

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КАЛАШНИКОВА ВИКТОРИЯ АНДРЕЕВНА

**СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С
ОЖИРЕНИЕМ**

14.01.08 — Педиатрия

14.01.28 — Гастроэнтерология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Смирнова Наталия Николаевна

доктор медицинских наук, профессор

Новикова Валерия Павловна

Санкт-Петербург – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ ПРИ ОЖИРЕНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1 Ожирение у детей как мультидисциплинарная проблема.....	13
1.1.1 Ожирение у детей. Определение, классификация, критерии диагностики.....	13
1.1.2 Состояние различных органов и систем при ожирении.....	17
1.2 Особенности патологии гепатобилиарной системы при ожирении у детей....	21
1.2.1 Неалкогольная жировая болезнь печени и ее связь с ожирением у детей....	21
1.2.2 Желчекаменная болезнь при ожирении у детей.....	32
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1 Общая характеристика обследованных больных и дизайн исследования.....	42
2.2 Методы клинического, лабораторного и инструментального обследования детей.....	44
2.2.1 Обязательный комплекс диагностических методов.....	44
2.2.2 Специальный комплекс диагностических методов.....	45
2.3 Описание используемых методик обследования детей.....	46
2.3.1 Оценка анамнестических данных и объективное обследование.....	46
2.3.2 Оценка физического состояния и полового развития обследованных детей и подростков	47
2.3.3 Лабораторные и инструментальные методы	47
2.3.4 Ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря и поджелудочной железы	49
2.3.5 Исследование качества жизни	50
2.3.6 «Неморфологическая биопсия печени» - тест ФиброМакс.....	52
2.3.7 Полигепатография.....	54

2.3.8 Эзофагофиброгастроскопия.....	56
2.3.9 Кристаллография желчи	57
2.3.10 Статистическая обработка результатов.....	58

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ.....	60
3.1 Клиническая характеристика детей с ожирением.....	60
3.1.1 Особенности жалоб у детей с ожирением.....	60
3.1.2 Данные анамнеза и наличие коморбидной патологии у детей с ожирением.....	64
3.1.3 Особенности качества жизни у детей с ожирением.....	76
3.1.4 Результаты объективного обследования детей с ожирением.....	79
3.1.5 Данные лабораторных исследований детей с ожирением.....	84
3.2 Частота и выраженность компонентов метаболического синдрома у детей с ожирением.....	87
ГЛАВА 4. ГЕПАТО-БИЛИАРНАЯ СИСТЕМА У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ.....	89
4.1 Состояние билиарного тракта у детей с ожирением.....	89
4.1.1 Моторная функция желчевыводящих путей у детей с ожирением.....	89
4.1.2 Коллоидная стабильность желчи у детей с ожирением.....	94
4.2 Состояние печени при ожирении у детей.....	97
4.2.1 Результаты ультразвукового исследования печени у детей с ожирением...	97
4.2.2 Особенности кровообращения печени у детей с ожирением.....	101
4.2.3. «Неморфологическая биопсия печени» у детей с ожирением.....	108
4.2.4 Влияние гепатобилиарной патологии на качество жизни.....	110
4.2.5 Алгоритм неинвазивной диагностики стеатоза печени у детей с ожирением.....	111
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	115
ВЫВОДЫ.....	123

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	130
Приложение А. Пример результата теста ФиброМакс	162

ВВЕДЕНИЕ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

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., 2015г; Dennis M. et al, 2017].

Неалкогольная 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 в качественном определении стеатоза печени, однако не позволяют определить стадию процесса, выявить неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и определить степени его активности [Камшилова К.А., Трошина Е.А., 2015; Strauss S., Gavish E., 2007; Yoneda M. Suzuki K., 2010; Babu VI 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-anamnestических, 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-anamnestического 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 картиной желчи, свидетельствующей о начальной стадии желчекаменной болезни у детей.

4. На основании клинико-anamнестического 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-anamнестическое 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, находящиеся 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 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 внутривенных 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 эндокринологии» 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 «ПСПб ГМУ 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 163 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, обсуждение полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 36 таблицами и 17 рисунками. Библиография включает 344 источников, из которых - 253 иностранных авторов.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ ПРИ ОЖИРЕНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Ожирение у детей как мультидисциплинарная проблема

1.1.1 Ожирение у детей. Определение, классификация, критерии диагностики

Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями 2014г. определяют ожирение как гетерогенную группу наследственных и приобретенных заболеваний, связанных с избыточным накоплением жировой ткани в организме [21]. В эту группу входят: 1) Простое (конституционально-экзогенное, идиопатическое) – ожирение, связанное с избыточным поступлением калорий в условиях гиподинамии и наследственной предрасположенности; 2) Гипоталамическое - ожирение, связанное с наличием и лечением опухолей гипоталамуса и ствола мозга, лучевой терапией опухолей головного мозга и гемобластозов, травмой черепа или инсультом; 3) Ожирение при нейроэндокринных заболеваниях - ожирение при гиперкортицизме, гипотиреозе и других заболеваниях; 4) Ятрогенное ожирение - вызванное длительным приемом глюкокортикоидов, антидепрессантов и других препаратов; 5) Моногенное ожирение - возникшее вследствие мутации в генах лептина, рецептора лептина, рецепторов меланокортинов 3-го и 4-го типов, проопиомеланокортина, проконвертазы 1-го типа, рецептора нейротрофического фактора (тропомиозин-связанной киназы B); 6) Синдромальное ожирение - ожирение при хромосомных и других генетических синдромах: Прадера – Вилли, хрупкой X-хромосомы, Альстрема, Кохена, Дауна, псевдогипопаратиреозе и др. [69, 74].

Избыточное накопление жировой ткани в организме можно определить при изучении состава тела: двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией, КТ,

МРТ, гидростатической денситометрией, волюминометрией, воздушной плетизмографией, биоимпедансным анализом, методом инфракрасного отражения и др. [50, 53, 340]. Однако сложность, малая доступность и дороговизна отдельных инструментальных методов привели к тому, что в широкой практике для диагностики ожирения используются антропометрические методы: расчет избытка массы тела по росту для определенного пола и возраста [35, 82], оценка суммы толщины кожных складок в разных частях тела, измеренных с помощью калипера [33, 290, 305], индекс массы тела [32, 38, 119, 316], окружность живота [64, 239, 337, 338] и другие методы.

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков (2014г) указывают, что наиболее информативным является определение индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывается как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста человека, выраженному в метрах [247]. Доказано, что ИМТ коррелирует с количеством жировой ткани в организме как у взрослых, так и у детей [32, 38, 119, 316]. Согласно классификации ВОЗ от 2004 г. у взрослых ИМТ в диапазоне от 18,5 до 24,9 кг/м² считается нормальным, избыточный вес диагностируется при ИМТ 25,00–29,99 кг/м²; ИМТ, равный 30–40 кг/м², свидетельствует об ожирении, а более 40 кг/м² позволяет говорить о «болезненном (морбидном)» ожирении [344].

Поскольку у детей в процессе роста меняется содержание жировой ткани в организме [116], ИМТ у них непостоянен: в первый год жизни он высокий, в период раннего детства (2—5 лет) снижен и затем постепенно увеличивается в период полового развития [91]. В отечественной педиатрии долгое время ожирение и его степень диагностировались по степени избытка массы тела по росту для определенного пола и возраста по классификации Князева Ю.А. (1971г.) [35].

Современные Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков (2014г) определяют избыточную массу тела и ожирение у детей по данным перцентильных таблиц или стандартных отклонений ИМТ (SDS — standard deviation score) [325]. В них учитывается не только рост, вес, но также пол и возраст ребенка. Перцентили должны быть

симметричны относительно медианы (50-й перцентили); используются стандартные отклонения -1 , -2 , -3 SDS, медиана и $+1$, $+2$, $+3$ SDS. С учетом рекомендаций ВОЗ, избыточную массу тела у детей и подростков определяют при значениях SDS ИМТ от $+1,0$ до $+2,0$, а ожирение как $+2,0$ SDS и выше. Значения SDS ИМТ $2.0 - 2.5$ соответствуют 1 степени ожирения, $2.6-3.0$ – второй степени, $3.1-3.9$ – 3 степени. SDS ИМТ ≥ 4.0 определяется как морбидное ожирение [21].

Согласно рекомендациям Национальной образовательной программы по холестерину у взрослых в третьем пересмотре (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP/ATP III) в модификации для детского возраста, ИМТ $>$ 85-го перцентиля у детей является одним из критериев метаболического синдрома (МС) [247] - симптомокомплекса метаболических нарушений в организме, включающих висцеральное ожирение, инсулинорезистентность (ИР), артериальную гипертензию (АГ), атерогенную дислипидемию, гиперурикемию и неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП). Значение висцерального жира обусловлено тем, что адипоциты именно висцеральной жировой ткани, вырабатывая ряд биологически активных молекул, играют важную роль в патогенезе МС [52, 75]. Многочисленными исследованиями показано, что такие показатели, как окружность живота, отношение окружности живота к окружности бедер и окружности живота к росту более точно описывают распределение висцерального жира по сравнению с ИМТ [105, 239, 338]. Экспертами Международной федерации диабета IDF рекомендуется использовать значение окружности живота ≥ 90 -го перцентиля в диагностике МС у детей с 10-летнего возраста [208].

В последние годы появились работы, доказывающие, что у взрослых не любое, а только абдоминальное ожирение (окружность талии > 88 см у женщин и > 102 см у мужчин), отягощенное курением, повышают риск сердечнососудистых событий в 5,5 раз [93, 127, 136, 210]. Кроме того, в ряде исследований продемонстрировано, что показатели смертности взаимосвязаны не только с уровнем ИМТ, но и с этническими особенностями разных популяционных групп (особенностях строения тела, окружности живота, бедер и др.) [109, 117, 292]. На

основании этих данных Американская ассоциация эндокринологов в 2014 г. рассмотрела новый алгоритм диагностики ожирения, включающий в себя оценку ИМТ с коррекцией на этнические особенности для выявления лиц с повышенным количеством жировой ткани, наличие и тяжесть осложнений, связанных с ожирением. Для диагностики ожирения было предложено использовать ряд дополнительных лабораторных, инструментальных и физикальных методов определения объема жировой ткани. Введено понятие «метаболически нормальное» ожирение (metabolically healthy obesity): ИМТ более 25, нормальные уровни холестерина, АД и глюкозы крови, сохранение чувствительности к инсулину, объем талии у мужчин менее 100 см, у женщин — 90 см, хорошая физическая форма (постоянные занятия фитнесом) [314]. Предлагается даже рассмотреть возможность изменения самого термина «ожирение», например — хроническое заболевание жировой ткани — «adiposity-based chronic disease» (ABCD).

По современным представлениям, ожирение ассоциировано не только с метаболическим синдромом, но и с поражением целого ряда других органов и систем (кожа, опорно-двигательная система, неврологическая система и др.). Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями 2014г. вводят в классификацию ожирения (Петеркова В.А., Васюкова О.В., 2013) целый раздел, включающий описание коморбидных состояний и осложнений ожирения у детей [21]:

- нарушения углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии натощак, инсулинорезистентность),
- неалкогольная жировая болезнь печени (жировой гепатоз и стеатогепатит как наиболее часто встречающиеся у детей состояния),
- дислипидемия,
- артериальная гипертензия,
- сахарный диабет 2 типа
- задержка полового развития (и относительный андрогеновый дефицит),
- ускоренное половое развитие,

- гинекомастия,
- синдром гиперандрогении,
- синдром апноэ,
- нарушения опорно-двигательной системы (болезнь Блаунта, остеоартрит, спондилолистез и др.),
- желчекаменная болезнь

К связанным с ожирением заболеваниям и состояниям у взрослых отнесены: МС, предиабет, СД 2-го типа, дислипидемия, артериальная гипертензия, неалкогольная жировая дистрофия печени, синдром поликистоза яичников, ночное апноэ, остеоартрит, гастро-эзофагальный рефлюкс, затруднение/неспособность активно двигаться [314].

В то же время, следует отметить, что спектр ассоциированных с ожирением состояний и заболеваний гораздо шире, что и позволяет рассматривать ожирение у детей и взрослых, как мультидисциплинарную проблему [63, 65, 344]. Одновременно с этим в сегодняшней медицине намечается переход от ИМТ-ориентированного подхода к оценке ожирения ориентированной на его осложнения [314]. Показано, что ожирение и его осложнения существенно ухудшает качество жизни у детей [30].

1.1.2 Состояние различных органов и систем при ожирении

Сегодня не вызывает сомнений, что ожирение вносит определенный вклад в развитие целого ряда хронических неинфекционных заболеваний как у детей, так и во взрослой жизни. Кроме того, оно является фактором риска ранней смерти у взрослых. По данным ВОЗ с ожирением связано более миллиона смертей и около 12 млн. лет жизни с плохим здоровьем, 44% случаев развития СД, 23% ИБС и 7–41% некоторых видов рака [344]. Мета-анализ, основанный на 97 проспективных исследований, выполненных с 1948 по 2005 гг. с включением 8 млн. пациентов

показал, что риск развития ИБС при ожирении ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) выше на 44%; риск развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) выше на 69% (с учетом таких факторов риска, как повышенные уровни артериального давления (АД), холестерина и глюкозы) [244]. Согласно данным И.И. Дедова (2004), каждый девятый подросток с ожирением потенциально входит в группу риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД) [63].

Практически нет ни одной системы организма, не вовлеченной в патологический процесс при ожирении. Механизмы поражения различных органов и систем при ожирении разнообразны.

В первую очередь, это физические механизмы, связанные с увеличением массы и объема жировых отложений. Так, избыточное отложение жировой ткани вокруг дыхательных путей и в области грудной стенки или во внутригрудном пространстве приводит к уменьшению диаметра гортани, трахеи, крупных бронхов и увеличению сопротивления верхних дыхательных путей, повышая риск их спадения особенно во время сна [237], снижает возможность легких полностью расправиться, приводит к уменьшению жизненной емкости легких и максимальной вентиляции вплоть до возникновения ателектазов [307]. Висцеральное ожирение и увеличение объема талии приводят к повышению внутрибрюшного давления, что в свою очередь приводит к повышению интрагастрального давления и формированию ГЭРБ [141], а также к внутрипротоковой гипертензии поджелудочной железы и билиарной системы [46]. Избыточный объем висцерального жира сдавливает кишечник, что приводит к ригидности толстой кишки и ухудшению ее моторики [60]. Сдавление ренальной вены приводит к уменьшению ренальной перфузии, что способствует так называемой «нефропатии ожирения» [106, 312]. Увеличение гемодинамической преднагрузки за счет возросшего притока крови при ожирении, рост сердечного выброса, тоногенное расширение полости левого желудочка (ЛЖ) и увеличение напряжения его стенок [333], диастолическая дисфункция левого желудочка [163, 207], расширение полостей правого желудочка и правого предсердия в результате повышения конечно-диастолического давления в правом желудочке, среднего

давления в легочной артерии, давления заклинивания в легочных капиллярах [94, 207], нарушение систолической функции миокарда способствует появлению признаков застойной хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Увеличение статической нагрузки способствует поражению суставов, из-за повышенного давления на стопу меняется ее форма, что проявляется увеличением ширины стопы и развитием плоскостопия, а также развитием подошвенного гиперкератоза [128, 190, 236, 318].

Помимо механических факторов, существенную роль в патогенезе органических поражений при ожирении играет метаболическая активность жировой ткани. В последние годы многочисленные исследования показали, что жировая ткань является эндокринным органом с разнообразными функциями [52, 75]. Кроме того, она секретирует целый ряд активных молекул - адипокинов, цитокинов и пептидов, участвующих в метаболизме глюкозы и липидов, а также влияющих на пищевое поведение человека, функциональную активность различных органов и тканей, в том числе мышц, печени, мозга и сосудов [6, 245, 261, 343].

Липотоксические эффекты свободных жирных кислот и дисбаланс между повышенным уровнем провоспалительных адипоцитокинов (лептина и резистина) и снижением уровня противовоспалительного гормона – адипонектина способствуют развитию гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, дислипидемии и хронического воспалительного процесса с повышенным уровнем интерлейкинов ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли α (ФНО) [37, 148, 206]. Продемонстрировано, что гиперлептинемия и инсулинорезистентность лежат в основе сердечнососудистых [66, 225], респираторных [58, 59], почечных [79, 80, 336] осложнений ожирения, способствуют развитию ГЭРБ [246], стеатозу печени [274, 315, 326] и поджелудочной железы [253], поражению половых желез [191, 293], кожи [306] и других органов и систем. Пусковым механизмом некоторых полиорганых нарушений, возникающих при ожирении, является дисфункция эндотелия, которая присутствует у половины детей и подростков с избыточным весом [211- 213, 303, 304, 334].

Патологические факторы, действующие на органы и системы, тесно связаны

между собой, дополняют и активируют друг друга, образуя сложное переплетение. В целом же, как механические, так и метаболические факторы, поражают внутренние органы вторично, по принципу «мишеней» ожирения и МС.

Особое значение при ожирении имеет состояние органов пищеварения, поскольку они не только являются «мишенями» ожирения и метаболического синдрома, но и сами могут способствовать возникновению ожирения и прогрессированию метаболических нарушений. В патологический процесс при ожирении вовлекаются практически все отделы желудочно-кишечного тракта, при этом клинические проявления патологии органов пищеварения при ожирении весьма разнообразны, характерно развитие «перекрестных синдромов», обусловленных полиорганной патологией [19]. По данным исследований ЦНИИ гастроэнтерологии (г. Москва) составлено «нозологическое дерево» заболеваний органов пищеварения у людей с избыточным весом [28]. Наиболее часто встречающимися в этом списке являются: заболевания пищевода — 72 % случаев; болезни печени и билиарного тракта — 64 % случаев; заболевания толстой кишки — 68 % случаев. Аналогичный спектр заболеваний ЖКТ выявлен и у детей с ожирением [14].

Поражения гепатобилиарной системы при ожирении вызывают пристальный интерес исследователей в связи с ролью печени в регуляции углеводного и жирового (в том числе холестерина) обменов. Нарушения функции печени являются ключевым фактором, приводящим к атерогенным изменениям липидного спектра крови [76, 131, 177] и усугубляющим метаболические нарушения при ожирении. Между тем состояние гепатобилиарной системы при ожирении у детей изучено недостаточно. Неясен вклад заболеваний гепатобилиарной системы в нарушение качества жизни у детей.

1.2 Особенности патологии гепатобилиарной системы при ожирении у детей

1.2.1 Неалкогольная жировая болезнь печени и ее связь с ожирением у детей

Состояние печени при ожирении у детей активно изучается с 1983 года, когда впервые был описан стеатоз печени у трех страдающих ожирением детей [310]. Количество публикаций на эту тему неуклонно возрастает [31, 54, 68, 100, 198, 209, 229, 251, 272, 278, 279, 288, 294, 295, 322, 342]; опыт исследователей в 2015 году был обобщен группой экспертов НОГР (научное общество гастроэнтерологов России) в рекомендациях по диагностике и лечению НАЖБП у пациентов разного возраста [55].

Согласно этим рекомендациям, «НАЖБП - хроническое заболевание, включающее целый спектр клинико-морфологических изменений (стеатоз, стеатогепатит, фиброз и цирроз) в печени у лиц, не употреблявших в чрезмерном количестве алкоголь». Так же, как и американская Ассоциация для исследования болезней печени, НОГР рекомендует диагностировать НАЖБП при накоплении липидов в виде триглицеридов в печени сверх 5 % - 10 % ее веса или при наличии более чем 5% гепатоцитов, содержащих депозиты липидов (гистологически) [55, 238]. Согласно МКБ-10, заболевание может шифроваться кодами К.76.0 - жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках; К.73.0 - хронический персистирующий гепатит, не классифицированный в других рубриках; К.73.9 - хронический гепатит неуточненный и К.74.6 - другой и неуточненный цирроз печени [55].

Распространенность НАЖБП наиболее изучена у взрослых пациентов; она составляет от 15 до 41% [111, 250]. Открытое многоцентровое проспективное клиническое исследование DIREG L_01903, проведенное в Российской Федерации в 2007 г. и включавшее 30 754 человека в возрасте 40-70 лет, обратившихся к терапевту по любым поводам, выявило НАЖБП у 27,0% пациентов, причем среди

них цирроз печени был обнаружен у 2,9%, стеатоз у 80,35%, а стеатогепатит у 16,85% [56].

У детей таких масштабных эпидемиологических исследований не проводилось. Тем не менее, установлено, что НАЖБП чаще всего диагностируется у детей 11-13 лет [342], при этом описаны случаи заболевания у детей с трех лет [144]. Максимальная заболеваемость НАЖБП у подростков объясняется гормональной перестройкой, усилением секреции инсулина и повышением отложения жира в печени в этом возрасте [118]. Считается, что НАЖБП встречается у 3 – 10% педиатрических больных, при соотношении мальчиков и девочек 2:1 [266].

Заслуживает внимания работа Schwimmer J B et al. (2006 г.), в которой на основании морфологической оценки 742 аутопсий печени от детей и молодых людей 2-19 лет определена общая частота НАЖБП у детей, равная 9,6 %, у детей с избыточной массой тела - 16 %, при ожирении - 38 % [278]. В то же время, по мнению исследователей, 81% случаев НАЖБП у детей связан с ожирением [278].

