикова, И.А.Бурнышева // Материалы VI Российского форума «Здоровое питание с рождения: Медицина, образование, пищевые технологии. (Санкт-Петербург-2011, 28-29 октября 2011г.). – СПб., 2011. - С. 41-43.
 14. Gurjeva, V.A. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in adolescents with metabolic syndrome (MS) / V.P.Novikova, E.I. Aleshina, M.M.Gurova, V.A.Gurjeva // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. СПб., 2011. – № 4. – М44-M44b
 15. Гурьева, В.А. Качество жизни у детей с ожирением / В.А.Гурьева, В.П. Новикова, Е.И. Алешина, И.А.Бурнышева // Материалы III Российской научно-практической конференции «Аллергические и иммунологические заболевания-проблема XXI века. Санкт-Петербург-2011», 1-2 декабря 2011г. - С. 27-29
 16. Гурьева, В.А. Состояние печеночной гемодинамики у детей с ожирением и гипотонической дискинезией желчного пузыря / В.А.Гурьева, Е.И. Алешина, А.А.Кузнецова, М.Л.Крайнова, Е.А.Усыченко, И.В.Хандожко, В.П. Новикова // Материалы XIX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. – Москва, 2012. – С. 254-255
 17. Гурьева, В.А. Особенности гемодинамики печени у подростков с ожирением / В.А.Гурьева, И.А.Бурнышева, А.А.Кузнецова, М.Л.Крайнова, Н.В.Петрова, В.П. Новикова, Е.И. Алешина // Материалы Юбилейного XX Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. – Москва, 2013. – С. 199-200

18. Новикова, В.П. Неалкогольная жировая болезнь печени у детей: учебное пособие для врачей / В.П.Новикова, Е.И. Алешина, Р.А.Насыров, И.А.Махрова, И.Ю.Мельникова, В.А. Гурьева, Л.А.Литвиненко, Л.А. Данилова // СПб. : Информ-Мед, 2013. - 148с
19. Гурьева, В.А. Качество жизни у подростков с ожирением и хроническим гастродуоденитом / В.А.Гурьева, Н.Н.Смирнова, В.П.Новикова, А.И.Бурнышева, А.С.Обуховская // Материалы XXI Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. – Москва, 2014. – С. 86-88
20. Гурьева, В.А. Особенности гемодинамики печени у подростков с ожирением / В.А.Гурьева, В.П.Новикова, Н.Н.Смирнова, И.А.Бурнышева, М.Л.Крайнова, Е.А.Усыченко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. М., 2014. – Т. XXIV; №5. – С. 67
21. Калашникова, В.А. Липидный спектр крови у подростков с ожирением без метаболического синдрома // Евразийский союз ученых. 2016. - № 28-1. - С. 30-31.
22. Калашникова, В.А. Ожирение - мультидисциплинарная проблема // Актуальные вопросы комплексной реабилитации детей: от теории к практике сборник трудов Межрегиональной научно-практической конференции: посвящается 110-летию юбилею ГБУЗ «Детский санаторий - Реабилитационный центр «Детские Дюны». 2016. - С. 125-130.
23. Калашникова, В.А. Клинико-иммунологические и метаболические особенности детей с морбидным ожирением / Новикова В.П., Алешина Е.И., Леонова И.А., Комиссарова М.Ю., Воронцова Л.В., Калашникова В.А., Калинина Н.М. // Вопросы детской диетологии. 2017. - Т. 15, № 5. - С. 60-61.
24. Калашникова, В.А. Клинико-anamnestические и метаболические особенности детей с морбидным ожирением / Новикова В.П., Алешина Е.И., Леонова И.А., Комиссарова М.Ю., Воронцова Л.В., Калашникова В.А., Бурнышева И.А. // Сборник трудов научно-практической конференции «Традиции и инновации петербургской педиатрии» под редакцией А.С. Симаходского, В.П. Новиковой, Т.М. Первуниной, И.А. Леоновой. 14 апреля 2017 г СПб, : «Информ Мед». - 2017. – С. 114-122
25. Калашникова, В.А. Cytokine status of children with morbid obesity / Valeria Novikova, Ekaterina Aleshina, Victoria Gurjeva, Irina Leonova, Marina Komissarova, Liudmila Vorontsova, Natalia Kalinina // Obesity Facts. European Journal of obesity.2017; 10 (1): 229. Abstracts of 24-th European Congress on Obesity (ECO217). Porto, Portugal, May 17-20, 2017
26. Kalashnikova V.A. Quality of Life in Adolescents with Obesity [E-poster] / Valeriya Novikova, Viktoria Kalashnikova, Irina Burnysheva, Natalia Smirnova, Irina Volkova, Elena Ryndina // Matherials of 6th Global Congress for Consensus in Paediatrics and Child Health (CIP) in

- Colombo, Sri Lanka, from November 12-15, 2017 / PP6:
<http://2017.cipediatrics.org/wp-content/uploads/2017/11/liss-of-posters.pdf>
27. Калашникова, В.А. Наследственный анамнез у детей с ожирением / Смирнова Н.Н., Калашникова В.А. // Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции. 2017. - С. 115-125.
 28. Калашникова, В.А. Коморбидная патология влияет на качество жизни детей с ожирением // Научный диалог: Вопросы медицины Сборник научных трудов по материалам VIII международной научной конференции. 2017. - С. 17-21.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 ГЭРБ – гастроэзофагеальнорефлюксная болезнь
 ЖКБ – желчекаменная болезнь
 ИМТ – индекс массы тела
 МС – метаболический синдром
 НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
 НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
 ОЖ – окружность живота
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия
 SDS — standard deviation score