Многочисленные клинические исследования, проведенные у детей с ожирением, выявляют частоту НАЖБП в широких пределах - от 8% до 56% случаев [18, 147, 180, 198, 215, 222, 230, 288]. Некоторые исследователи сообщают даже о 70-80% [243]. Значительные различия показателей связывают с преимущественным использованием у детей различных неинвазивных диагностических методик: УЗИ или только оценки уровня цитолитических ферментов [54]. Распространенность НАЖБП у детей зависит и от этнического происхождения: выше у испаноязычных детей (36%), менее у афро-американских детей (14%), при одинаковой частоте ожирения [277]. Этнические различия могут быть связаны с генетическими, экологическими и диетическими особенностями [147].

У взрослых пациентов НАЖБП также чаще выявляется при ожирении, частота ее у больных с повышенной массой тела составляет 62–93 %. [55]. В то же время описаны случаи НАЖБП у лиц с нормальным ИМТ [321] и даже у здоровых доноров для трансплантации печени, подтвержденные гистологически [228, 231]. Предполагается, что даже незначительное увеличение жировой массы тела,

сопровождается повышением ИМТ, нарушает метаболизм липидов и способствует развитию НАЖБП [55].

Между метаболическим синдромом и НАЖБП существует тесная взаимосвязь [28, 52, 62, 291]. Дети с установленным диагнозом НАЖБП, имеют более высокий уровень инсулина, общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и уровень глюкозы натощак, а также более высокие значения артериального давления, чем дети с ожирением без НАЖБП. Кроме того, дети с метаболическим синдромом чаще имеют НАЖБП, чем дети с ожирением без МС [125].

В основе метаболического синдрома и НАЖБП лежит инсулинорезистентность [123, 175, 223, 276]. Инсулинорезистентность, через нарушение углеводного и липидного обменов, способствует увеличению поступления свободных жирных кислот в печень и их накоплению в печеночной паренхиме, т.е. стеатозу. Стеатозу способствуют также генетическая предрасположенность, эпигенетические факторы, ожирение, употребление так называемой «западной диеты», богатой жирами и легкоусваиваемыми углеводами, сидячий образ жизни, замедление β -окисления свободных жирных кислот и повышение их синтеза в печени, уменьшение синтеза фосфолипидов и ускорение образования нейтральных жиров на фоне дефицита липотропных веществ, затруднение удаления жира из печени из-за снижения синтеза или секреции липопротеинов очень низкой плотности [7, 13, 92, 168]. Стеатоз, в свою очередь, усугубляет инсулинорезистентность, влияя на фосфорилирование субстратов рецепторов инсулина [242]. Также стеатоз провоцирует возникновение ряда реакций окислительного стресса и продукцию цитокинов, таких как фактор некроза опухоли – α (TNF- α), интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-8 (IL-8) и других, что приводит к развитию стеатогепатита, а затем фиброза и цирроза печени [12, 13, 34, 90, 205]. Доказана роль митохондриальной дисфункции в прогрессировании НАЖБП: она нарушает β -окисление жирных кислот и приводит к увеличению продукции свободных радикалов и провоспалительных цитокинов [323]. Установлено, что продукты перекисного окисления липидов могут активировать

продemonстрировали, что повреждение интестинальной микрофлоры стимулирует депонирование жира в гепатоцитах различными путями: изменяя проницаемость кишечной стенки, вызывая воспаление низкой интенсивности, влияя на холестеринный обмен и энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот, продукцию эндогенных токсинов и этанола [96, 107, 143, 160, 162, 179, 232, 248]. Установлено, что бактериальные липосахариды в кишечнике, стимулируя Толл-подобные рецепторы, активируют сигнальные пути, участвующие в воспалении и фиброгенезе в печени. [193, 248].

В последнее время выделены группы генов, оперирующих в реакциях жирового и углеводного обмена и ответственных за предрасположенность к инсулинорезистентности и НАЖБП: гены рибонуклеотид микроРНК-10b (miRNA-10b), ENPP1/PC-1 Lys121GLN, IRS-1Gly972Arg, PNPLA3, MTP-493 G/T [108, 166, 189]. Поражение печени у каждого конкретного больного обусловлено действием совокупности генетических особенностей, что объясняет разные степени НАЖБП у пациентов с метаболическим синдромом при воздействии одних и тех же факторов риска: у одних только стеатоз, у других - стеатогепатит, фиброз и цирроз печени [199, 287].

В целом же, патогенез НАЖБП сложен и до конца не изучен; представления о нем меняются по мере накопления новых знаний. Так, недавно еще общепризнанная теория «двух ударов» (стеатоз и окислительный стресс), в настоящее время заменена на патогенетическую модель «нескольких ударов» [255, 267].

Диагностика НАЖБП у детей представляет определенные трудности в связи с отсутствием четкой клинической симптоматики, необходимости исключения широкого ряда заболеваний печени, проблемами использования инвазивных и лучевых методов диагностики и отсутствием широко распространенных надежных неинвазивных тестов.

Большинство авторов отмечают неспецифичность клинической картины НАЖБП у детей. Почти половина детей (от 42 до 59%) жалуются на боли в животе [209, 260], с такой же частотой (до 44%) обнаруживают гепатомегалию [147, 255,

267], при этом спленомегалия не характерна. У трети больных (37%) обнаруживается *Acanthosis nigricans* (гиперпигментация кожи шеи и аксиллярной области, связанная с наличием гиперинсулинемии) [209]. Однако самым частым признаком является ожирение, его частота составляет 81% [278]. Наиболее часто НАЖБП диагностируется у бессимптомных больных, когда при случайных исследованиях выявляются увеличение уровней АЛТ или гаммаглутамилтранспептидазы [267].

У больных с подозрением на НАЖБП российские рекомендации по диагностике и лечению НАЖБП [55] предписывают исключить конкурирующие этиологические факторы и сопутствующие хронические заболевания печени: алкогольную болезнь печени, хронический вирусный гепатит (исследование на маркеры вирусных гепатитов В и С), болезнь Вильсона-Коновалова (исследование прямой фракции меди и церулоплазмينا в сыворотке крови, меди в суточной моче), гемохроматоз (исследование показателей обмена железа: ферритин, трансферрин, степень насыщения трансферрина), аутоиммунные заболевания печени (исследование аутоантител: антинуклеарные, анти-гладкомышечные, анти-нейтрофильные, анти-митохондриальные, печеночно-почечные), врожденную недостаточность α 1-антитрипсина (определение фермента в сыворотке крови); а также исключить вторичные факторы развития НАЖБП: прием лекарственных препаратов (амиодарон, аспирин, глюкокортикоиды, кокаин, дилтиазем, нифедипин, тамоксифен, метотрексат и др.), парентеральное питание, голодание, быстрое снижение массы тела, синдром избыточного бактериального роста, воспалительные заболевания кишечника, хирургические вмешательства (гастропластика, еюноилеальное шунтирование, обширная резекция тонкой кишки). У детей предлагается исключать еще врожденные нарушения метаболизма жирных кислот, нарушение метаболизма карнитина, болезни пероксисом, болезни накопления и муковисцидоз [113].

Из лабораторных тестов для детей с НАЖБП наиболее типично повышение уровня АЛТ в 1,5-2 раза [104, 299], хотя возможны вариации от нормальных значений до шестикратного превышения нормы, при этом корреляция между

уровнем АЛТ и тяжестью НАЖБП отсутствует. Кроме АЛТ, у детей с НАЖБП рекомендуют исследовать уровень глюкозы натощак, инсулина и липидограмму, как компонентов МС [267] и предикторов НАЖБП. Такие компоненты МС, как инсулинорезистентность, окружность талии, уровень глюкозы натощак и липидограмма наряду с возрастом и ИМТ гепатологический комитет ESPGHAN также рекомендует использовать для выявления детей с НАЖБП [153]. Наличие признаков метаболического синдрома, повышение уровня АЛТ и визуализация стеатоза печени методом УЗИ в рутинной практике достаточны для установления диагноза НАЖБП у детей [230, 265]. Метод УЗИ не только экономичен и доступен, но и достаточно хорошо выявляет диффузные и локальные отложения жира в печени [329].

К ультразвуковым признакам стеатоза печени относят гиперэхогенность («яркая белая печень») ткани печени (очаговую или диффузную), нечеткость и обеднение сосудистого рисунка, дистальное затухание эхосигнала, увеличение эхогенности печени в сравнении с почками [154, 221, 313]. Чувствительность УЗИ печени в обнаружении стеатоза 67-84%, специфичность - 77-100% для выраженного стеатоза (более 30% жира в печени), однако чувствительность уменьшается, когда печень содержит менее 30% жира или пациенты имеют ИМТ ≥ 40 [324]. Кроме того, ультрасонография не позволяет дифференцировать стеатогепатит и фиброз. Эластография повышает возможности УЗИ в диагностике фиброза [98, 254], однако с ее помощью нельзя идентифицировать начальные признаки фиброза [327].

Установлено, что диффузный стеатоз лучше выявляется на УЗИ, а локальный - на КТ и МРТ [241, 269, 286]. Компьютерная томография является более чувствительным методом для обнаружения жиров в печени [137, 138, 139, 234, 330], но детям она не рекомендуется из-за радиационного облучения [113]. Магнитно-резонансная томография также позволяет количественно оценить наличие жира в печени, однако высокая стоимость и необходимость седации ограничивает клиническое применение этого метода при НАЖБП у детей [113]. Наконец, ни одно из этих изображений не обладает достаточной

чувствительностью и специфичностью для различия между простым стеатозом и стеатогепатитом и фиброзом [170].

Поэтому, биопсия печени по-прежнему является золотым стандартом диагностики НАЖБП; только морфологическое исследование способно определить степень тяжести повреждения печени и активность воспалительного процесса, оценить степень фиброза, помогает исключить другие причины хронических заболеваний печени.

У детей описаны те же морфологические формы НАЖБП, что и у взрослых: стеатоз, стеатогепатит, фиброз с возможным развитием цирроза. Стеатоз печени определяется при наличии накопления жира в печени без признаков гепатоцеллюлярного повреждения в виде баллонной дистрофии гепатоцитов. НАСГ характеризуется наличием воспалительной инфильтрации на фоне стеатоза с фиброзом или без фиброза. На стадии цирроза печени выявляются морфологические признаки цирроза в сочетании с жировой инфильтрацией печени [55].

Морфологические признаки НАЖБП - это крупнокапельный стеатоз, преимущественно в 3-й зоне ацинуса, характеризующийся наличием крупных липидных капель в цитоплазме со смещением ядра к периферии дольки; баллонная дистрофия гепатоцитов; преобладание лобулярного воспаления, представленного полиморфно-ядерными лейкоцитами и мононуклеарами и перисинусоидальный фиброз в 3-й зоне ацинуса — месте наихудшего кровоснабжения [55].

Однако особенностью гистологической картины НАЖБП у детей является редкость баллонизации гепатоцитов и телец Мэллори, локализация воспалительной инфильтрации и фиброза в портальных отделах [133, 222]. Гистологические отличия НАЖБП у детей и подростков в сравнении со взрослыми [94] представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Гистологические отличия НАЖБП у детей и подростков в сравнении со взрослыми

Гистологические признаки	Дети и подростки	Взрослые
набухание (баллонизация) гепатоцитов	нет	характерно
гиалиновые тельца Мэллори	нет	характерно
нейтрофильная инфильтрация	портальная (от умеренной до выраженной)	дольковая (незначительная)
periцеллюлярный фиброз	отсутствует или только портальный	перисинусоидальный или перицентральный

В 2005 году Швиммер и др. описали два различных гистологических типа стеатогепатита у детей [201]. Первый типичен для взрослых и характеризуется наличием стеатоза, баллонной дистрофии (дегенерации) гепатоцитов и/или перисинусоидального фиброза, при отсутствии изменений в портальных трактах. Второй тип (детский) характеризуется развитием стеатоза, воспалительной инфильтрации и/или фиброза портальных трактов, при отсутствии баллонизации гепатоцитов и перисинусоидального фиброза.

В последующих исследованиях больше чем у половины детей с НАЖБП обнаруживали признаки, характерные как для первого, так и для второго типа [256]. Механизмы, которые объясняют различные гистологической структуры между взрослыми и детьми остаются неясными. Выдвинута гипотеза, что различия связаны с печёночным ответом Hh лигандов, значительно различающимся среди детей в зависимости от возраста, пола и/или степени полового созревания. Известно, что именно сигнальные пути Hh активизируют перипортальные и портальные воспаление и фиброз [194].

Для гистологической оценки НАЖБП были разработаны несколько скоринговых систем, две из которых наиболее широко используются. Это классификация Брунта [121, 252] и специальная шкала для определения активности

НАЖБП (NAFLD activity score — NAS) [158], применимая для оценки как взрослых, так и детских биоптатов. Обе системы обеспечивают балльную оценку морфологических признаков; сумма баллов позволяет оценить активность и установить диагноз. Для оценки степени фиброза используются шкалы Knodell, Метавир (Metavir), Исхак (Ishak) и NAS [54, 55].

После обнаружения педиатрических гистологических особенностей НАЖБП была разработана специальная педиатрическая шкала (PNHS), также представляющая собой систему баллов, оценивающих каждый гистологический признак [150].

При исследовании детей с НАЖБП простой стеатоз обнаруживается в 16%, 1-й тип стеатогепатита в 17%, 2-й тип стеатогепатита – в 51%, прогрессирующий фиброз - 8% [115, 176, 201, 331].

Тем не менее, биопсия печени - это инвазивный метод, который может быть связан с осложнениями, такими, например, как кровотечение. Это побудило исследователей к разработке неинвазивных способов диагностики НАЖБП и контроля ее течения, особенно у детей. Для предсказания фиброза у детей с НАЖБП на основе трех клинических параметров: возраст, окружность талии и уровень триглицеридов был предложен педиатрический индекс фиброза PNFI [320]. Индекс обладает хорошей чувствительностью, однако специфичность его невысока. Предпринимаются попытки улучшить диагностическую значимость PNFI, добавив к нему определение группы сывороточных маркеров - компонентов внеклеточного матрикса, а именно тканевой ингибитор металлопротеиназ-1, гиалуроновую кислоту и аминокислоты пропептид коллагена III типа [99]. Для оценки тяжести НАЖБП у детей были предложены также маркеры апоптоза клеток печени - цитокератины-18 (СК-18) [301]. Изучаются также другие биомаркеры: оксидативного стресса, воспаления, фиброза, однако их диагностическая значимость требует уточнения [178].

Альтернативой пункционной биопсии печени может рассматриваться комплекс биохимических тестов ФиброТест, АктиТест, СтеатоТест, ЭшТест [115, 155]. ФиброТест позволяет установить стадию фиброза печени (F0, F1, F2, F3, F4).

Он основан на выявлении в крови 6 специфических протеинов. Согласно этому тесту показатели фиброза измеряются от 0,00 до 1,00. Если значения показаний средние от 0,10 до 0,60, то необходимость биопсии остается для уточнения стадии фиброза. Если значения более высокие или более низкие, то биопсия не нужна и диагноз можно устанавливать по ФиброТесту. АктиТест позволяет установить степень некрвоспалительного процесса в печени по международной общепринятой системе METAVIR (A0, A1, A2, A3). Это обеспечивает легкую и универсальную интерпретацию врачом результатов исследования. СтеатоТест назначается для уточнения степени выраженности стеатоза печени. ЭшТест обеспечивает врача важной информацией о характере течения и степени выраженности алкогольного стеатогепатита у лиц, злоупотребляющих алкоголем. Комбинации биохимических показателей в предлагаемых тестах и их референсные значения представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Комбинации биохимических показателей в тестах, альтернативных биопсии печени их референсные значения

Биохимические показатели	ФиброТест	АктиТест	ФиброМАКС	Референсные значения
Альфа-2-макроглобулин	•	•	•	1,11-2,66 г/л
Гаптоглобин	•	•	•	0,41-2,09 г/л
Аполипопротеин А1	•	•	•	М. - 0,9-1,7 г/л Ж. - 1,07-2,14 г/л
ГГТ (гамма глутамилтранс-пептидаза)	•	•	•	М. – 11-50 МЕ/л Ж. – 7-32 МЕ/л
Общий билирубин	•	•	•	3,4-20,5 ммоль/л
АЛТ		•	•	10-40 МЕ/л

Продолжение таблицы 2

АСТ			●	10-40 МЕ/л
Глюкоза крови (натощак)			●	3,9-6,1 ммоль/л
Триглицериды			●	М.- 0,45-1,82 ммоль/л Ж.- 0,40-1,54 ммоль/л
Общий холестерин			●	3,1-5,2 ммоль/л

Несмотря на высокую точность и неинвазивность, тест пока широко не применяется в педиатрической практике, как для диагностики, так и для динамического наблюдения.

Прогноз педиатрической НАЖБП до сих пор неизвестен, поскольку на сегодняшний день число долгосрочных наблюдений невелико [267]. Долгосрочное исследование длительностью 20 лет свидетельствует о худшей выживаемости больных с НАЖБП с детских лет в сравнении со здоровыми сверстниками. [342].

Особенностью педиатрической НАЖБП является обратимость морфологических изменений [54], что требует ранней диагностики заболевания для назначения адекватной терапии и прогрессирования патологических изменений, ведущих к фиброзу и циррозу печени и сокращению жизни больных во взрослом возрасте.

1.2.2 Желчекаменная болезнь при ожирении у детей

Среди заболеваний гепатобилиарной системы, ассоциированных с ожирением, наибольшего внимания заслуживает желчекаменная болезнь (ЖКБ,

холелитиаз) — многофакторное обменное заболевание гепатобилиарной системы, характеризующееся образованием конкрементов в печеночных желчных протоках, общем желчном протоке, желчном пузыре [27].

Большинство исследований у взрослых пациентов демонстрируют наличие взаимосвязи между ожирением и желчекаменной болезнью [173, 284, 328]. В 2009 году мета-анализ показал, что риск заболевания желчного пузыря у мужчин с ожирением составляет 1,63 [95% ДИ: 1.42-1.88] для избыточного веса и 2,51 [95% ДИ 2.16-2.91]: ожирения; у женщин, относительный риск равен 1,44 [95% ДИ: 1.05-1.98] для избыточного веса и 2,32 [95% ДИ 1.17-4.57] [319].

У взрослых больных преобладают холестериновые камни (70%), а остальные являются пигментными, содержащими менее 30% холестерина [140]. Холестериновые камни формируются при участии нескольких патогенетических механизмов, включая перенасыщенность печеночной желчи холестерином, нарушение ее коллоидной стабильности и нарушение моторики желчного пузыря (ЖП) [25, 140]. В то же время Запруднов А.М. и Харитонов Л.А. (2010) отмечают, что «прямое копирование механизмов формирования желчных камней и связанных с ними клинических проявлений совершенно неприемлемо для педиатрической практики» [26]. Младенцы, дети и подростки с ЖКБ имеют существенные различия в патогенезе и предрасполагающих факторах болезни [120]. До пубертатного возраста у детей преобладают билирубиновые камни, что обусловлено гемолизом, парентеральным питанием, циррозом печени, и кардиологическими операциями, а у подростков уже преобладают холестериновые камни [311].

Известно, что камни и сладж в желчном пузыре отмечаются у 0,5% новорожденных [283] и 0,13%-1,9% детей европейской популяции [135, 186, 187], причем 20% случаев связаны с наличием гемолиза, а в остальные 80% обусловлены другими причинами [203]. Исследование Koebnick et al. (2012) в США выявило 766 случаев ЖКБ среди 510816 подростков, которые участвовали в исследовании (распространенность 0,1%). Авторы отметили, что распространенность ЖКБ увеличивается с увеличением веса, но связь эта была выражена сильнее у девочек,

чем у мальчиков [268]. По данным Лупаш Н.Г. (2005) в России среди детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта холелитиаз выявляется у 0,1-1% детей. Соотношение мальчиков и девочек в структуре заболеваемости имеет возрастные особенности: до 7 лет преобладают мальчики, в 7-9 лет соотношение уравнивается, к 10-12 годам ЖКБ в 2 раза чаще определяется у девочек. В подростковом возрасте преобладание девочек становится явным и начинает приближаться к показателям у взрослых — 3:1 [45]. Гендерные различия [45, 159, 284] связывают со способностью эстрогенов усиливать секрецию холестерина, уменьшать секрецию солей желчных кислот, замедлять моторику желчного пузыря и повышать литогенность желчи [262, 298].

Именно в подростковом возрасте, исключая такие причины литогенеза, как гемолитическую болезнь и длительное парентеральное питание в анамнезе, ожирение становится ведущей причиной камней в желчном пузыре [31, 102, 187, 200, 272, 291]. Обследование 493 детей 8-18 лет с ожирением в Германии выявило, что распространенность бессимптомной ЖКБ при ожирении составляет 2% [280]. В недавнем исследовании бразильских педиатров желчекаменная болезнь была диагностирована у 6,1% (4 из 66) подростков с ожирением, большинство из которых были девушки (3 из 4) [257]. По данным Губониной И.В. (2001), начальная фаза холелитиаза выявляется у 11,8% детей с ожирением и лишь у 5,6% детей с нормальным ИМТ и различными деформациями желчного пузыря [16]. Рассчитано, что подростки с избыточным весом по сравнению с подростками с нормальным ИМТ, имеют в два раза больше шансов ЖКБ. Для пациентов с ожирением эта вероятность увеличивается в четыре раза, а для больных с морбидным ожирением вероятность ЖКБ в шесть раз выше [268].

Предполагается, что при ожирении у детей, в отличие от всей детской популяции, основная патогенетическая роль в литогенезе (как и у взрослых) принадлежит инсулинорезистентности [174, 199, 233], гиперлептинемии [199], повышению печеночной секреции холестерина [8, 25, 36, 161] и нарушению опорожнения желчного пузыря [101, 157, 165, 183, 309]. Углубленные

исследования, в том числе на лабораторных животных, показали тесную взаимосвязь всех патогенетических путей литогенеза [149, 151, 328].

Показано, что инсулин способствует увеличению синтеза холестерина и липопротеидов очень низкой плотности, уменьшению абсорбции холестерина в кишечнике [219, 263], подавлению синтеза желчных кислот за счет снижения экспрессии холестерол 7 альфа-гидроксилазы и стерол 27-гидроксилазы гепатоцитов [220], нарушает базальную и стимулированную холецистокинином моторику желчного пузыря [218], т.е. вызывает изменения, способствующие литогенезу у больных с ожирением [112]. Ряд экспериментальных работ раскрывают молекулярные механизмы секреции литогенной желчи в условиях инсулинорезистентности. В серии экспериментов на мышах с нарушенным инсулиновым рецептором (LIRKO), Biddinger et al. (2008) показали, что инсулинорезистентность у этих моделей сопровождалась повышением секреции холестерина и насыщенности желчи, увеличением объема желчного пузыря и снижением синтеза желчных кислот, а литогенная диета приводила к развитию ЖКБ, дислипидемии и атеросклероза [196, 197]. Возможным механизмом, индуцирующим литогенез при инсулинорезистентности, является увеличение экспрессии в печени ABCG5 и ABCG8 транспортеров, которые функционируют как облигатные гетеродимеры, способствующие секреции холестерина и определяющие отток холестерина из гепатоцитов в желчь [156, 230]. Кроме того, гиперинсулинемия влияет на метаболизм липидов в печени, увеличивая синтез холестерина путем активации гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), повышает захват печенью липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [217].

Многочисленные исследования посвящены роли лептина в развитии ЖКБ. Установлено, что уровень лептина коррелирует с частотой ЖКБ, особенно у женщин [188, 296]. У больных с ожирением выявлена положительная корреляция между уровнем лептина в плазме крови и концентрацией холестерина в желчи [300], а также с ИМТ и НОМА-IR [270]. У генетически тучных лептин-дефицитных мышей выявлялась гипергликемия, а также увеличение размеров желчного пузыря

и нарушение его эвакуации, снижение моторики в ответ на ацетилхолин, нейропептид Y, и холецистокинин [103, 146], улучшающиеся в ответ на введения лептина [226]. Кроме того, в дополнение к гипергликемии, продемонстрировано, что у генетически тучных лептин-дефицитных и лептин-резистентных мышей снижение моторики желчного пузыря коррелирует с увеличением уровня триглицеридов [151], а желчь имеет более выраженную кристаллизацию холестерина и быстрый рост кристаллической массы [300]. В некоторых исследованиях на мышинных лептиновых моделях ожирения показано, что на фоне стандартной гипохолестериновой диеты желчь у мышей не изменена [129], а на фоне диеты с высоким содержанием холестерина, похожего на диету, потребляемую многими людьми с ожирением, становится насыщенной холестерином [151, 227]. В то же время роль лептина в литогенезе у больных с ожирением до конца не ясна. Большинство исследователей связывают эффекты лептина с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью [114, 124, 160, 204, 227, 289]. По результатам недавнего исследования больных с ожирением, Bushra F et al. (2015) заключили, что при ожирении гиперинсулинемия, гипергликемия, инсулинорезистентность, гиперлептинемия, дислипидемия, нарушение функции печени и высокий ИМТ ассоциированы с холелитиазом [124].

Важным звеном патогенеза ЖКБ при ожирении является нарушенная моторика желчного пузыря. У взрослых больных с ожирением выявляли больший объем желчного пузыря натощак [1, 97, 165, 174, 182, 183, 309] и нарушение его опорожнения [1, 185, 214, 309]. У детей с ожирением функция желчного пузыря имеет возрастные особенности [101]. Так, в работе Agostino Di Ciaula et al. (2012), на основании функционального УЗИ показано, что у новорожденных объем желчного пузыря натощак и его постпрандиальный объем не отличались между детьми с высокой массой тела и нормальными показателями физического развития. Подростки с ожирением имели больший объем желчного пузыря натощак и после приема пищи, чем их здоровые сверстники. У взрослых с ожирением наблюдалось более выраженное увеличение объемов желчного пузыря по сравнению с лицами, имевшими нормальный ИМТ. Авторы предполагают, что возрастное снижение

подвижности желчного пузыря, вероятно, вторично по отношению резистентности к инсулину и гиперлипидемии [101]. Нарушение моторной функции желчевыводящих путей при ожирении у детей и подростков наблюдали и другие исследователи [3, 8, 16, 17, 45, 186, 202]. При этом отмечалась не только большая частота билиарных дисфункций, но и большая частота сладжа в желчном пузыре и изменений структурно-оптических характеристик желчи, что свидетельствует о нарушении коллоидных свойств желчи и начальной, биохимической стадии холелитиаза [3, 16, 83].

В то же время, нельзя не отметить, что разные исследования продемонстрировали существенные различия в скорости и полноте опорожнения желчного пузыря и индексе насыщения холестерином (двух важнейших факторов риска ЖКБ) у пациентов с ожирением [95, 164, 182, 195, 302, 341]. Клинически также не всегда прослеживается отчетливая связь этих двух заболеваний [264, 281, 282]. Не установлено, почему у одних лиц с ожирением появляются конкременты в желчном пузыре, а у других нет.

Можно предположить, что это связано с генетической неоднородностью пациентов с ожирением. Ведь на сегодня сообщается о 127 генах, участвующих в генезе избыточной массы тела и ожирения [132, 200, 317, 339]. В этой связи представляет интерес работа Bouchard G et al. (2002), изучавших литогенез на трех полигенных и пяти моногенных мышинных моделях ожирения в условиях литогенной диеты, содержащей молочный жир, холестерин и желчные кислоты [130]. Авторы обнаружили существенные различия в показателях холестерина и частоте холелитиаза в изучаемых моделях и значимое влияние пола исследуемых моделей, а не ожирения как такового. Максимальный литогенный эффект наблюдался в моделях, не имеющих функциональной карбоксипептидазы E и, следовательно, не способных гидролизовать различные прогормоны в их биологическую форму, в том числе прохолецистокинин в холецистокинин [102, 308]. Известно, что циркулирующий ССК способствует сокращению желчного пузыря и расслаблению сфинктера Одди, а также стимулирует моторику кишечника [142]. Дефицит холецистокинина способствует застою желчи в

желчном пузыре [273] и усилению кишечной абсорбции холестерина, увеличивающейся при гипокинезии тонкой кишки [216]. Восприимчивость этих моделей к ЖКБ авторы объясняют неспособностью мутантных мышей поднять уровни циркулирующего ССК после приема пищи [102]. Возможно, с этим механизмом связана выявленная Скворцовой Т.Э. (2007) кишечная брадиаритмия, явившаяся у взрослых более значимым фактором риска ЖКБ, чем ожирение [78]. Удивительно, но уровень распространенности ЖКБ у этих моделей отрицательно коррелировал с общей печеночной концентрацией холестерина и положительно - с низким уровнем желчных фосфолипидов, особенно у моделей мужского пола. Авторы полагают, что мутации в канальцевом трансмембранном транслокаторе фосфатидилхолина лежат в основе молекулярного механизма образования внутрипеченочных холестериновых камней и «необычных» желчных камней у пациентов и лабораторных животных [146, 181]. Дальнейшее понимание влияния различных генетических разновидностей ожирения на уровень секреции желчных фосфолипидов в организме человека может обеспечить понимание, почему ожирение само по себе не всегда ведет к повышенному риску образования желчных камней.

Если ЖКБ при ожирении у взрослых в 50%-70% случаев протекает бессимптомно и с медленным прогрессированием симптомов [23, 49, 297], то сведения о клинике ЖКБ на фоне ожирения у детей противоречивы. Одни авторы сообщают об отсутствии активных жалоб, характерных для поражения печени и желчного пузыря [257, 268], другие отмечают частые жалобы на боли в животе (от неспецифических болей в животе до желчной колики), диспепсические жалобы и нарушения стула и даже желтуху [22, 120, 291, 304]. Коликообразные боли в правом подреберье и эпигастрии, беспокоящие больных в течение длительного времени, некоторые авторы относят к проявлениям холестероза желчного пузыря [77, 89], другие относят к проявлениям холестероза диспепсические расстройства, такие как метеоризм и нарушение регулярности стула [41, 89]. Разнообразие симптоматики было вызвано тем, что у детей и подростков с ожирением часто присутствовали сопутствующие поражения печени (НАЖБП), поджелудочной

железы, нарушения моторики пищевода, желчевыводящих путей и кишечника. Эта патология обуславливала гастроэнтерологическую симптоматику у детей с ожирением и без ЖКБ [41, 77, 89].

Нечеткость клинических признаков ЖКБ при ожирении у детей требует применения доступных и точных методов диагностики, особенно для диагностики на первой, биохимической стадии болезни. Еще в 1982 году Н.П. Шабалов отмечал, что недооценка патологии желчевыводящих путей у детей ведет к увеличению желчекаменной болезни у взрослых. К этому мнению следует добавить, что недооценка ожирения у детей ведет к увеличению желчекаменной болезни у взрослых, ибо доказано, что детское ожирение является фактором риска ЖКБ в зрелом возрасте [118]. Ожирение должно быть показанием для неинвазивного скринингового ультразвукового обследования гепато-билиарной системы. Это исследование является высокоинформативным для диагностики желчекаменной болезни [22, 72].

Желчные камни, независимо от химического состава, в 95-98% выглядят как эхопозитивные образования с отходящей от них акустической дорожкой. Полипы и кисты желчного пузыря при холестерозе сложно дифференцировать с камнями при перихолецистите, когда камень маскируется из-за плотного прилегания его к утолщенной стенке желчного пузыря и дает слабую акустическую тень [84]. УЗИ помогает сформировать группы риска по ЖКБ: пациентов с врожденными деформациями желчного пузыря, гипомоторной дискинезией желчевыводящих путей, эхопозитивным билиарным осадком [81, 85]. Гиперэхогенные включения в полости желчного пузыря, которые перемещаются при изменении положения тела и не дают акустической дорожки, многими исследователями расцениваются как предстадия камнеобразования и называются sludge (сладж, осадок, грязь, тина). Он состоит из смеси из кристаллов холестерина размером не менее 50 нм или таких же по размеру билирубината или карбоната кальция [4, 49].

При ожирении у детей сладж выявляется на УЗИ достоверно чаще, чем у пациентов с нормальным ИМТ [3, 16, 17]. Сладж может исчезать на фоне лечения или спонтанно, либо привести к формированию желчных камней [4]. Особенно

неблагоприятен прогноз при резкой потере массы тела на фоне редуцированных диет или после бариатрической операции: у 25-28% пациентов формируется билиарный сладж, и в дальнейшем у большинства из них развивается холелитиаз [171, 183, 259].

Запруднов А.М., Харитонов Л.А. (2008) отмечают высокий процент (21%) формирования холелитиаза у детей со сладжем в течение 5 лет, особенно на фоне аномалий развития желчевыводящих путей [27]. Динамическая эхохолецистография позволяет объективно оценить моторно-эвакуаторную функцию билиарного тракта. Для этого проводят ультразвуковое исследование желчного пузыря натощак и после желчегонного завтрака до достижения минимального объема и перехода к фазе наполнения. Моторно-эвакуаторная функция ЖП считается нормальной, если его объем к 30–40 мин уменьшается на 1/3–1/2 от первоначального, а коэффициент опорожнения составляет 50–70% [71].

Таким образом, сегодня ультразвуковое исследование, как безопасное, быстрое и точное, входит в алгоритм диагностики заболеваний гепатобилиарной системы у детей [61], однако оно не решает вопрос диагностики ЖКБ в биохимическую фазу.

На протяжении последних лет в педиатрии изучаются возможности кристаллографического метода исследования желчи [3, 16, 83]. В норме желчь представляет собой мицеллярный, оптически однородный раствор. В литогенной желчи происходит быстрая преципитация холестерина с образованием жидкокристаллических, а потом твердокристаллических структур [48]. Наличие или отсутствие этих структур, выявляемых микроскопически, достаточно точно отражают химический состав камней у больных ЖКБ [44]. Формированию кристаллической структуры не мешает наличие примесей [29], что позволяет использовать для исследования желчь, полученную при ФГДС и содержащую небольшое количество дуоденального содержимого [3, 83]. Технологическая простота, отсутствие дорогостоящего оборудования и реактивов позволяют широко использовать этот метод в медицинской практике.

Таким образом, ожирение у детей связано с развитием гипомоторных билиарных дисфункций, НАЖБП, ЖКБ и холестерина желчного пузыря. Требуется ранняя, желательна неинвазивная диагностика этих состояний для своевременного начала лечения и предотвращения тяжелых метаболических расстройств, прогрессирования самого ожирения и ухудшения качества жизни детей и подростков с ожирением.

ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследованных больных и дизайн исследования

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. Средний возраст обследованных составил $14,86 \pm 2,19$ лет; соотношение девочек и мальчиков было 1:2. Диагноз устанавливался в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков (2014г) [325]. По рекомендациям ВОЗ степени ожирения определялись сигмальными отклонениями, при которых I степень ожирения в диапазоне стандартных отклонений ИМТ от 2.0 до 2.5 сигм, SDS ИМТ 2.6 – 3.0 - II степень, SDS ИМТ 3.1 – 3.9 - III степень, морбидное ожирение диагностируется при $SDS \text{ ИМТ} \geq 4.0$ [99].

Пациенты отбирались для исследования по типу «случай-контроль» при установлении диагноза ожирение. Впоследствии из исследования исключались:

- больные с вторичными формами ожирения (гипоталамическое, ятрогенное, синдромальное, ожирение при нейроэндокринных заболеваниях);
- пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани и другими болезнями, требующими назначения гормональной терапии;
- больные с клинически значимой сопутствующей общесоматической патологией;
- дети с острыми воспалительными заболеваниями на момент обследования;
- дети, у которых выявлялись маркеры гепатитов В и С.

В группу сравнения вошли 50 детей и подростков, имевших средние показатели роста и массы тела для своего возраста и пола. Дети этой группы проходили плановое обследование на узкоспециализированных отделениях

(травматологическое, офтальмологическое), не получали гормональной терапии и не имели признаков острого воспаления на момент обследования. Критериями исключения из исследования для этой группы также являлись наличие клинически значимой сопутствующей общесоматической патологии и обнаружение в сыворотке крови маркеров гепатитов В и С.

Основная группа и группа сравнения не различались по возрасту и полу, причем в обеих группах преобладали дети в возрасте 14-17 лет.

Пациенты обследовались по единому протоколу, дизайн которого отображен на рисунке 2.

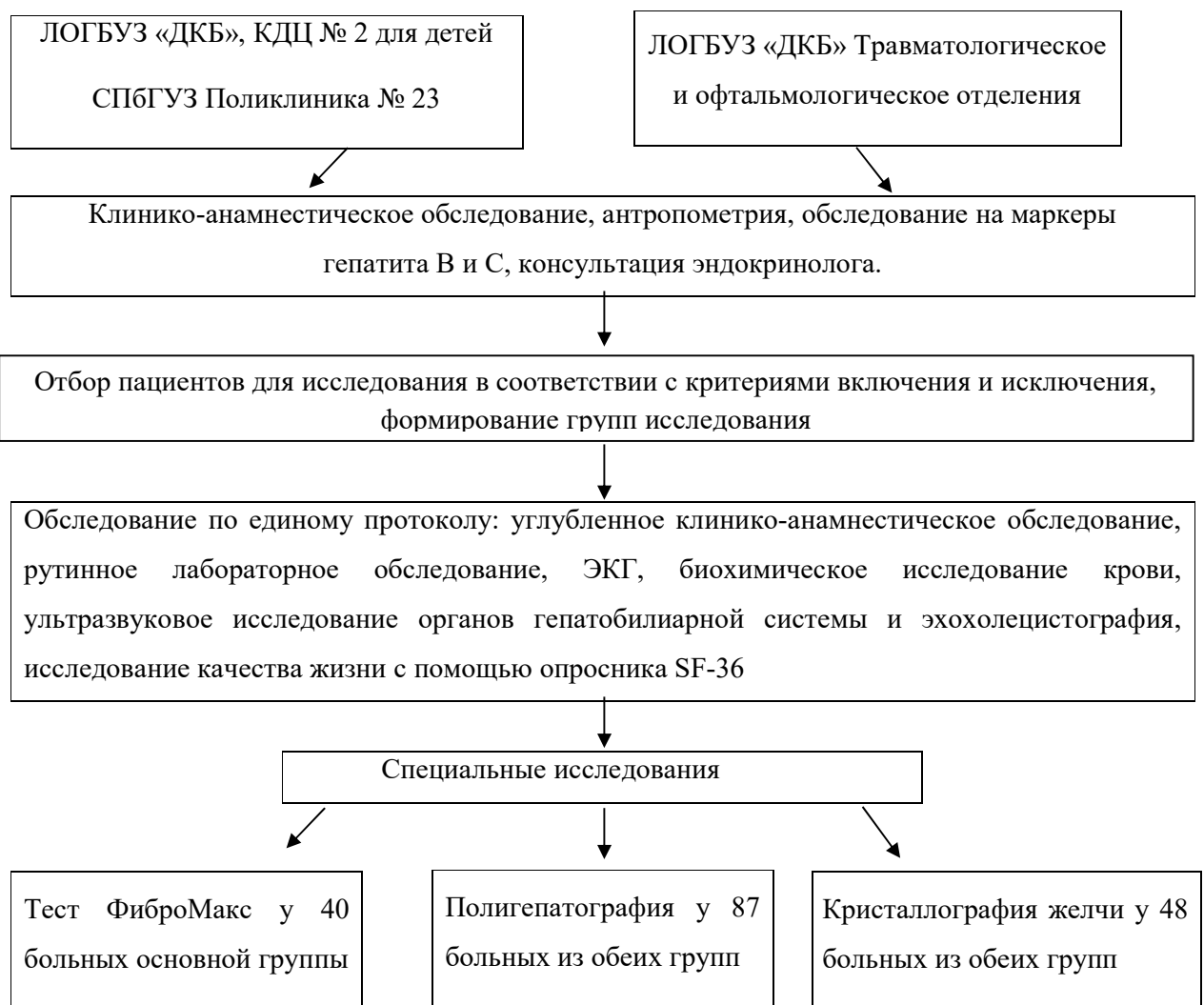


Рисунок 2 – Единый дизайн клинического обследования пациентов

2.2 Методы клинического, лабораторного и инструментального обследования детей

2.2.1 Обязательный комплекс диагностических методов

Согласно протоколу исследования, всем детям проводили следующий комплекс диагностических методов:

- ✓ анализ клинико-anamnestических данных
- ✓ измерение антропометрических показателей (рост, масса тела, окружность груди, окружность живота)
- ✓ оценка полового развития
- ✓ рутинные лабораторные и инструментальные методы (клинический анализ крови, общий анализ мочи, копрограмму, паразитологическое обследование кала, ЭКГ).
- ✓ проведение биохимического анализа крови: исследование липидограммы, уровня глюкозы, инсулина, определение НОМА-индекса, АЛТ, АСТ, общего белка, амилазы – по стандартным методикам.
- ✓ крови на маркеры гепатитов В, С (HBsAg, анти-HBc IgG, анти-HCV IgG суммарный, анализ анти-HCV IgG к core-антигену).
- ✓ ультразвуковое исследование органов гепатобилиарной системы и эхохолестистография - на аппарате фирмы Siemens, Sonolina SL-1.
- ✓ Исследование качества жизни с помощью опросника SF-36
- ✓ Консультация эндокринолога, гастроэнтеролога, по показаниям - кардиолога, пульмонолога и др. специалистов.

2.2.2 Специальный комплекс диагностических методов

- ✓ «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 лаборатории Энвенция (Париж, Франция) у 40 пациентов основной группы в 2011г.
- ✓ Полигепатография проводилось 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 группы и 23 пациентов группы сравнения.
- ✓ Эзофагогастродуоденоскопия аппаратами фирмы Pentax ERKi 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 у 28 больных основной группы и 20 пациентов группы сравнения.

Все исследования проводились на основании информированного согласия родителей и пациентов, после ознакомления с методикой проведения исследований, без предварительного проведения лекарственной терапии.

Пациенты включались в обследование только после получения положительного заключения локального этического комитета о соответствии условий обследования Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2000 г.) и «Правилам клинической практики в Российской Федерации (2003 г.) [3].

2.3 Описание используемых методик обследования детей

2.3.1 Оценка анамнестических данных и объективное обследование

Жалобы и анамнез изучались в процессе целенаправленного расспроса пациента и его родителей. Для оценки анамнестических данных была разработана информационно-исследовательская форма-анкета, включающая паспортные данные, генеалогический анамнез, вопросы о массе тела при рождении, возрасте дебюта ожирения, динамику психомоторного развития, наследственный анамнез по ожирению (включая рост и вес родителей), сахарному диабету 2 типа и сердечно-сосудистым заболеваниям, динамику роста, наличие неврологических жалоб (головные боли, нарушение зрения), стиле жизни и характере питания, динамике физического развития и жалобы пациента, сведения об обследованиях у специалистов, в том числе у эндокринолога. При объективном обследовании проводили стандартный клинический осмотр; особое внимание уделяли наличию изменений кожи (наличие и характер стрий, фолликулярного кератоза, acanthosis nigricans, андрогензависимой дермопатии (у девочек – гирсутим, акне, жирная себорея), характеру распределения подкожно-жировой клетчатки, состоянию сердечно-сосудистой системы (выявление артериальной гипертензии.). Измерение артериального давления (АД) проводили методом Короткова, результаты оценивали, согласуясь с рекомендациями ВОЗ и Национальными рекомендациями Российского кардиологического общества по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков (второй пересмотр), 2009г [19, 75].

У всех пациентов определяли пузырьные симптомы (Ортнера, Кера, Георгиевского-Мюсси), проводилась пальпация печени и селезенки.

2.3.2 Оценка физического состояния и полового развития обследованных детей и подростков

Антропометрические показатели (рост, масса тела, окружность груди,) оценивались с помощью таблиц центильного типа (В.В.Юрьев и др., 2002 г) и рекомендациям ВОЗ. [64, 91]. Проводилось вычисление индекса массы тела (ИМТ) - индекса Кетле II (масса тела, кг / рост, м²) и оценка показателей SDS ИМТ по центильным таблицам по полу и возрасту [344]. Ожирение диагностировали при +2,0 SDS ИМТ [325]. Отдельно отмечали индекс массы тела (ИМТ) > 85-го перцентиля, поскольку согласно рекомендациям Национальной образовательной программы по холестерину у взрослых в третьем пересмотре (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP/ATP III) в модификации для детского возраста, этот показатель является одним из критериев метаболического синдрома у детей [26]. Окружность живота оценивалась с помощью региональных (для Санкт-Петербурга и Ленинградской области) центильных таблиц по полу и возрасту (Алёшина Е.И., Новикова В.П. и др., 2014) [64]. Отдельно отмечали наличие значение окружности живота \geq 90-го перцентиля, поскольку экспертами Международной федерации диабета IDF этот признак рекомендуется использовать в диагностике МС у детей с 10-летнего возраста [208]. Оценка развития вторичных половых признаков и наружных гениталий проводилась по стандартам Э.Таннер [6].

2.3.3 Лабораторные и инструментальные методы

Рутинные лабораторные и инструментальные методы исследования включали: клинический анализ крови, общий анализ мочи, копрограмму, паразитологическое обследование кала, ЭКГ.

Всем детям также проводилось определение основных биохимических показателей, позволяющих судить о функциональном состоянии печени при помощи унифицированных стандартных методик автоаналитическим методом по "Technicon". Ферментативную функцию печени оценивали по уровню активности ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ в сыворотке крови. О пигментном обмене судили по уровню общего билирубина и его фракций в сыворотке крови. Для оценки липидного обмена изучали липидограмму (содержания общего холестерина (ОХ), ТГ, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, уровня В-липопротеидов (ЛП), коэффициента атерогенности (КА). Для оценки использовали нормы, предложенные Европейскими рекомендациями по профилактике ССЗ в клинической практике III пересмотра от 2003г. [67]: ОХ <5,0 ммоль/л; ЛПНП <3,0 ммоль/л; ЛПВП >1,0 ммоль/л; ТГ <1,77 ммоль/л; В-ЛП 1,92-4,79 ммоль/л; КА <3,0. При значениях КА менее 3,0 – низкая вероятность развития атеросклероза, в пределах 3,0 - 4,0 - умеренный риск развития атеросклероза, больше 4,0 - высокий риск развития атеросклероза.

Для оценки углеводного обмена - определяли в сыворотке крови уровень глюкозы натощак и уровень инсулина натощак хемилюминесцентным иммунным методом (норма- 2,7-10,4 мкЕд/мл). Значения инсулина более 10,4 мкЕд/мл расценивали, как гиперинсулинемию. Для диагностики ИР рассчитывали индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment - НОМА) по формуле (1):

$$\text{НОМА- ИР} = \frac{\text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)}}{22,5} \quad (1)$$

Норма - не выше 2,77. Чем выше значение индекса НОМА, тем выше ИР [101].

Исследования крови на маркеры гепатитов В и С (HBsAg, анти-HBc IgG, анти-HCV IgG суммарный, анализ анти-HCV IgG к core-антигену) осуществлялись методом ИФА.

2.3.4 Ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря и поджелудочной железы

УЗИ органов брюшной полости всем больным проводилось на аппарате фирмы Siemens, Sonolina SL-1. Исследование начинали утром, строго натощак, по общепринятой методике [7].

При выполнении исследования оценивались эхоструктура, эхогенность и основные размеры печени, поджелудочной железы. Определялись форма, размеры, толщина стенки, однородность содержимого желчного пузыря, ширина общего желчного протока. Отдельно учитывались ультразвуковые признаки жирового гепатоза: гиперэхогенность - «яркость» ткани печени (очаговую или диффузную), в сравнении с почечной паренхимой, сниженную визуализацию печеночных сосудов и диафрагмы, увеличение размеров печени, бедность печеночной архитектоники, ослабление ультразвуковой волны, наличие локальных геометрических включений, свидетельствующих о локальном накоплении жира в печени [22]. Затем для определения функциональной активности желчного пузыря пациенту давали желчегонный завтрак (ксилит из расчета 0,5 г на 1 кг массы тела, но не более 20 г), с последующими ультразвуковыми исследованиями и оценкой процента сокращения желчного пузыря до и после введения ксилита [8]. После использования стандартного холекинетического завтрака контрольные УЗИ проводились через каждые 15 минут трижды (до 45 мин), подсчитывалось уменьшение объема желчного пузыря по сравнению с исходными данными и проводился расчет скорости опорожнения желчного пузыря.

Моторная функция желчного пузыря считалась не нарушенной, если на 40-50 минутах ультразвукового исследования после приема желчегонного завтрака максимальное сокращение объема желчного пузыря составляло 60-70%, а процесс сокращения характеризовался равномерным нарастанием уменьшения объема желчного пузыря [9]. Гипомоторная дисфункция желчного пузыря

диагностировалась при снижении скорости опорожнения желчного пузыря менее 0,7 % в минуту.

Эхографическое исследование органов брюшной полости выполнялось врачами – специалистами по ультразвуковой диагностике: к.м.н. Усыченко Е.А. (ЛОГБУЗ «ДКБ») и Вигурской М.Ю. (Консультативно-диагностический центр №2 для детей СПбГУЗ Поликлиника № 23г. Санкт-Петербурга).

2.3.5 Исследование качества жизни

Качество жизни исследовалось с помощью опросника SF-36 (от англ. Health Status Survey), отражающего общее удовлетворение теми сторонами жизни пациентов, на которые влияет их состояние здоровья [10]. Исследование проводилось у подростков старше 13 лет.

36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал:

1. Физическое функционирование (Physical Functioning - PF), отражающее степень, с которой физическое состояние затрудняет выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.).
2. Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning - RP) – влияние физического состояния на повседневную рольную деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей).
3. Интенсивность боли (Bodily pain - BP) - низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента в повседневной деятельности
4. Общее состояние здоровья (General Health - GH) - оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже бала по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.

5. Жизненная активность (Vitality - VT) подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности.
6. Социальное функционирование (Social Functioning - SF), определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.
7. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional - RE) предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.
8. Психическое здоровье (Mental Health - MH), характеризует настроение ощущения депрессии, тревоги, общий уровень положительных эмоций. Низкие значения свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии.
Их формируют в два кластера:
 - «психологический компонент здоровья» составляют шкалы психического здоровья, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, социальное функционирование и жизненная активность
 - «физический компонент здоровья»: физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья

Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье.

2.3.6 «Неморфологическая биопсия печени» - тест ФиброМакс

У 40 детей с ожирением проведена «неморфологическая биопсия печени» - тест ФиброМакс (комплекс биохимических тестов ФиброТест, АктиТест, СтеатоТест, ЭшТест), позволяющий установить стадию фиброза печени (F0, F1, F2, F3, F4). Данное исследование проводится в лаборатории Энвенция (Париж, Франция) [22].

АктиТест позволяет установить степень некро-воспалительного процесса в печени по международной общепринятой системе METAVIR (A0, A1, A2, A3). Это обеспечивает легкую и универсальную интерпретацию врачом результатов исследования.

СтеатоТест назначается для уточнения степени выраженности стеатоза печени.

ЭшТест обеспечивает врача важной информацией о характере течения и степени выраженности алкогольного стеатогепатита у лиц, злоупотребляющих алкоголем.

НешТест служит для определения неалкогольного стеатогепатита у пациентов с избыточной массой тела, резистентностью к инсулину, гиперлипидемией, а также больных сахарным диабетом.

Тест ФиброМакс объединяет все эти тесты воедино, что позволяет получить наиболее полную картину патоморфологического состояния печени.

Интерпретация результатов исследования теста ФиброМакс представлена в таблице 3. Комбинации биохимических показателей в тестах ФиброМакс и их референтные значения представлены в главе 1.2.1.

Таблица 3 - Интерпретация результатов исследования теста ФиброМакс

Стадия фиброза по шкале гистологических индексов METAVIR	Активность процесса по шкале гистологических индексов METAVIR	Тяжесть заболевания стеатозом	Тяжесть заболевания алкогольным стеатогепатитом (АСГ)	Тяжесть заболевания неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ)
FibroTest	ActiTest	SteatoTest	AshTest	NashTest
F0 отсутствие фиброза	A0 нет гистологической активности	S0 нет стеатоза	N1 минимальный АСГ	N0 нет НАСГ
F1 портальный фиброз без образования септ	A1 минимальная активность	S1 минимальный стеатоз, менее 5% гепатоцитов со стеатозом	N2 умеренный АСГ	N1 возможен НАСГ (пограничное состояние)
F2 портальный фиброз с единичными септами	A2 умеренная активность	S2 умеренный стеатоз, 6-32% гепатоцитов со стеатозом	N3 выраженный АСГ	N2 стеатогепатит
F3 множественные портоцентральные септы без цирроза	A3 высокая активность	S3-S4 выраженный стеатоз, 33-100% гепатоцитов со стеатозом		
F4 цирроз				

2.3.7 Полигепатография

Для изучения кровенаполнения печени использовали метод реографии (бескровный метод исследования общего и органного кровообращения, основанный на регистрации колебаний сопротивления живой ткани организма переменному току высокой частоты) [11, 12].

Регистрацию реограмм (объемной и дифференцированной) проводили синхронно с электрокардиограммой стандартного отведения. Исследование проводилось 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. Регистрация реогепатографии (полигепатографии (ППГ)) включала в себя несколько последовательных записей - фоновая запись (положение пациента лежа на спине) - 1, функциональная проба (с задержкой дыхания после обычного вдоха) - 2, проба с нитроглицерином - 3 [13].

Кривые, регистрируемые при ППГ отражают степень и пульсации кровенаполнения исследуемой части тела (в области левой и правой долей печени, селезенки, магистральных артерий и легочной артерии). В норме реогепатограмма (РГГ) состоит из небольшой пресистолической волны, систолической волны с крутым восходящим и пологим нисходящим коленом, в средней части которого располагается диастолическая волна. Вершина РГГ закруглена и соответствует зубцу Т на ЭКГ. Систолическая волна связана с поступлением в печень крови из печеночной артерии и воротной вены, но амплитуда и конфигурация вершины обусловлены пульсовыми изменениями, главным образом кровотока печеночной артерии. Диастолическая волна отражает портальный кровоток и отток крови по печеночным венам. Анализ ППГ включает в себя оценку величины базового сопротивления (характеризующую кровенаполнение тканей печени), высоты реоволны (позволяет судить об эластичности сосудистого русла), степень

отклонения револуны от кривой нормального вида (область локализации гемодинамических блоков), функциональных проб (выявление характера отклонений в работе печени). Пример нормальной ПГГ представлен на рисунке 3. Изучены следующие расчетные показатели для интегральной реографии тела и каждого записанного сегмента (правая доля печени, левая доля печени и селезенка): частота сердечных сокращений; реографический индекс (РИ) - отношение амплитуды систолической волны в миллиметрах к величине калибровочного импульса в миллиметрах, который характеризует величину пульсового кровенаполнения органа; базовое сопротивление сегмента (R_b) - позволяющее судить о среднем уровне кровенаполнения тканей, время распространения реографической волны (интервал А) - отражает состояние вне- и внутривнутрипеченочной гемодинамики на участке приводящих сосудов; коэффициент интегральной тоничности, характеризующий тонус резистивных сосудов [11, 13].

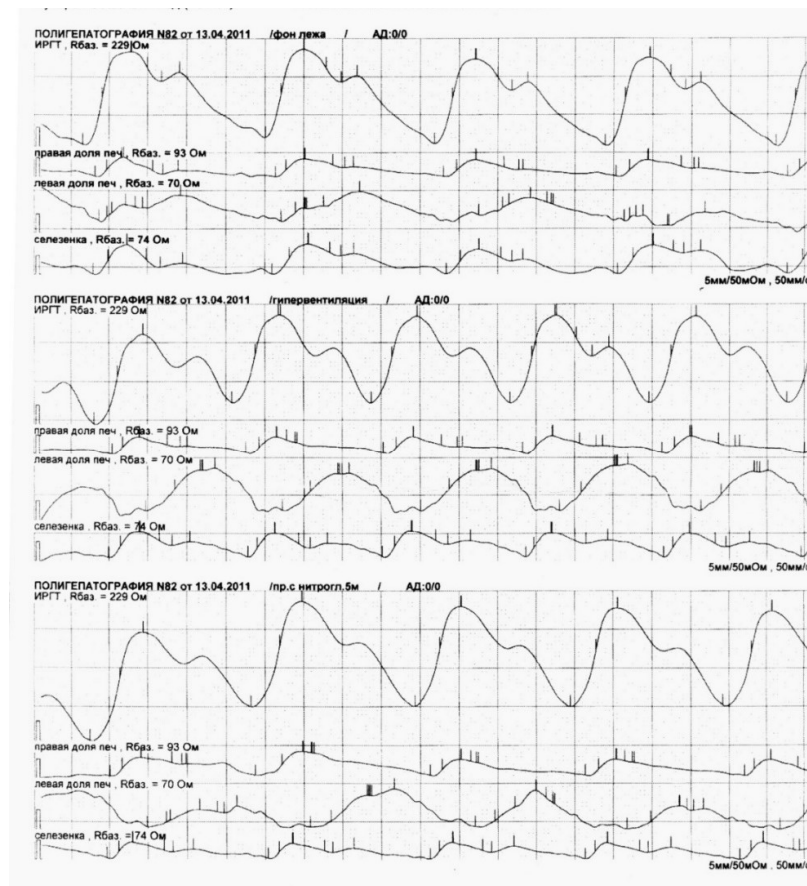


Рисунок 3 - Нормальная ПГГ подростка 16 лет

Исследование проводилось на базе ЛОГБУЗ «ДКБ» совместно с врачом функциональной диагностики Крайновой М.Л.

2.3.8 Эзофагогастродуоденоскопия

У 51 детей основной группы и 33 детей группы сравнения по показаниям проведена ЭФГДС. Исследование ЭФГДС выполнялось лично диссертантом (ЛОГБУЗ «ДКБ») и врачом-эндоскопистом Консультативно-диагностического центра №2 для детей СПбГУЗ Поликлиника №23г. Санкт-Петербурга Шац И.А. Использовали аппараты Pentax EPKi EG 2990i, Olympus V-70 и Olympus GIF 80. Исследование проводили утром натощак, без предварительной анестезии, по стандартным методикам. Оценка эндоскопической картины слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки проводилась по критериям Сиднейской классификации [14]. В ходе эндоскопического исследования проводился забор одного биоптата из антрального отдела желудка (на 2 см от привратника по большой кривизне) для проведения Хелпил – теста производства ООО «Синтана-СМ» (Дмитриенко М.А., Корниенко Е.А., Милейко В.А., 1997) для диагностики хеликобактериоза. Полученный в ходе эндоскопического исследования биоптат помещали на тест-билет и в течение 3 минут регистрировали индикационный эффект - появление синего пятна на желтом фоне. После трехминутной экспозиции оценку окраски не проводили [15].

У 28 детей основной группы и 20 детей группы сравнения при проведении ЭФГДС через биопсионный канал эндоскопа вводился стерильный катетер и проводился забор аспирата, содержащего желчь, из луковицы двенадцатиперстной кишки. Забор проводился под визуальным контролем, непосредственно после поступления желчи из Фаттерова соска в просвет двенадцатиперстной кишки по методике Новиковой В.П., Губониной И.В., Шац И.А., 2004г. [83]. 3 капли аспирата

по 0,2 мл помещалась на обезжиренное предметное стекло для дальнейшего кристаллографического исследования.

2.3.9 Кристаллография желчи

Кристаллографический метод исследования желчи позволяет выявлять нарушения её коллоидных свойств, что способствует камнеобразованию.

В основе метода лежит тот факт, что формирование жидких кристаллов соединений с холестерином имеет ряд последовательных фаз упорядоченности структур (раствор \leftrightarrow мицеллы \leftrightarrow гексагональная упаковка \leftrightarrow ламиллярная структура \leftrightarrow кристалл) и является обратимым процессом (рисунок 4).

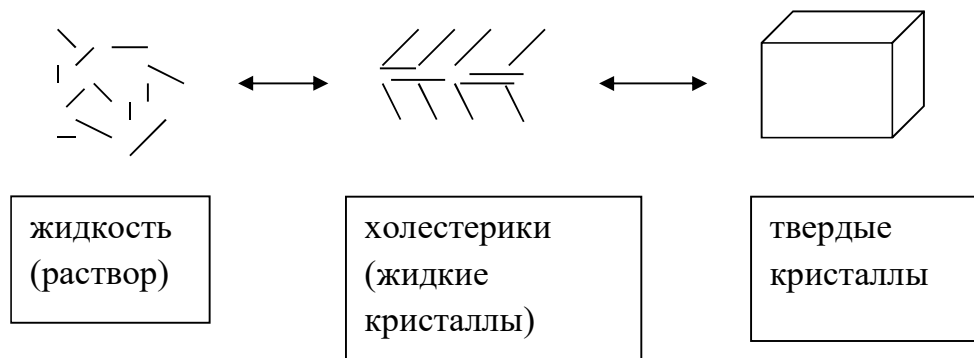


Рисунок 4 - Формирование мезофаз в водно-липидной системе

(Браун Г., Уолкен Дж., 1982) [16]

Стабильный мицеллярный раствор желчи при микроскопии имеет однородную мелкозернистую картину (рисунок 5a). При формировании жидких кристаллов в желчи обнаруживаются разветвленные дендровидные структуры, напоминающие листья папоротника, еловые ветки, кресты (рисунок 5b). Твердые кристаллические структуры имеют кубическую упорядоченность, визуализируются в виде квадратов, табличек (рисунок 5c, 5d). В процессе роста кристалла происходит последовательное присоединение молекул к поверхности, то есть камнеобразование.

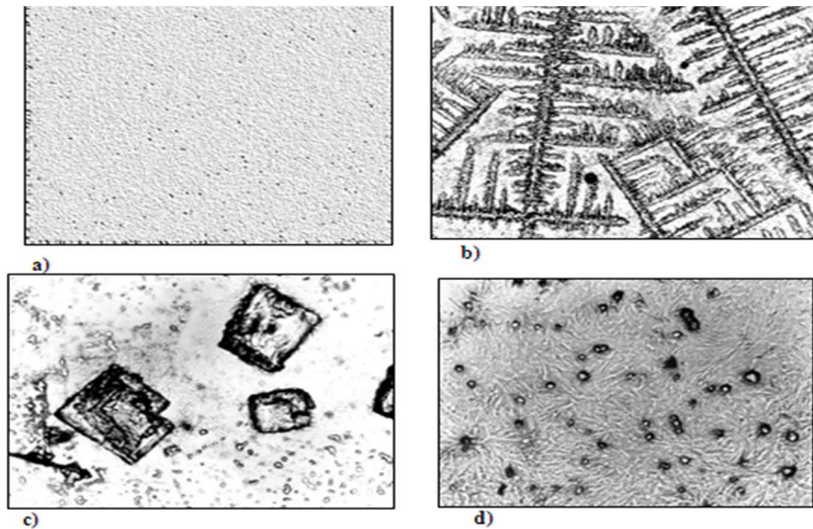


Рисунок 5 - Кристаллограммы желчи в норме и при патологии, х50 (Губонина И.В., 2001 год [17])

Исследование желчи, полученной при аспирации дуоденального содержимого при ЭФГДС, нами проводилось с помощью микрометода кристаллизации биологических субстратов (Прима А.В., 1992 г. [18]). На новое, стерильное предметное стекло сразу после извлечения наносились 3 капли по 0,2 мл желчи. Препараты выдерживались 24 часа при комнатной температуре и нормальной влажности, без доступа света в строго горизонтальном положении. Микроскопия проводилась в световом микроскопе при увеличении 7х8 спустя сутки. Характер кристаллографического рисунка учитывался при 70-75% однотипности структур как минимум в двух препаратах одной порции желчи. Исследование выполнялось лично диссертантом.

2.3.10 Статистическая обработка результатов

Статистический анализ результатов проводили с помощью программных средств и пакета Statistica 10.0 for Windows. Использовались: MS Office Excel 2013 для организации и формирования матрицы данных, подготовки графиков и

диаграмм. Для количественных данных выполнялась проверка нормальности данных с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Количественные переменные, распределение которых не отличается от нормального, описаны через среднее значение (M), стандартное квадратичное отклонение (s) и ошибку среднего (m). Количественные данные, распределение которых отличается от нормального, описаны при помощи медианы, 25 и 75 интерквартильного размаха.

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).

При анализе данных двух групп для проверки гипотезы однородности по медианам использовался критерий Манна-Уитни.

Для сравнения нескольких популяций использовался критерий ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ) и его непараметрический аналог Краски-Уоллиса с использованием метода множественных сравнений.

Для измерения степени связи между количественными переменными с распределением, отличным от нормального, вычислены ранговые коэффициенты R-корреляции Спирмена. Корреляции считали значимыми при $p < 0,05$.

Для выявления интегральных характеристик разделяющие референтную группу детей использовался дискриминантный анализ [15, 70, 88].

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

3.1 Клиническая характеристика детей с ожирением

3.1.1 Особенности жалоб у детей с ожирением

Основной жалобой детей с ожирением была повышенная масса тела. В то же время, подробный расспрос пациентов обеих групп позволил выявить большое количество жалоб общего характера. Структура этих жалоб представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Структура общих жалоб у обследованных детей

Жалобы	Основная группа, n=90		Группа сравнения, n=50		p
	n	%	n	%	
повышенная утомляемость	24	26,67	7	14,00	н.р.
головная боль, головокружение	35	38,89	14	28,00	н.р.
раздражительность, плаксивость	14	15,56	1	2,00	p<0,05
повышение аппетита	12	13,33	2	4,00	н.р.
снижение аппетита	13	14,44	5	10,00	н.р.
нарушение внимания, плохая успеваемость	12	13,33	6	12,00	н.р.
зябкость	7	7,78	2	4,00	н.р.
сонливость	17	18,89	6	12,00	н.р.
одышка при физической нагрузке	24	26,67	3	6,00	p<0,01
трудность засыпания	10	11,11	3	6,00	н.р.
Примечание — н.р. - не значимые различия. Данные представлены абсолютными значениями и в %; парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 .					

Как следует из таблицы, у детей с ожирением значимо чаще выявлялись психоэмоциональная лабильность и одышка при физической нагрузке. Одинаково часто в обеих группах встречались повышенная утомляемость, головные боли и головокружение, повышение и снижение аппетита, нарушение внимания, плохая успеваемость, сонливость, чувство зябкости, трудность засыпания.

При оценке признаков гиповитаминоза и дефицита минеральных веществ значимых различий между группами обнаружено не было: отмечали жажду и сухость во рту (13,33% и 12,00% соответственно, $p>0,05$), выпадение волос, дистрофию ногтей (6,67% и 6,00% соответственно, $p>0,05$), мышечную слабость (8,89% и 4,00% соответственно, $p>0,05$), чувство онемения губ, пальцев (6,67% и 6,00% соответственно, $p>0,05$).

Большинство детей с ожирением отрицали боли в животе (70,00% и 48,00% соответственно, $p<0,01$), тогда как дети с нормальной массой тела значимо чаще отмечали боли в эпигастрии (21,11% и 40,00% соответственно, $p<0,05$). Не получено значимых различий по частоте жалоб в области правого (8,89% и 14,00% соответственно, $p>0,05$) и левого (5,56% и 6,00% соответственно, $p>0,05$) подреберий, в околопупочной области (8,89% и 12,00% соответственно, $p>0,05$), в гипогастрии (6,67% и 0,00% соответственно, $p>0,05$), и болей без определённой локализации (1,11% и 4,00% соответственно, $p>0,05$).

Значимо чаще дети с ожирением (из группы детей, предъявлявших жалобы на боли в животе, для дальнейшего описания приняты за 100%) характеризовали абдоминальные боли как сильные (29,63% и 0,00% соответственно, $p<0,01$) или как умеренные (85,19% и 57,69% соответственно, $p<0,05$). Боли слабые отмечали 62,96% детей из основной группы и 42,31% детей из группы сравнения ($p>0,05$). Жалобы на острые боли в животе предъявляли 55,56% детей с ожирением и 26,92% детей с нормальным ИМТ ($p<0,05$).

Связь болей с приемом пищи отражена на рисунке 6. Как следует из рисунка, у детей с ожирением значимо чаще боли возникали натощак (66,67% и 34,62% соответственно, $p<0,05$) и не имели связи с приемом пищи (92,59% и 42,31% соответственно, $p<0,01$). Не получено значимых различий по частоте

возникновения болей сразу после еды (25,93% и 15,38% соответственно, $p>0,05$), через 1,5-2 часа после еды (25,93% и 11,54% соответственно, $p>0,05$), в правом подреберье при физической нагрузке (18,52% и 19,23% соответственно, $p>0,05$). Редко в обеих группах выявлялись ночные боли (7,41% и 0,00% соответственно, $p>0,05$) и боли при физической нагрузке в эпигастрии (0,00% и 3,85% соответственно, $p>0,05$).

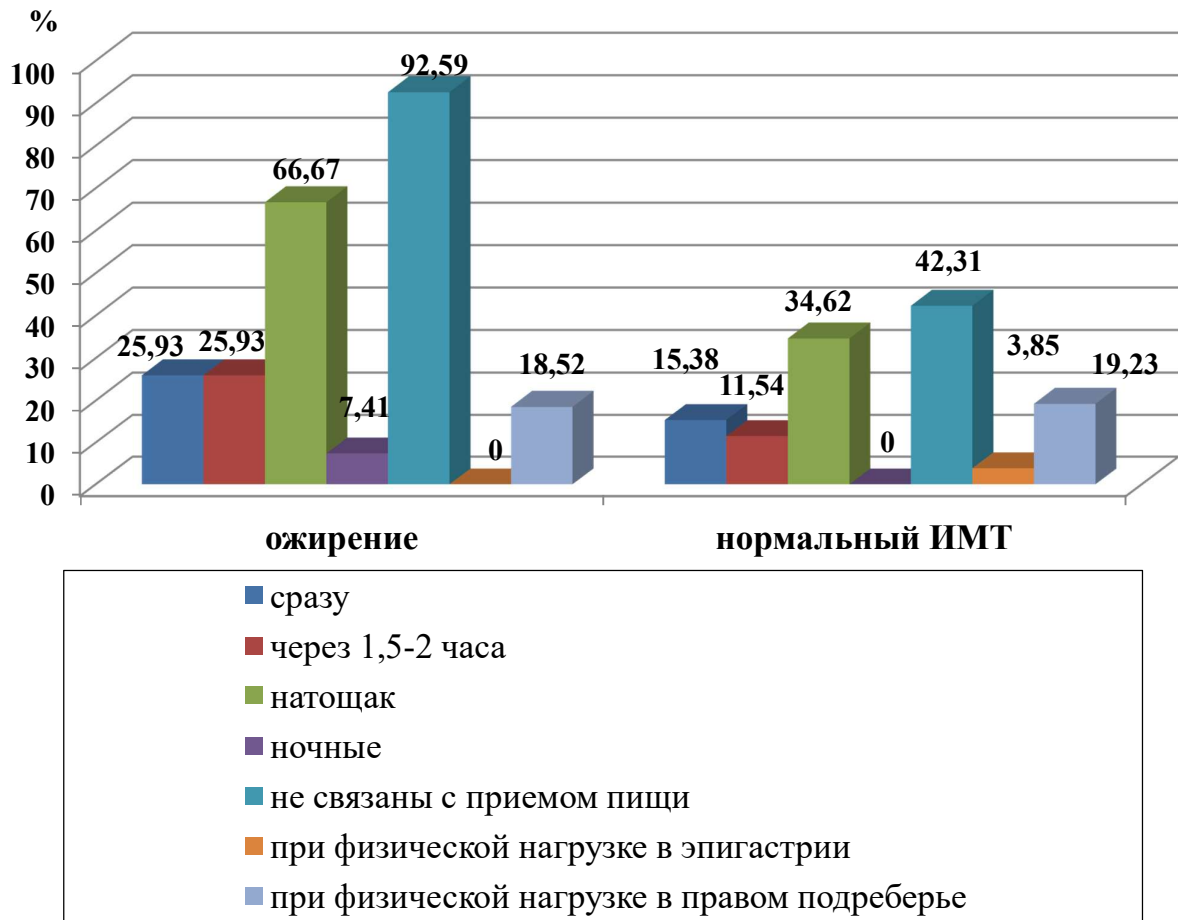


Рисунок 6 - Связь болей в животе с пищей и физической нагрузкой у обследованных подростков

Не было получено различий в длительности болей в животе у обследованных подростков в обеих группах: чаще боли были кратковременными, до 20 минут (59,26% и 50,00% соответственно, $p>0,05$); до 1 часа (59,26% и 38,46% соответственно, $p>0,05$), несколько часов (33,33% и 11,54% соответственно, $p>0,05$), постоянные (7,41% и 0,00% соответственно, $p>0,05$). У детей с ожирением

значимо чаще купировались боли после приема пищи (88,89% и 30,77% соответственно, $p<0,01$), после приема различных лекарственных препаратов (70,37% и 26,92% соответственно, $p<0,01$) или боли могли проходить самостоятельно (100,00% и 61,54% соответственно, $p<0,01$), а также после дефекации (14,81% и 0,00% соответственно, $p<0,05$).

Характеристика диспепсического синдрома представлена в таблице 5.

Таблица 5 - Характеристика диспепсического синдрома у обследованных детей

жалобы	Основная группа, n=90		Группа сравнения, n=50		p
	п	%	п	%	
тошнота	29	32,22	13	26,00	н.р.
эпизодические рвоты	1	1,11	2	4,00	н.р.
отрыжка воздухом	24	26,67	4	8,00	$p<0,01$
отрыжка пищей	6	6,67	1	2,00	н.р.
горечь во рту	15	16,67	3	6,00	н.р.
изжога	19	21,11	5	10,00	н.р.
чувство "комка" за грудиной	2	2,22	3	6,00	н.р.
чувство тяжести в животе	0	0	3	6,00	$p<0,05$
метеоризм	0	0	2	4,00	н.р.
Примечание — н.р. - не значимые различия. Данные представлены абсолютными значениями и в %; парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 .					

Дети с ожирением значимо чаще отмечали отрыжку воздухом, тогда как дети с нормальным ИМТ значимо чаще жаловались на чувство тяжести в животе. Не получено значимых различий по частоте таких жалоб, как тошнота, эпизодическая однократная рвота, отрыжка пищей, горечь во рту, изжога, чувство "комка" за грудиной и метеоризм. У детей с нормальным ИМТ значимо чаще отмечался

оформленный стул (81,11% и 96,00%, $p<0,05$), а у детей с ожирением чаще отмечался понос (14,44% и 0%, $p<0,01$).

Таким образом, несмотря на отсутствие активных жалоб, целенаправленный расспрос позволил выявить значительное количество общесоматических и гастроэнтерологических жалоб в обеих группах подростков. Выявлены различия ИМТ у детей с наличием или отсутствием раздражительности и плаксивости ($p<0,05$), одышки при физической нагрузке ($p<0,005$), отрыжке воздухом ($p<0,05$) и поносом ($p<0,05$).

3.1.2 Данные анамнеза и наличие коморбидной патологии у детей с ожирением

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. Реже ожирение дебютировало в периоде препубертата (у 10,00%), пубертата и с рождения (по 4,44%), данные представлены на рисунке 7.

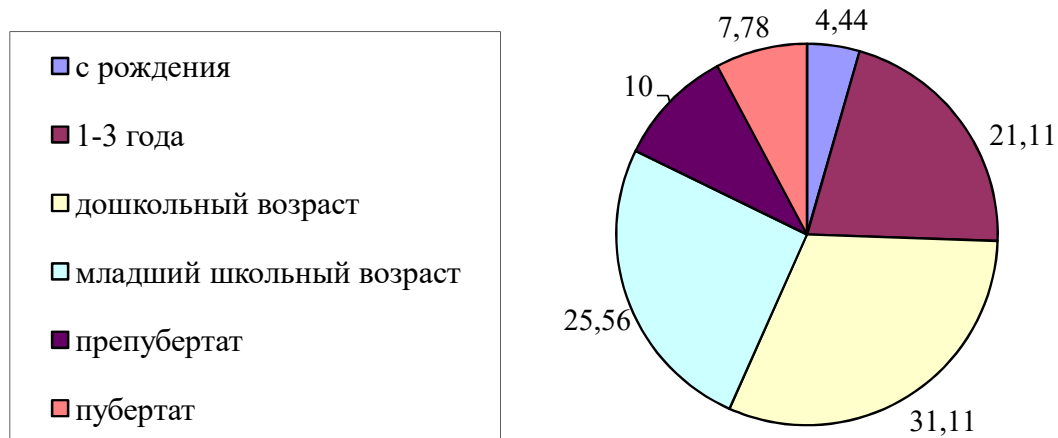


Рисунок 7 - Начало ожирения у обследованных детей

Примечание — Данные представлены в %.

Непрерывно прогрессирующее повышение масса тела отмечалось у 62,22%, неравномерное (чередование периодов снижения и повышения массы тела) у 34,44% и монотонное (длительно сохраняется одинаковое соотношение массы к росту) у 3,33% ($p < 0,05$). Выявлены различия ИМТ у детей с наличием или отсутствием непрерывно прогрессирующего повышения массы тела ($p < 0,0001$).

Интересные данные получены при оценке наследственной отягощенности у обследованных детей. Так, 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%, $p < 0,05$), аллергические заболевания (7,78% и 26,00%, $p < 0,01$); большинство из этих заболеваний являются компонентами метаболического синдрома. По линии отца также в группе детей с ожирением чаще встречались ожирение (36,67% и 4,00%, $p < 0,001$), сахарный диабет (22,22% и 2,00%, $p < 0,01$), аллергические заболевания (14,44% и 0,00%, $p < 0,01$). Полученные результаты представлены в таблицах 6 и 7.

Таблица 6 - Наследственность по линии матери у обследованных детей

Признак	Основная группа, n=90		Группа сравнения, n=50		p
	n	%	n	%	
гастропатология	37	41,11	23	46,00	н.р.
патология печени	13	14,44	3	6,00	н.р.
патология кишечника	7	7,78	0	0,00	$p < 0,05$
ожирение	62	68,89	7	14,00	$p < 0,001$
сахарный диабет	27	30,00	4	8,00	$p < 0,01$
заболевания щитовидной железы	3	3,70	3	6,00	н.р.

Продолжение таблицы 6

онкопатология	17	18,89	0	0,00	p<0,01
инфаркты, инсульты, ИБС	27	30,00	6	12,00	p<0,05
аллергические заболевания	7	7,78	13	26,00	p<0,01
аутоиммунные заболевания	0	0	0	0,00	н.р.
гипертоническая болезнь	53	58,89	10	20,00	p<0,001
эпилепсия	0	0	0	0,00	н.р.
хронические заболевания МВС	0	0	0	0,00	н.р.
Примечание — н.р. - не значимые различия. Данные представлены абсолютными значениями и в %; парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 .					

Таблица 7 - Наследственность по линии отца у обследованных детей

Признак	Основная группа, n=90		Группа сравнения, n=50		p
	n	%	n	%	
гастропатология	27	30,00	9	18,00	н.р.
патология печени	3	3,33	2	4,00	н.р.
патология кишечника	0	0	0	0,00	н.р.
ожирение	33	36,67	2	4,00	p<0,001
сахарный диабет	20	22,22	1	2,00	p<0,01
заболевания щит. железы	0	0	0	0,00	н.р.
онкопатология	3	3,33	0	0,00	н.р.
инфаркты, инсульты, ИБС	7	7,78	7	13,00	н.р.
аллергические заболевания	13	14,44	0	0,00	p<0,01
аутоиммунные заболевания	0	0	0	0,00	н.р.
гипертоническая болезнь	23	25,56	6	12,00	н.р.
эпилепсия	1	1,11	0	0,00	н.р.
хронические заболевания МВС	1	1,11	0	0,00	н.р.

Продолжение таблицы 7

Примечание — н.р. - не значимые различия. Данные представлены абсолютными значениями и в %; парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 .
--

Таким образом, наиболее значимой патологией в родословных матери и отца являются ожирение, сахарный диабет и аллергопатология.

Выявлены различия ИМТ у детей с наличием или отсутствием отягощенной наследственности по обеим линиям (см. таблицу 8).

Таблица 8 - ИМТ у детей в зависимости от наследственности по обеим линиям

Признак	ИМТ, U	p
Ожирение по линии матери	1190,50	p<0,0001
сахарный диабет по линии матери	964,00	p<0,0005
онкопатология по линии матери	673,00	p<0,05
аллергические заболевания по линии матери	808,50	p<0,05
гипертоническая болезнь по линии матери	1322,00	p<0,0001
ожирение по линии отца	876,50	p<0,0001
сахарный диабет по линии отца	661,00	p<0,001
аллергические заболевания по линии отца	547,50	p<0,05
Примечание — U-критерий Манна-Уитни, различия значимы (p<0,05).		

При оценке отягощенной наследственности по ожирению выявлено, что у детей с повышенным ИМТ значимо чаще ожирение имеют оба родителя (26,67% и 2,00%, p<0,01), ожирение есть только у матери (42,22% и 12,00%, p<0,01). Различий не выявлено по наличию ожирения только у отца. У детей с нормальным ИМТ значимо чаще ожирения нет ни у одного из родителей (21,11% и 82,00%, p<0,01), данные представлены на рисунке 8.

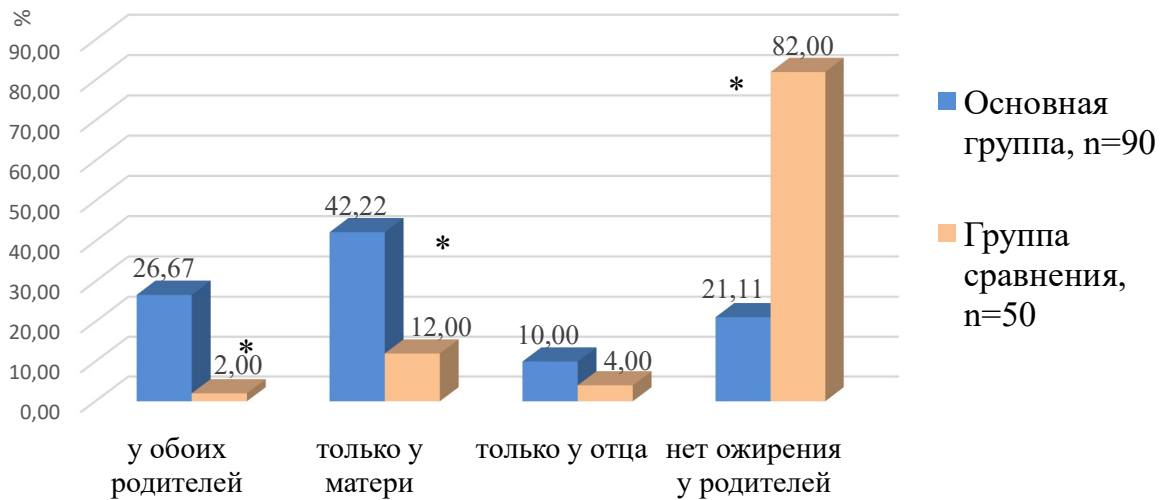


Рисунок 8 - Сочетание отягощенной наследственности у родителей по ожирению

Примечание — Данные представлены в %; парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 , * - $p < 0,01$.

При оценке отягощенной наследственности по гипертонической болезни выявлено, что у детей с повышенным ИМТ значимо чаще ГБ есть только у матери (48,89% и 18,00%, $p < 0,01$). Нет значимых различий по сочетанию данной патологии у обоих родителей и наличия ГБ только у отца. У детей с нормальным ИМТ значимо чаще ГБ не выявлена ни у одного из родителей (25,56% и 70,00%, $p < 0,01$), данные представлены на рисунке 9.

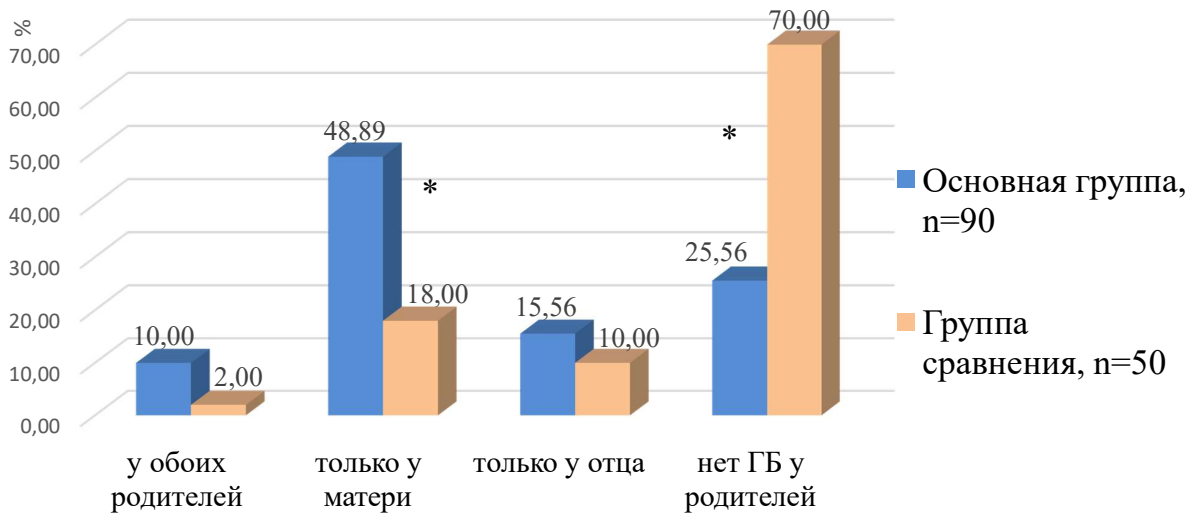


Рисунок 9 - Сочетание отягощенной наследственности у родителей по гипертонической болезни

Примечание — Данные представлены в %; парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 , * - $p < 0,01$.

При оценке отягощенной наследственности по аллергии выявлено, что у детей с повышенным ИМТ значимо чаще аллергические проявления имели место только у отцов (13,33% и 0,00%, $p < 0,01$), а у детей с нормальным ИМТ значимо чаще аллергия зарегистрирована только у матерей (6,67% и 26,00%, $p < 0,01$), данные представлены на рисунке 10.

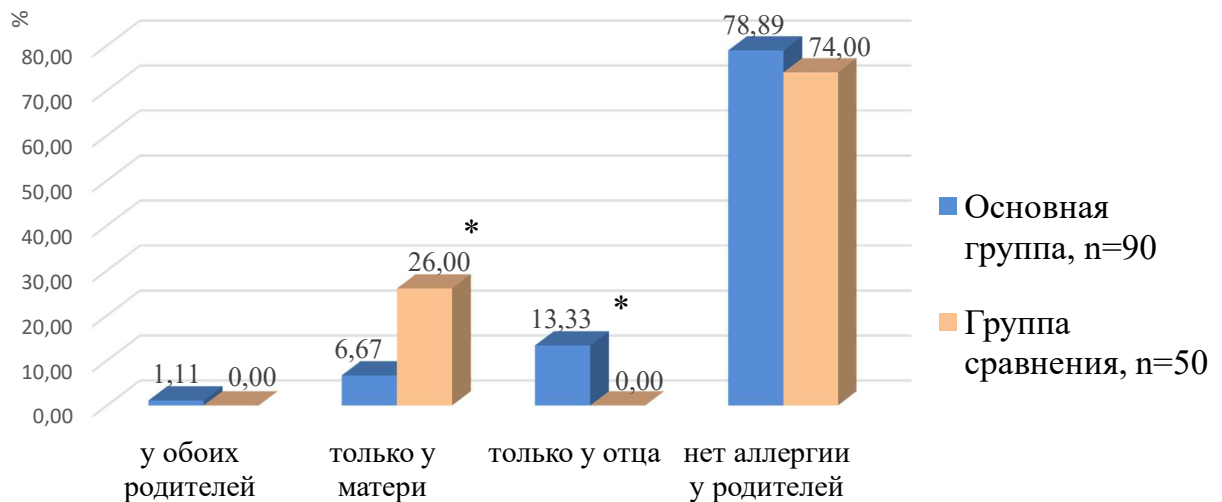


Рисунок 10 - Сочетание отягощенной наследственности

по наличию аллергической патологии у родителей

Примечание — Данные представлены в %; парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 , * - $p < 0,01$.

Матери и отцы детей с ожирением значительно чаще имеют СД, хотя сочетание наследственной отягощенности по данной патологии в обеих обследованных группах было одинаково. У обоих родителей детей с нормальным ИМТ СД не выявлено (см. рисунок 11).

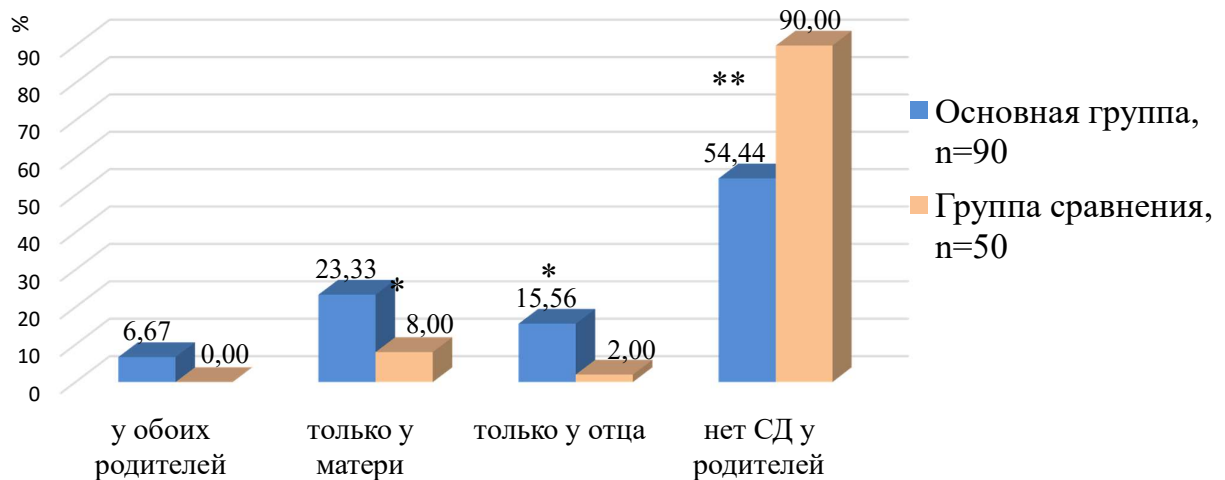


Рисунок 11 - Сочетание отягощенной наследственности у родителей по сахарному диабету

Примечание — Данные представлены в %; парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 , * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

При статистическом анализе выявлены различия ИМТ у детей при наличии или отсутствии сочетания у обоих родителей отягощенной наследственности по ожирению ($p < 0,0001$), сахарному диабету ($p < 0,05$), и гипертонической болезни ($p < 0,05$), полученные результаты представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Различия ИМТ при наличии или отсутствии сочетания у обоих родителей отягощенной наследственности по ожирению, сахарному диабету, аллергии и гипертонической болезни

Признак	ИМТ, U	p
Ожирение у обоих родителей	695,50	p<0,0001
СД у обоих родителей	154,00	p<0,05
Аллергия у обоих родителей	н.д.	н.д.
ГБ у обоих родителей	360,00	p<0,05
Примечание — н.р. - не значимые различия. U-критерий Манна-Уитни, различия значимы (p<0,05).		

Помимо наследственной отягощенности, мы проанализировали течение беременности у матерей обследованных детей. В основной группе реже отмечалась нормально протекающая беременность (22,22% и 38,0%, p<0,05). Более половины опрошенных матерей в обеих группах имели токсикоз 1 половины беременности (65,56% и 52,00%, p>0,05); реже, но одинаково часто в обследованных группах выявлялись угроза прерывания беременности (12,22% и 14,00%, p>0,05), инфекции во время беременности (11,11% и 10,00%, p>0,05), прием лекарственных средств (11,11% и 12,00%, p>0,05), хронические соматические заболевания (14,44% и 12,00%, p>0,05), анемия во время беременности (7,78% и 8,00%, p>0,05), профессиональные вредности (10,00% и 8,00%, p>0,05), перенашивание (5,33% и 0,00%, p>0,05) и преждевременные роды (0,00% и 4,00%, p>0,05). Течение беременности значимо не отличалось между группами.

Родовая травма и асфиксия чаще встречались в анамнезе у детей с ожирением (24,44% и 10,00%, p<0,05). Масса тела при рождении более 4 кг встречалась у детей с ожирением значимо чаще (7,78% и 4,00%, p<0,05), а менее 2,5кг - значимо реже (4,44% и 8,00%, p<0,05), чем у детей с нормальным ИМТ. Одинаково часто в обеих группах в периоде новорожденности отмечены рвоты и срыгивания (12,22% и 10,00%, p<0,05), запоры (5,56% и 6,00%, p<0,05), неустойчивый стул (7,78% и

8,00%, $p < 0,05$). Значимо чаще у детей с ожирением отмечена патологическая потеря массы тела (4,44% и 2,00%, $p < 0,05$).

Анализ течения беременности и периода новорожденности позволяет говорить о значимости перинатального периода для формирования трофики и метаболизма в последующем.

Наиболее часто и значимо у детей с повышенным ИМТ, по сравнению с детьми с нормальным ИМТ, на первом году жизни отмечался атопический дерматит (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%, $p < 0,05$). Не отмечено значимых различий в частоте отставания в физическом развитии (4,44% и 0,00%, $p > 0,05$), анемии (15,56% и 8,00%, $p > 0,05$), упорных запоров (2,22% и 0,00%, $p > 0,05$) и поносов (5,56% и 0,00%, $p > 0,05$).

Структура перенесенных заболеваний в анамнезе у обследованных детей представлена в таблице 10.

Таблица 10 - Перенесенные заболевания после первого года жизни у обследованных детей

Признак	Основная группа, n=90		Группа сравнения, n=50		p
	n	%	n	%	
частые ОРЗ	32	35,56	5	10,00	$p < 0,01$
острые кишечные инфекции	16	17,78	0	0,00	$p < 0,01$
лямблиоз	9	10,00	3	6,00	н.р.
глистные инвазии	3	2,22	3	6,00	н.р.
операции в брюшной полости	4	4,44	0	0,00	н.р.
Фебрильные судороги в анамнезе	2	2,22	0	0,00	н.р.
аллергические заболевания	38	42,22	12	24,00	$p < 0,05$

Продолжение таблицы 10

заболевания МВС	13	14,44	8	16,00	н.р.
заболевания ЛОР органов	34	37,78	7	14,00	p<0,01
черепно-мозговая травма	2	2,22	0	0,00	н.р.
компрессионный перелом позвоночника	1	1,11	0	0,00	н.р.
Примечание — н.р. - не значимые различия. Данные представлены абсолютными значениями и в %; парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 .					

Как следует из таблицы, после первого года жизни значимо чаще у детей с ожирением отмечались частые острые респираторные заболевания и кишечные инфекции в анамнезе, аллергические заболевания и заболевания ЛОР органов. Операции на органах брюшной полости (3 аппендектомии и 1 холецистэктомия) отмечены только у детей с ожирением, но значимой разницы с группой сравнения не получено. Не выявлено значимых различий в частоте перенесенных глистных инвазий и лямблиоза, заболеваний мочевыделительной системы, фебрильных судорог в анамнезе, черепно-мозговой травмы и травмы позвоночника. Вирусный гепатит в анамнезе отсутствовал у всех обследованных детей.

Выявлены различия ИМТ у детей, имеющих в анамнезе различные заболевания (см. таблицу 11).

Таблица 11 – Различия ИМТ у детей, имеющих в анамнезе различные заболевания

Признак	ИМТ, U	p
паратрофия на 1-м году жизни	344,50	p<0,005
частые инфекции и простудные заболевания на 1-м году жизни	266,00	p<0,05
частые ОРЗ после 1-го года жизни	1170,50	p<0,001
ОКИ после 1-го года жизни	691,50	p<0,05

Продолжение таблицы 11

заболевания ЛОР органов после 1-го года жизни	1577,50	p<0,05
Примечание — U-критерий Манна-Уитни, различия значимы (p<0,05).		

Анализ амбулаторной карты и стационарное обследование, проведенное в связи с большим количеством гастроэнтерологических жалоб, позволили выявить у обследованных детей широкий спектр заболеваний органов пищеварения. Результаты (без заболеваний гепато-билиарной системы) представлены в таблицах 12 и 12а.

Таблица 12 - Сопутствующая функциональная патология ЖКТ и лямблиоз у обследованных детей

Признак	Основная группа, n=90		Группа сравнения, n=50		p
	n	%	n	%	
Лямблиоз	4	4,44	5	10,00	н.р.
Функциональная диспепсия	19	21,11	17	34,00	н.р.
Синдром раздраженного кишечника	2	2,22	0	0,00	н.р.
Примечание — н.р. - не значимые различия. Данные представлены абсолютными значениями и в %; парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 .					

Таблица 12а - Сопутствующая хроническая патология ЖКТ у обследованных детей

Признак	Основная группа, n=51		Группа сравнения, n=33		p
	n	%	n	%	
ГЭРБ с эзофагитом	19	37,25	4	12,12	p<0,05

Продолжение таблицы 12а

Скользкая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	2	3,92	2	6,06	н.р.
Гастродуоденит	49	96,08	27	81,82	н.р.
Примечание — н.р. - не значимые различия. Данные представлены абсолютными значениями и в %; парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 .					

При оценке гастропатологии у детей с ожирением значимо чаще выявлялся ГЭРБ с эзофагитом, причем выявлены различия ИМТ у детей с наличием или отсутствием ГЭРБ ($p < 0,05$).

Другая гастроэнтерологическая патология, как органическая, так и функциональная, встречалась в изучаемых группах одинаково часто.

Как правило, все обследованные дети оказались полиморбидны; структура выявленной патологии представлена в таблице 13.

Таблица 13 - Сопутствующая патология у обследованных детей

Признак	Основная группа, n=90		Группа сравнения, n=50		p
	n	%	n	%	
эутиреоидный зоб	18	20,00	0	0,00	$p < 0,001$
пищевая и медикаментозная аллергия	17	18,89	9	18,00	н.р.
Атопический дерматит	3	3,33	0	0,00	н.р.
Бронхиальная астма	3	3,33	0	0,00	н.р.
аномалия Киммерли, Арнольда-Киари	2	2,22	1	2,00	н.р.
нарушение осанки	12	13,33	13	26,00	н.р.

Продолжение таблицы 13

Малая аномалия развития сердца (по УЗИ)	12	13,33	9	18,00	н.р.
хронический тонзиллит, фарингит	5	5,56	3	6,00	н.р.
обменная нефропатия	16	17,78	3	6,00	p<0,05
удвоение почки	1	1,11	0	0,00	н.р.
артериальная гипертензия	25	27,78	0	0,00	p<0,001
Примечание — н.р. - не значимые различия. Данные представлены абсолютными значениями и в %; парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 .					

Как следует из таблицы, у детей с ожирением значимо чаще встречались эутиреоидный зоб, обменная нефропатия и артериальная гипертензия; выявлены различия ИМТ у детей с наличием или отсутствием артериальной гипертензией (U=504,00, p<0,05).

3.1.3 Особенности качества жизни у детей с ожирением

Дети с ожирением, имеющие большее число коморбидных заболеваний, имели худшие показатели качества жизни, как по шкале общего здоровья, так и по шкалам физического функционирования, психического здоровья и жизненной активности. Данные представлены в таблице 14.

Таблица 14 - Показатели качества жизни по данным опросника SF-36

	Буквенное обозначение шкалы	Дети с ожирением, n=42	Дети с нормальной массой тела, n=32	Корреляция с ИМТ, r	p
Физический компонент	PH	51,85 ± 6,32	49,66 ± 2,41	0,21	н.р.
Физическое функционирование	PF	81,31 ± 15,58	91,41 ± 6,12	-0,30	p<0,05
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	RP	71,43 ± 30,03	85,16 ± 16,63	-0,21	н.р.
Интенсивность боли	BP	72,33 ± 28,08	83,88 ± 10,25	-0,17	н.р.
Общее состояние здоровья	GH	56,60 ± 15,36	87,00 ± 5,62	-0,71	p<0,05
Психологический компонент	MH	46,01 ± 9,39	52,91 ± 3,88	-0,47	p<0,05
Жизненная активность	VT	55,71 ± 18,63	79,84 ± 8,93	-0,64	p<0,05
Социальное функционирование	SF	82,44 ± 17,03	81,25 ± 14,20	0,03	н.р.
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	RE	67,46 ± 37,89	83,33 ± 18,93	-0,21	н.р.
Психическое здоровье	MH	66,10 ± 16,30	82,63 ± 5,98	-0,53	p<0,05

Продолжение таблицы 14

Примечание — н.р. - не значимые различия. Данные представлены средним значением и средним квадратическим отклонением (М±б); корреляционный анализ по методу Спирмена (r).

Физический компонент здоровья имел прямую корреляционную связь с окружностью талии ($r=0,37, p<0,05$). Психический компонент здоровья - обратную корреляционную связь с ИМТ ($r=-0,47, p<0,05$) и с продолжительностью ожирения ($r=-0,44, p<0,05$), данные представлены в таблице 15.

Таблица 15 - Корреляционный анализ между показателями качества жизни и ИМТ, окружностью живота и продолжительностью ожирения у детей

	PH	PF	RP	BP	GH	MH	VT	SF	RE	MH
ИМТ	н.р.	$r=-0,30,$ $p<0,05$	н.р.	н.р.	$r=-0,71,$ $p<0,05$	$r=-0,47,$ $p<0,05$	$r=-0,64,$ $p<0,05$	н.р.	н.р.	$r=-0,53,$ $p<0,05$
окруж- ность талии	$r=0,37,$ $p<0,05$	$r=-0,26,$ $p<0,05$	н.р.	н.р.	$r=-0,66,$ $p<0,05$	н.д.	$r=-0,61,$ $p<0,05$	н.р.	н.р.	$r=-0,46,$ $p<0,05$
продол- житель- ность болезни (года)	н.р.	$r=-0,39,$ $p<0,05$	$r=-0,24,$ $p<0,05$	н.р.	$r=-0,76,$ $p<0,05$	$r=-0,44,$ $p<0,05$	$r=-0,62,$ $p<0,05$	н.р.	н.р.	$r=-0,58,$ $p<0,05$

Примечание — н.р. - не значимые различия. Корреляционный анализ по методу Спирмена (r).

3.1.4 Результаты объективного обследования детей с ожирением

Распределение детей с ожирением в зависимости от степени ожирения представлено на рисунке 12. Как следует из диаграммы, большинство обследованных детей имели 2 (32,22%) и 3 (35,56%) степень ожирения.

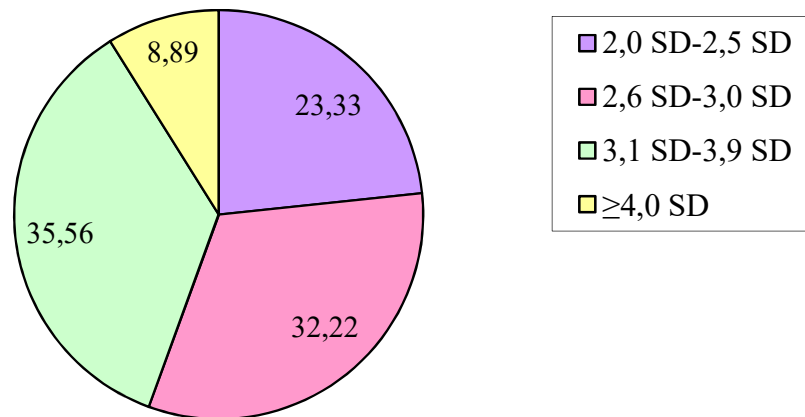


Рисунок 12 - Степени ожирения по SDS ИМТ

Примечание — Данные представлены в %.

Рост у всех обследованных детей был в пределах нормы по полу и возрасту и не различался в обеих группах ($169,44 \pm 15,29$ см и $161,44 \pm 14,91$ см, $p > 0,05$). Индекс массы тела детей с ожирением составлял от 22,84 до 45,00; средний ИМТ в группе с ожирением значимо различался от ИМТ в группе сравнения ($32,97 \pm 4,44$ и $19,05 \pm 1,84$, $p < 0,001$), данные представлены на рисунке 13.

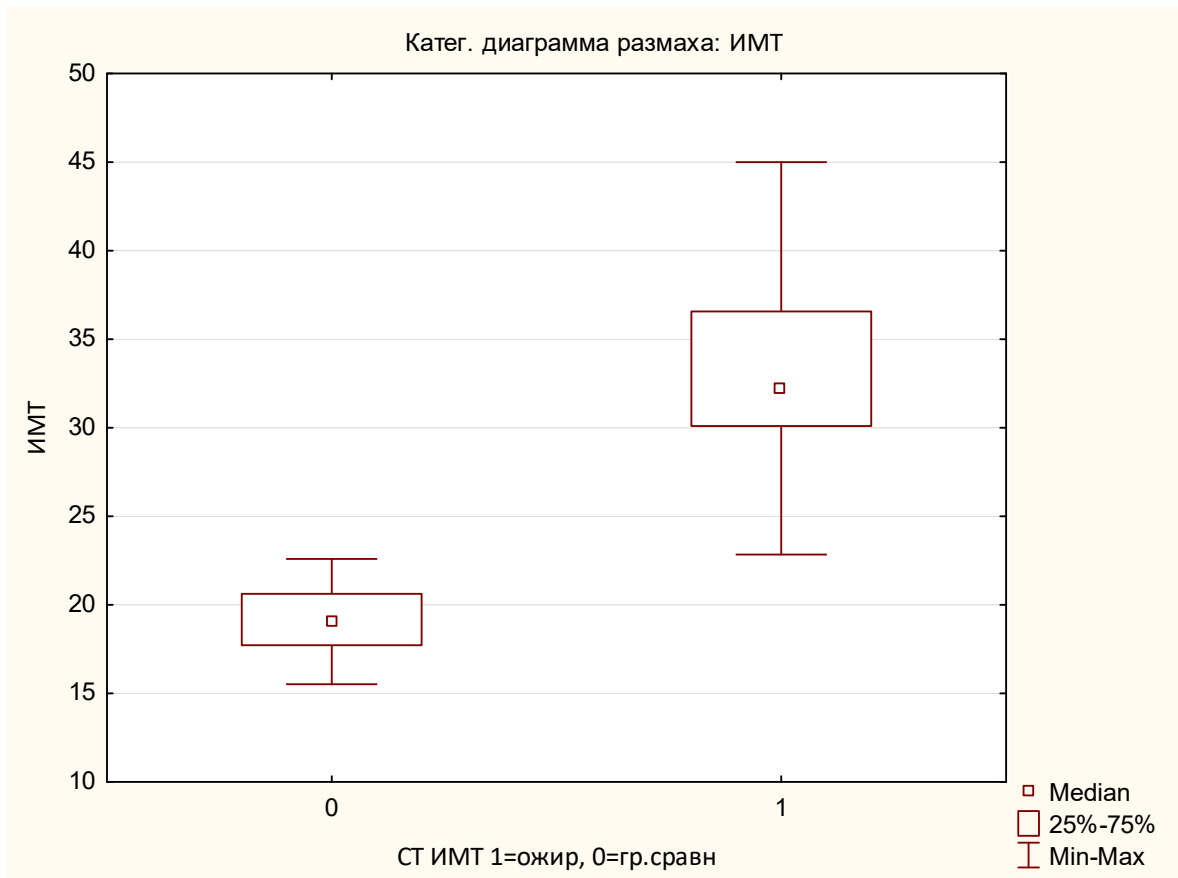


Рисунок 13 – Диаграмма размаха распределения ИМТ у обследованных детей (где 1 - дети с ожирением, 0 – дети из группы сравнения с нормальными антропометрическими показателями)

Окружность живота нарастала пропорционально увеличению ИМТ и соответствовала данным 7-го центильного коридора таблиц окружности живота у детей Северо-Западного региона по возрасту и полу [64].

При обследовании состояния кожных покровов только у детей с ожирением выявлены: черный акантоз ($p < 0,001$) и розовые стрии ($p < 0,001$). Как следует из таблицы 16, одинаково часто в обеих группах имели место гипергидроз ладоней и стоп, проявления атопического дерматита, множественные очаги гиперпигментации, юношеские угри, дистрофия ногтей и волос, бледность и сухость кожных покровов.

Таблица 16 - Состояние кожных покровов у обследованных детей

Признак	Основная группа, n=90		Группа сравнения, n=50		p
	n	%	n	%	
гипергидроз ладоней и стоп	27	30,00	9	18,00	н.р.
проявления аллергодерматита	6	6,67	12	24,00	н.р.
множественные очаги гиперпигментации	9	10,00	1	2,00	н.р.
множественные очаги депигментации	0	0,00	0	0,00	н.р.
черный акантоз	37	41,11	0	0,00	p<0,001
юношеские угри	21	23,33	17	34,00	н.р.
дистрофия ногтей, волос	3	3,33	4	8,00	н.р.
бледность	14	15,56	3	6,00	н.р.
розовые стрии	67	74,44	0	0,00	p<0,001
Примечание — н.р. - не значимые различия. Данные представлены абсолютными значениями и в %; парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 .					

Помимо изменений на коже, у обследованных детей выявлены изменения слизистых оболочек (таблица 17). При осмотре слизистых оболочек ротовой полости в группе детей с ожирением значимо чаще наблюдался белый налет на языке, отечность языка и "географический" язык, тогда, как у детей с нормальным ИМТ эти признаки отсутствовали. Только у детей с ожирением отмечались такие признаки, как гипертрофия сосочков языка, сглаженность сосочков языка, наличие глубоких борозд языка и обложенность языка желтым налетом, однако различия с группой сравнения недостоверны.

Таблица 17 - Состояние слизистых оболочек у обследованных детей

Признак	Основная группа, n=90		Группа сравнения, n=50		p
	п	%	п	%	
инъекция сосудов склер	4	4,44	1	2,00	н.р.
хейлит, заеды	1	1,11	3	6,00	н.р.
нарушение эмалии зубов	11	12,22	8	16,00	н.р.
кровоточивость десен	8	8,89	2	4,00	н.р.
гипертрофия сосочков языка	5	5,56	0	0,00	н.р.
сглаженность сосочков языка	3	3,33	0	0,00	н.р.
"географический" язык	7	7,78	0	0,00	p<0,05
глубокие борозды языка	2	2,22	0	0,00	н.р.
отечность языка, следы зубов	26	28,89	4	8,00	p<0,01
обложенность языка (белый налет)	63	70,00	12	24,00	p<0,001
обложенность языка (желтый налет)	6	6,67	0	0,00	н.р.

Примечание — н.р. - не значимые различия. Данные представлены абсолютными значениями и в %; парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 .

У детей с наличием или отсутствием таких симптомов, как сухость кожных покровов ($p<0,0005$), черный акантоз ($p<0,0001$), розовые стрии ($p<0,0001$), отечность языка, следы зубов ($p<0,005$) и обложенность языка белым налетом ($p<0,0001$) выявлены различия по ИМТ.

Более семи стигм дизэмбриогенеза при объективном обследовании выявлено у 13 пациентов в обеих группах (колебания от 7,78% до 12,00%) без значимой разницы между группами. Одинаково часто в обеих группах отмечалось нарушение осанки (13,33% и 26,00%, $p>0,05$); плоскостопие значимо чаще выявлено у детей с ожирением (15,56% и 4,00%, $p<0,05$).

В основной группе значимо чаще отмечалось пальпаторное увеличение размеров щитовидной железы у (8,89% и 0,00%, $p<0,05$).

У большинства обследованных подростков частота пульса и частота сердечных сокращений были в пределах возрастной нормы. У 4 пациентов с ожирением была выявлена тахикардия, у 3 пациентов из этой же группы выявлялась аритмия (3,33%), однако значимых различий с частотой данного симптома у детей с нормальным ИМТ не обнаружено. Частота брадикардии в обследованных группах также не имела достоверных различий (8,89% и 4,00%, $p>0,05$). При аускультации сердечных тонов у 21 подростка (колебания от 13,33% до 18,00%, без значимой разницы между группами) выслушивался систолический шум функционального характера на верхушке сердца и в точке Боткина. У детей с ожирением значимо чаще выявлена стойкая артериальная гипертензия (27,78% и 0,00%, $p<0,001$) и лабильная артериальная гипертензия (31,11% и 8,00%, $p<0,01$).

Частота выявляемой болезненности при пальпации живота у детей с ожирением и нормальным ИМТ не отличались (55,22% и 60,00%, $p>0,05$). Не выявлено значимых различий в симптомах болезненности в различных областях живота: в пилородуоденальной зоне (14,44% и 4,00%, $p>0,05$), в правом подреберье (11,11% и 8,00%, $p>0,05$), в частоте выявления положительных пузырных симптомов (11,11% и 6,00%, $p>0,05$), болезненности в эпигастрии (43,33% и 54,00%, $p>0,05$), в левом подреберье (12,22% и 14,00% $p>0,05$), в околопупочной зоне (3,33% и 10,00% $p>0,05$), в левой паховой зоне (2,22% и 0,00%, $p>0,05$) и в правой паховой зоне (1,11% и 0,00%, $p>0,05$). У детей с ожирением значимо чаще выявлялись 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 отмечено в группе детей с нормальным ИМТ. Выявлены различия ИМТ у детей с наличием или отсутствием увеличения размеров печени ($p<0,0001$) и болезненности печеночного края ($p<0,005$). В обеих группах селезенка не пальпировалась, область селезенки была безболезненная, при перкуссии – размеры были в пределах возрастных норм.

3.1.5 Данные лабораторных исследований детей с ожирением

Данные биохимического анализа крови представлены в таблице 18.

Таблица 18 - Биохимические показатели крови у обследованных детей

Показатель биохимии крови	Основная группа n=84	Группа сравнения n=50	p
АЛТ (ЕД/л)	27,54±5,76	18,57±4,40	н.р.
АСТ (ЕД/л)	26,49±6,34	22,00±5,15	н.р.
Липидограмма:			
α-ХС (ммоль/л)	0,81±0,20	0,98±0,28	p<0,005
β-ХС (ммоль/л)	2,74±0,65	2,32±0,47	p<0,005
пре β-ХС (ммоль/л)	0,66±0,19	0,66±0,21	н.р.
коэффициент атерогенности (единицы)	4,59±0,86	3,11±1,09	p<0,0001
Холестерин общий (ммоль/л)	4,22±0,69	4,09±0,48	н.р.
Триглицериды (ммоль/л)	1,31±0,44	1,08±0,32	p<0,005
Билирубин общий (мкмоль/л)	14,66±4,52	14,16±5,97	н.р.
Инсулин (мкЕд/мл)	17,95±4,90	9,09±2,61	p<0,005
Глюкоза (ммоль/л)	5,12±0,46	5,14±0,42	н.р.
НОМА индекс	3,98±1,08	2,18±0,63	p<0,005
Примечание — н.р. - не значимые различия. Данные представлены средним значением и средним квадратическим отклонением (M+m).			

У детей с ожирением по сравнению с детьми с нормальным уровнем ИМТ отмечались «атеросклеротические» изменения липидограммы, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность по НОМА-индексу.

Биохимические показатели, отражающие состояние печени, углеводного и холестерина обмена имели корреляционную зависимость с ИМТ (табл.19), окружностью живота (таблица 20) и длительностью ожирения (таблица 21).

Таблица 19 - Корреляционный анализ между биохимическими показателями и ИМТ

Показатель биохимии крови	ИМТ, г	p
АЛТ (ЕД/л)	0,27	p<0,05
Липидограмма: α-ХС (ммоль/л)	-0,38	p<0,05
Липидограмма: β-ХС (ммоль/л)	0,32	p<0,05
коэффициент атерогенности (единицы)	0,57	p<0,05
триглицериды (ммоль/л)	0,27	p<0,05
инсулин (мкЕд/мл)	0,63	p<0,05
НОМА индекс	0,61	p<0,05
Примечание — Корреляционный анализ по методу Спирмена (r)		

Таблица 20 - Корреляционный анализ между биохимическими показателями и окружностью талии обследованных детей

Признак	окружность талии, г	p
АЛТ (ЕД/л)	0,49	p<0,05
Липидограмма: β-ХС (ммоль/л)	0,64	p<0,05
коэффициент атерогенности (единицы)	0,65	p<0,05
триглицериды (ммоль/л)	0,57	p<0,05
инсулин (мкЕд/мл)	0,67	p<0,05
НОМА индекс	0,67	p<0,05
Примечание — Корреляционный анализ по методу Спирмена (r)		

Представленные в таблице 21 корреляции свидетельствуют, что по мере прогрессирования ожирения, ухудшаются метаболические показатели углеводного и жирового обмена, что предрасполагает к формированию метаболического синдрома.

Таблица 21 - Корреляционный анализ между биохимическими показателями и длительностью ожирения в годах

Признак	продолжительность ожирения (год), r	p
АЛТ (ЕД/л)	0,33	p<0,05
Липидограмма: α-ХС (ммоль/л)	-0,32	p<0,05
Липидограмма: β-ХС (ммоль/л)	0,32	p<0,05
коэффициент атерогенности (единицы)	0,50	p<0,05
холестерин общ (ммоль/л)	0,17	
триглицериды (ммоль/л)	0,29	p<0,05
инсулин (мкЕд/мл)	0,54	p<0,05
НОМА индекс	0,51	p<0,05
Примечание — Корреляционный анализ по методу Спирмена (r)		

У 8,89% детей с ожирением определялось повышение АЛТ ($57,25 \pm 16,27$ Ед/л), 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 корреляционной зависимости от ИМТ ($r=0,27$, $p<0,05$).

3.2 Частота и выраженность компонентов метаболического синдрома у детей с ожирением

Согласно разработанными Международной Диабетической Ассоциацией в 2007 году диагностическим критериями определения метаболического синдрома (МС) для педиатрической практики, у обследованных нами детей с ожирением МС диагностирован у 24 человек (26,67%), из них наиболее частым сочетанием критериев было увеличение окружности живота ≥ 90 перцентеля, повышение артериального давления ≥ 90 возрастного перцентеля, нарушения толерантности к углеводам и дислипидемия. Полученные данные представлены в таблице 22.

Таблица 22 - Частота встречаемости компонентов МС

Признак	n	%
окружность живота >90 возрастного перцентеля	79	87,78
Повышение АД ≥ 90 возрастного перцентеля	53	58,89
Нарушение толерантности к углеводам	39	43,33
Триглицериды $\geq 1,77$ ммоль/л	14	15,56
Дислипидемия	52	57,78
Примечание — Данные представлены абсолютными значениями и в %		

Выявленные критерии метаболического синдрома у детей с ожирением влияли на качество жизни, ухудшая его, причем наиболее выраженное влияние оказывало наличие сочетание компонентов, позволяющее диагностировать МС.

Выявлена прямая корреляционная связь между физическим компонентом здоровья и окружностью живота ($r=0,37$, $p<0,05$). Индекс отображающий психологический компонент здоровья имел корреляционную взаимосвязь с МС ($p<0,05$) и повышением АД ≥ 90 возрастного перцентеля ($p<0,01$), данные представлены в таблице 23.

Таблица 23 - Корреляционный анализ между показателями качества жизни и МС и его критериев

	PH	PF	RP	BP	GH	MH	VT	SF	RE	MH
МС	н.р.	p< 0,05	p< 0,05	p< 0,005	p< 0,001	p< 0,05	p< 0,05	н.р.	p< 0,05	н.р.
окружность живота	0,37	н.р.	н.р.	н.р.	-0,62	н.д.	-0,45	н.р.	н.р.	н.р.
α -ХС <1,03 ммоль/л	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.	0,32	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.
Триглицериды $\geq 1,77$ ммоль/л	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.	н.д.	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.
Нарушение толерантности к углеводам	н.р.	н.р.	p< 0,05	p< 0,05	p< 0,005	н.р.	p< 0,05	н.р.	p< 0,05	н.р.
Повышение АД ≥ 90 возрастного перценталя	н.р.	p< 0,01	н.р.	p< 0,05	p< 0,0001	p< 0,01	p< 0,0001	н.р.	н.р.	p< 0,005
Примечание — н.р. - не значимые различия. Корреляционный анализ по методу Спирмена (r).										

ГЛАВА 4. ГЕПАТО-БИЛИАРНАЯ СИСТЕМА У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

4.1 Состояние билиарного тракта у детей с ожирением

4.1.1 Моторная функция желчевыводящих путей у детей с ожирением

Клинические признаки, характерные для заболеваний билиарной системы (боль в правом подреберье, в т.ч. после физической нагрузки, горечь во рту, желтый налет на языке, болезненность при пальпации в правом подреберье и пилородуоденальной зоне), положительный симптом Кера одинаково часто выявлялись в обеих группах (таблица 24). Положительные симптомы Ортнера, Мерфи, плотность края печени отмечены только у детей с ожирением, но статистически значимых различий с группой сравнения не выявлены. Значимо чаще у детей с ожирением отмечалась гепатомегалия и болезненность края печени, как уже сообщалось выше.

Таблица 24 - Клинические признаки билиарной патологии у детей

Признак	Основная группа, n=90		Группа сравнения, n=50		p
	n	%	n	%	
Боли в правом подреберье	8	8,89	7	14,00	н.р.
Боли при физической нагрузке в правом подреберье	5	18,52	5	19,23	н.р.
горечь во рту	15	16,67	3	6,00	н.р.
обложенность языка желтым налетом	6	6,67	0	0,00	н.р.

Продолжение таблицы 24

Болезненность при пальпации в правом подреберье	10	11,11	4	8,00	н.р.
Болезненность при пальпации в пилородуоденальной зоне	13	14,44	2	4,00	н.р.
Симптом Кера +	10	11,11	3	6,00	н.р.
Симптом Ортнера +	4	4,44	0	0,00	н.р.
Симптом Мерфи +	4	4,44	0	0,00	н.р.
Плотный край печени	6	6,67	0	0,00	н.р.
Болезненность края печени	10	11,11	0	0,00	p<0,05
увеличение размеров печени	23	25,56	0	0,00	p<0,001
Примечание — н.р. - не значимые различия. Данные представлены абсолютными значениями и в %; парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 .					

Результаты ультразвукового исследования желчевыводящих путей у обследованных детей представлены в таблице 25. Как следует из таблицы, косвенные признаки гипомоторной дисфункции желчного пузыря (гипотония и увеличение размеров пузыря) значимо чаще отмечалось у детей с ожирением, а расширение холедоха, свидетельствующее о дисфункции сфинктера Одди, отмечалось только у одного ребенка с ожирением.

Таблица 25 - Ультразвуковое обследование билиарно-панкреатической системы у детей

Признак	Основная группа, n=80		Группа сравнения, n=46		p
	n	%	n	%	
Отсутствие желчного пузыря (холецистэктомия)	1	1,25	0	0,00	н.р.
увеличены размеры желчного пузыря	29	36,25	4	8,70	p<0,01

Продолжение таблицы 25

Перегиб желчного пузыря	20	25,00	11	23,91	н.р.
Гипотония желчного пузыря	15	18,75	2	4,35	p<0,05
Желчный пузырь - контуры ровные	79	98,75	46	100,00	н.р.
Желчный пузырь - контуры четкие	79	98,75	46	100,00	н.р.
Желчный пузырь - стенки уплотнены, утолщены	21	26,25	6	13,04	н.р.
Желчный пузырь - содержимое анэхогенное	75	93,75	45	97,83	н.р.
Осадок в желчном пузыре	5	6,25	1	2,17	н.р.
конкременты в желчном пузыре	1	1,25	0	0,00	н.р.
расширен холедох	1	1,25	0	0,00	н.р.
увеличены размеры поджелудочной железы	18	22,50	0	0,00	p<0,01
повышена эхогенность поджелудочной железы	38	47,50	7	15,22	p<0,01
Неоднородна эхоструктура поджелудочной железы	34	52,50	13	28,26	н.р.
Гиперэхогенные сигналы в поджелудочной железе	7	8,75	4	8,70	н.р.
Примечание — н.р. - не значимые различия. Данные представлены абсолютными значениями и в %; парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 .					

Обращает на себя внимание частое выявление уплотнения стенок желчного пузыря и изменение формы за счет наличия перегибов, одинаково часто выявляемое у четверти обследованных детей обеих групп. Визуализирован осадок

(сладж) у 6,25% детей с ожирением и у 2,17% детей с нормальной массой тела ($p>0,05$), у одного пациента с ожирением выявлены конкременты. У одного пациента из основной группы в анамнезе проведена холецистэктомия в связи с диагнозом желчекаменная болезнь.

Статистический анализ выявил различия ИМТ у детей с наличием или отсутствием таких ультразвуковых изменений желчного пузыря, как увеличение размеров желчного пузыря ($p<0,0001$), его гипотония ($p<0,005$) и наличие конкрементов ($p<0,0001$). По остальным показателям значимой зависимости не выявлено.

При сонографическом обследовании поджелудочной железы значимо чаще выявлено увеличение ее размеров и изменений эхогенности у детей с ожирением. Высокая частота неоднородной эхоструктуры поджелудочной железы обнаружена в обеих группах.

Сопоставлены данные физикального и сонографического обследования поджелудочной железы. Болезненность живота при пальпации в пилородуоденальной зоне оказывала статистическое влияние на размеры поджелудочной железы. Значимых корреляций между выявленной болезненностью при пальпации живота и изменениями эхогенности поджелудочной железы не выявлено. Выявлены различия ИМТ у детей при наличии или отсутствии повышения эхогенности поджелудочной железы ($p<0,0001$), что может быть расценено, как проявление стеатоза поджелудочной железы.

При исследовании моторно–эвакуаторной функции желчного пузыря у больных отмечалось значительное нарушение всех показателей, в том числе снижение скорости желчевыведения (таблица 26), что согласуется с данными УЗИ о более высокой частоте гипотонии желчного пузыря- предрасполагающем факторе формирования сладжа у детей с ожирением.

Таблица 26 - Моторно-эвакуаторная функция желчного пузыря у обследованных больных

Признак	Основная группа, n=80		Группа сравнения, n=46		p
	n	%	n	%	
Исходный объем желчного пузыря (мл) посчитан по формуле F.Weill (ширина/2) ² * длина	41,08±15,99		25,34±11,27		p<0,0001
Степень максимального сокращения желчного пузыря (%)	33,3±0,4		48,8±0,2		p<0,05
Относительная скорость желчевыведения (%/мин.)	0,41±0,04		0,86±0,05		p<0,05
Примечание — н.р. - не значимые различия. Данные представлены средним значением и средним квадратическим отклонением (M+m); парное сравнение групп – критерий Манна-Уитни.					

На основании клинической картины, данных УЗИ билиарной системы и результатов эхохолестистографии, обследованным детям установлены клинические диагнозы, представленные в таблице 27.

Таблица 27 – Структура патологии, выявленная по данным УЗИ билиарной системы и эхохолестистографии

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	p<0,01
Дисфункция сфинктера Одди по панкреатическому типу	34	42,50	13	28,26	н.р.

Продолжение таблицы 27

Аномалия формы желчного пузыря	20	25,00	11	23,91	н.р.
Примечание — н.р. - не значимые различия. Данные представлены абсолютными значениями и в %; парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 .					

4.1.2 Коллоидная стабильность 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 значимо чаще имел вид папоротника с мелкими кристаллами (21,43% и 0,00% соответственно, $p < 0,05$), а у детей с нормальным ИМТ значимо чаще визуализировалась однородная картина (17,86% и 45,00% соответственно, $p < 0,05$), что является нормой. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии начальной стадии ЖКБ (картина папоротника с крупными или мелкими крестами, или центрами кристаллизации, средние и мелкие кристаллы) у 42,86% детей с ожирением и только у 10% детей с нормальным ИМТ (см. таблицу 28).

Таблица 28 – Кристаллографический рисунок желчи

Кристаллографический рисунок желчи	Дети с ожирением, n=28	Дети с нормальным ИМТ, n=20	p
однородная картина	5 / 17,86%	9 / 45,00%	$p < 0,05$
средние и мелкие кристаллы	4 / 14,29%	2 / 10,00%	н.р.
грубые неструктурные тяжи	1 / 3,57%	0,00	н.р.
"кресты"	2 / 7,14%	1 / 5,00%	н.р.

Продолжение таблицы 28

мелкий и средний папоротник	7 / 25,00%	2 / 10,00%	н.р.
папоротник + мелкие кристаллы	6 / 21,43%	0,00	p<0,05
крупный папоротник с центрами кристаллизации	2 / 7,14%	0,00	н.р.
Примечание — н.р. - не значимые различия. Данные представлены абсолютными значениями и в %; парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 .			

Наиболее характерные кристаллографические рисунки желчи у детей с ожирением представлены на рисунке 14.1-14.7.

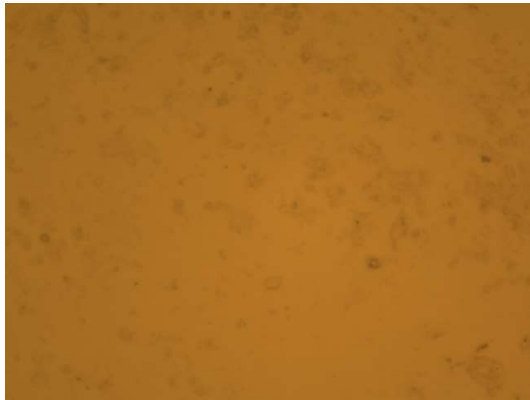


Рисунок 14.1 - Однородная картина (без окраски, x40)

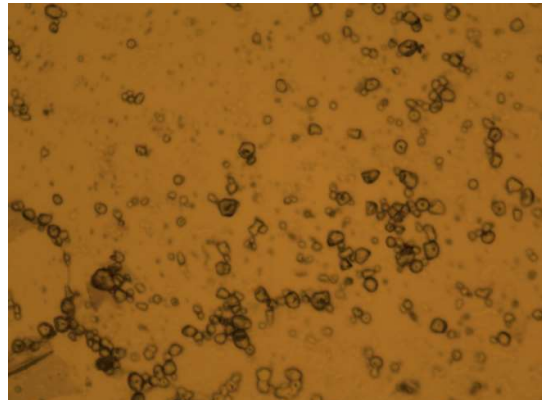


Рисунок 14.2 - Средние и мелкие кристаллы (без окраски, x40)

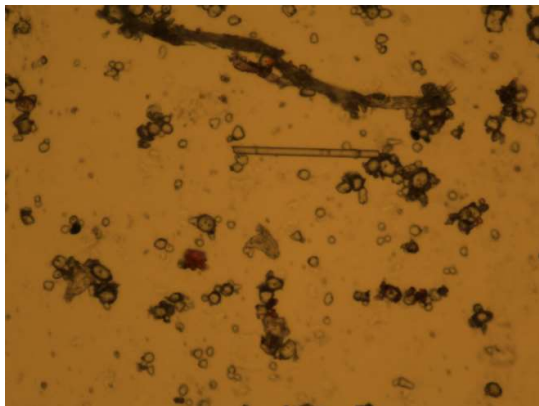


Рисунок 14.3 - грубые неструктурные тяжи + кристаллы (без окраски, x40)

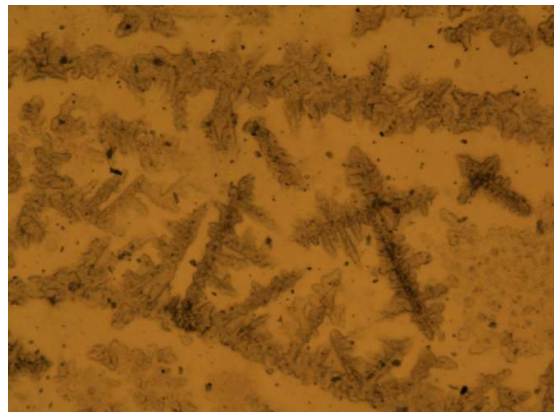


Рисунок 14.4 - «Кресты» (без окраски, x40)

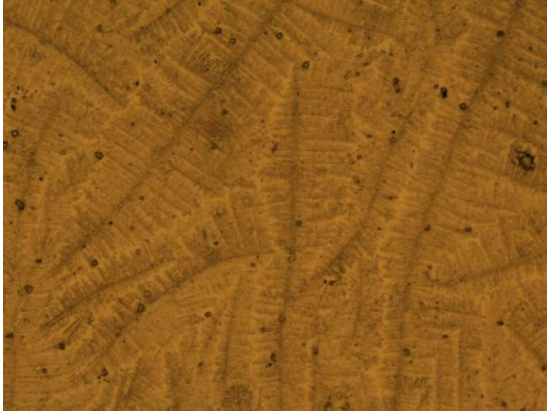


Рисунок 14.5 - Мелкий и средний папоротник (без окраски, x40)



Рисунок 14.6 - Папоротник + мелкие кристаллы (без окраски, x40)

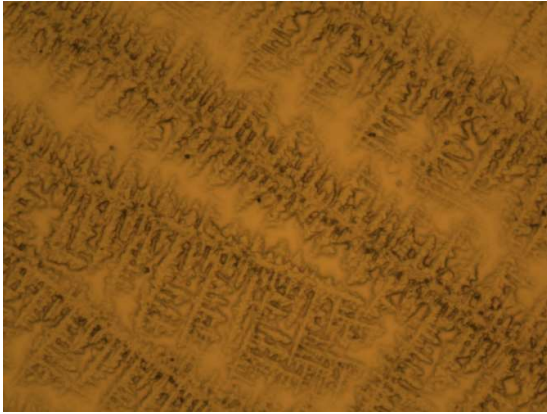


Рисунок 14.7 - Крупный папоротник с центрами кристаллизации (без окраски, x40)

Выявлены различия ИМТ ($p < 0,005$) и окружности живота ($p < 0,001$) у детей с наличием или отсутствием кристаллографического рисунка желчи в виде однородной картины. Так же выявлено различие окружности живота у детей с изменением рисунка в виде папоротника с мелкими кристаллами ($p < 0,01$).

4.2 Состояние печени при ожирении у детей

4.2.1 Результаты ультразвукового исследования печени у детей с ожирением

Результаты ультразвукового исследования печени у детей с ожирением представлены в таблице 29.

Таблица 29 - Данные ультразвукового исследования печени

Признак	Основная группа, n=80		Группа сравнения, n=46		p
	n	%	n	%	
Печень увеличена	49	61,25	0	0,00	p<0,01
контуры печени ровные	80	100,00	46	100,00	н.р.
контуры печени четкие	80	100,00	46	100,00	н.р.
эхогенность печени средняя	22	27,50	46	100,00	p<0,01
эхогенность печени повышена	58	72,50	0	0,00	p<0,01
эхоструктура печени однородная	69	86,25	46	100,00	p<0,01
эхоструктура печени не однородная	3	3,75	0	0,00	н.р.
эхоструктура печени уплотнена	8	10,00	0	0,00	p<0,05
воротная вена расширена	0	0,00	0	0,00	н.д.
обеднен сосудистый рисунок печени	37	46,25	0	0,00	p<0,01

Продолжение таблицы 29

затухание УЗ-сигнала	9	11,25	0	0,00	н.р.
Примечание — н.р. - недостоверные различия. Данные представлены абсолютными значениями и в %; парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 .					

Как следует из таблицы, только у детей с ожирением имеются сонографические признаки НАЖБП – увеличение размеров печени, повышение её эхогенности, уплотнение, обеднение сосудистого рисунка и затухание ультразвукового сигнала. Учитывая наличие у каждого больного нескольких признаков НАЖБП, этот диагноз эхографически установлен у 65,00% детей с ожирением. Выявлены различия ИМТ у детей с наличием или отсутствием большинства УЗ-признаков стеатоза печени (таблица 30).

Таблица 30 – Различия ИМТ у детей с наличием или отсутствием изменений, выявленными на УЗИ печени

Признак	ИМТ, U	p
увеличение размеров печени	618,50	p<0,0001
эхогенность печени средняя	527,50	p<0,0001
эхогенность печени повышена	526,50	p<0,0001
эхоструктура печени однородная	273,00	p<0,005
эхоструктура печени не однородная	136,00	н.р.
эхоструктура печени уплотнена	161,00	p<0,005
обеднен сосудистый рисунок печени	733,50	p<0,0001
затухание УЗ-сигнала	308,50	p<0,05
уплотнение тканей по ходу внутрипеченочных желчных ходов и сосудов	858,50	н.р.
Примечание — н.р. - не значимые различия. U-критерий Манна-Уитни, различия значимы (p<0,05).		

Выявление наиболее типичного для детей с ожирением кристаллографического рисунка при исследовании желчи (папоротник + мелкие кристаллы) имело статистически значимую взаимосвязь с утолщением и уплотнением стенок желчного пузыря и гиперэхогенностью печени по данным УЗИ (таблица 31).

Таблица 31 - Взаимосвязь между изменениями, выявленными на УЗИ печени и изменениями кристаллографического рисунка

УЗИ признаки	однородная картина	средние и мелкие кристаллы	грубые неструктурные тяжи	"кресты"	мелкий и средний папоротник	папоротник + мелкие кристаллы	крупный папоротник с центрами кристаллизации
Печень эхогенность повышена	U=98,00 p<0,005	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.	U=42,00 p<0,01	н.р.
уплотнение тканей по ходу внутрипеченочных желчных ходов и сосудов	н.р.	U=60,00 p<0,05	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.
желчный пузырь: увеличен в размерах	н.р.	н.р.	н.р.	U=10,50 p<0,05	н.р.	н.р.	н.р.
желчный пузырь: имеет изменение формы, изгиб	U=105,00 p<0,005	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.
желчный пузырь: гипотония	н.р.	н.р.	н.р.	U=9,00 p<0,05	н.р.	н.р.	н.р.

Продолжение таблицы 31

желчный пузырь: стенки уплотнены, утолщены	U= 119,00 p<0,01	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.	U= 57,00 p<0,05	н.р.
желчный пузырь: содержимое осадок	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.	U= 4,00 p<0,05
Примечание — н.р. - не значимые различия. U-критерий Манна-Уитни, различия значимы (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).

Таким образом, такие ультразвуковые показатели состояния гепатобилиарной системы, как утолщение и уплотнение стенок желчного пузыря, гиперэхогенность печени, уплотнение тканей по ходу внутрипеченочных желчных ходов и сосудов, наличие осадка в желчном пузыре могут рассматриваться, как косвенные признаки начальной стадии камнеобразования у детей с ожирением и служить показаниями для проведения кристаллографии желчи у больных с ожирением.

4.2.2 Особенности кровообращения печени у детей с ожирением

У подростков с ожирением отмечалось изменение как количественных, так и качественных показателей реогепаграммы. Наиболее значимым являлись различия в показателях Rb (базовое сопротивление), позволяющим судить о среднем уровне кровенаполнения тканей. Полученные данные отражены в таблице 32. Как следует из таблицы, у детей с ожирением базовое сопротивление обеих долей печени и селезенки оказалось значимо выше, чем в группе сравнения. 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.

Таблица 32 - Показатели реогепаграфии у подростков с ожирением (M±m)

Параметры		Основ группа, n= 33	Контрольная группа, n = 26	p
ЧСС ИРГТ	1	73,55 ± 12,96	55,09 ± 21,42	н.р.
	2	74,18 ± 16,11	60,24 ± 21,38	н.р.
	3	77,85 ± 13,35	63,09 ± 20,84	н.р.
ЧСС в области правой доли печени	1	73,55 ± 12,96	55,09 ± 21,42	н.р.
	2	74,18 ± 16,11	60,24 ± 21,38	н.р.
	3	77,85 ± 13,35	63,09 ± 20,84	н.р.
ЧСС в области левой доли печени	1	73,55 ± 12,96	55,09 ± 21,42	н.р.
	2	74,18 ± 16,11	60,24 ± 21,38	н.р.
	3	77,85 ± 13,35	63,09 ± 20,84	н.р.
ЧСС в области селезенки	1	73,55 ± 12,96	55,09 ± 21,42	н.р.
	2	74,18 ± 16,11	60,24 ± 21,38	н.р.
	3	77,85 ± 13,35	63,09 ± 20,84	н.р.
РИ ИРГТ	1	1,95 ± 0,58	2,10 ± 0,95	н.р.
	2	2,05 ± 0,74	1,95 ± 0,94	н.р.
	3	2,11 ± 0,75	2,01 ± 1,14	н.р.

Продолжение таблицы 32

РИ ПДП	1	$0,56 \pm 0,22$	$0,42 \pm 0,33$	н.р.
	2	$0,66 \pm 0,24$	$0,83 \pm 0,81$	н.р.
	3	$0,64 \pm 0,23$	$0,46 \pm 0,36$	н.р.
РИ ЛДП	1	$0,93 \pm 0,37$	$0,51 \pm 0,50$	н.р.
	2	$1,02 \pm 0,38$	$0,61 \pm 0,47$	н.р.
	3	$1,28 \pm 1,89$	$0,65 \pm 0,53$	н.р.
РИ селезенка	1	$0,52 \pm 0,22$	$0,45 \pm 0,35$	н.р.
	2	$0,57 \pm 0,28$	$0,42 \pm 0,38$	н.р.
	3	$0,60 \pm 0,29$	$0,36 \pm 0,34$	н.р.
Rb ИРГТ в Ом	1	$207,27 \pm 30,11$	$188,55 \pm 63,59$	н.р.
	2	$216,67 \pm 59,91$	$190,85 \pm 63,76$	н.р.
	3	$203,61 \pm 30,85$	$189,70 \pm 63,25$	н.р.
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
Rb селезенки в Ом	1	$186,73 \pm 28,80$	$93,76 \pm 49,54$	<0,05
	2	$189,09 \pm 29,77$	$94,36 \pm 49,84$	<0,05
	3	$188,03 \pm 29,72$	$93,70 \pm 49,48$	<0,05
Сегмент А ИРГТ	1	$0,12 \pm 0,03$	$0,09 \pm 0,03$	н.р.
	2	$0,12 \pm 0,03$	$0,09 \pm 0,04$	н.р.
	3	$0,14 \pm 0,04$	$0,10 \pm 0,05$	н.р.
Сегмент А ПДП	1	$0,15 \pm 0,06$	$0,15 \pm 0,07$	н.р.
	2	$0,15 \pm 0,05$	$0,10 \pm 0,04$	н.р.
	3	$0,15 \pm 0,05$	$0,15 \pm 0,09$	н.р.
Сегмент А ЛДП	1	$0,14 \pm 0,03$	$0,14 \pm 0,06$	н.р.

Продолжение таблицы 32

	2	$0,15 \pm 0,04$	$0,16 \pm 0,09$	н.р.
	3	$0,15 \pm 0,03$	$0,15 \pm 0,09$	н.р.
Сегмент А селезенки	1	$0,19 \pm 0,09$	$0,13 \pm 0,06$	н.р.
	2	$0,18 \pm 0,09$	$0,13 \pm 0,06$	н.р.
	3	$0,17 \pm 0,04$	$0,12 \pm 0,06$	н.р.
КИТ ИРГТ	1	$71,40 \pm 6,19$	$56,92 \pm 16,29$	н.р.
	2	$70,87 \pm 4,65$	$55,12 \pm 15,41$	н.р.
	3	$70,35 \pm 11,44$	$50,89 \pm 14,42$	н.р.
КИТ ПДП	1	$78,83 \pm 8,31$	$73,40 \pm 32,24$	н.р.
	2	$84,50 \pm 30,64$	$56,64 \pm 16,25$	н.р.
	3	$77,65 \pm 5,55$	$61,41 \pm 18,53$	н.р.
КИТ ЛДП	1	$81,21 \pm 7,41$	$63,81 \pm 17,70$	н.р.
	2	$80,53 \pm 7,41$	$61,15 \pm 17,79$	н.р.
	3	$80,67 \pm 5,73$	$69,76 \pm 29,86$	н.р.
КИТ селезенка	1	$80,10 \pm 11,5$	$62,98 \pm 17,47$	н.р.
	2	$87,72 \pm 41,07$	$72,68 \pm 51,82$	н.р.
	3	$86,07 \pm 24,21$	$63,83 \pm 28,60$	н.р.

Примечание — Данные представлены средним значением и средним квадратическим отклонением ($M+m$); парное сравнение групп - критерий Манна-Уитни.

н.р. - не значимые различия. ЧСС – частота сердечных сокращений. РИ – реографический индекс или высота реографических волн (реографический индекс). ИРГТ - Интегральная реография тела. ПДП – правая доля печени.

ЛДП – левая доля печени. КИТ - коэффициент интегральной тоничности. 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 .

У детей группы сравнения значимо чаще (в 92,3%) отмечались нормальные показатели печеночной гемодинамики и полностью отсутствовали органические

нарушения. Характеристика внутрипеченочной гемодинамики у обследованных детей представлена в таблице 33.

Таблица 33 - 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	
Кровенаполнение печени снижено	33	100	6	23,1	< 0,001	
Эластичность сосудистого русла норма	28	84,8	24	92,3	н.р.	
Эластичность сосудистого русла снижено	5	15,2	2	7,7	н.р.	
Изменения реографической волны ПДП	2	6,1	0	0	н.р.	
Изменения реографической волны ЛДП	4	12,1	0	0	н.р.	
Изменения реографической волны центральных вен	7	21,2	1	3,8	н.р.	
Блок на уровне всего синусоида	7	21,2	0	0	< 0,05	
Блок на уровне селезенки	1	3	0	0	н.д	
Нарушение гемодинамики за счет:	нарушения нет	3	9,1	24	92,3	< 0,001
	венозного притока	3	9,1	0	0	н.р.
	венозного оттока	6	18,2	1	3,8	н.р.
	Венозного притока и оттока	14	42,4	1	3,8	< 0,001
	Компенсаторного усиления артериального притока	2	6,1	0	0	н.р.

Продолжение таблицы 33

Венозный отток селезенки норма		13	39,4	24	92,3	< 0,001
Венозный отток селезенки снижен		20	60,6	2	7,7	< 0,001
Нарушен венозного притока (функциональный характер)		20	60,6	2	7,7	< 0,001
Органический характер		8	24,2	0	0	< 0,01
Внутрипеченочная гипертензия	предсинусоидальная ВГ	1	3	0	0	н.р.
	синусоидальная ВГ	8	24,2	2	7,7	н.р.
	постсинусоидальная ВГ	0	0	2	7,7	н.р.
Пред-, пост- и синусоидальная внутрипеченочная гипертензия		7	21,2	0	0	< 0,05
Портальная гипертензия		4	12,1	0	0	н.р.
Реографические признаки нарушения пассажа желчи		1	3	1	3,8	н.р.
Начальные нарушения портопеченочного кровообращения		2	6,1	0	0	н.р.
Начальные фиброзные изменения в печени		2	6,1	0	0	н.р.
Примечание — н.р. - не значимые различия. Данные представлены абсолютными значениями и в %; парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 .						

Типичная ПГГ у пациента с ожирением представлена на рисунке 15.

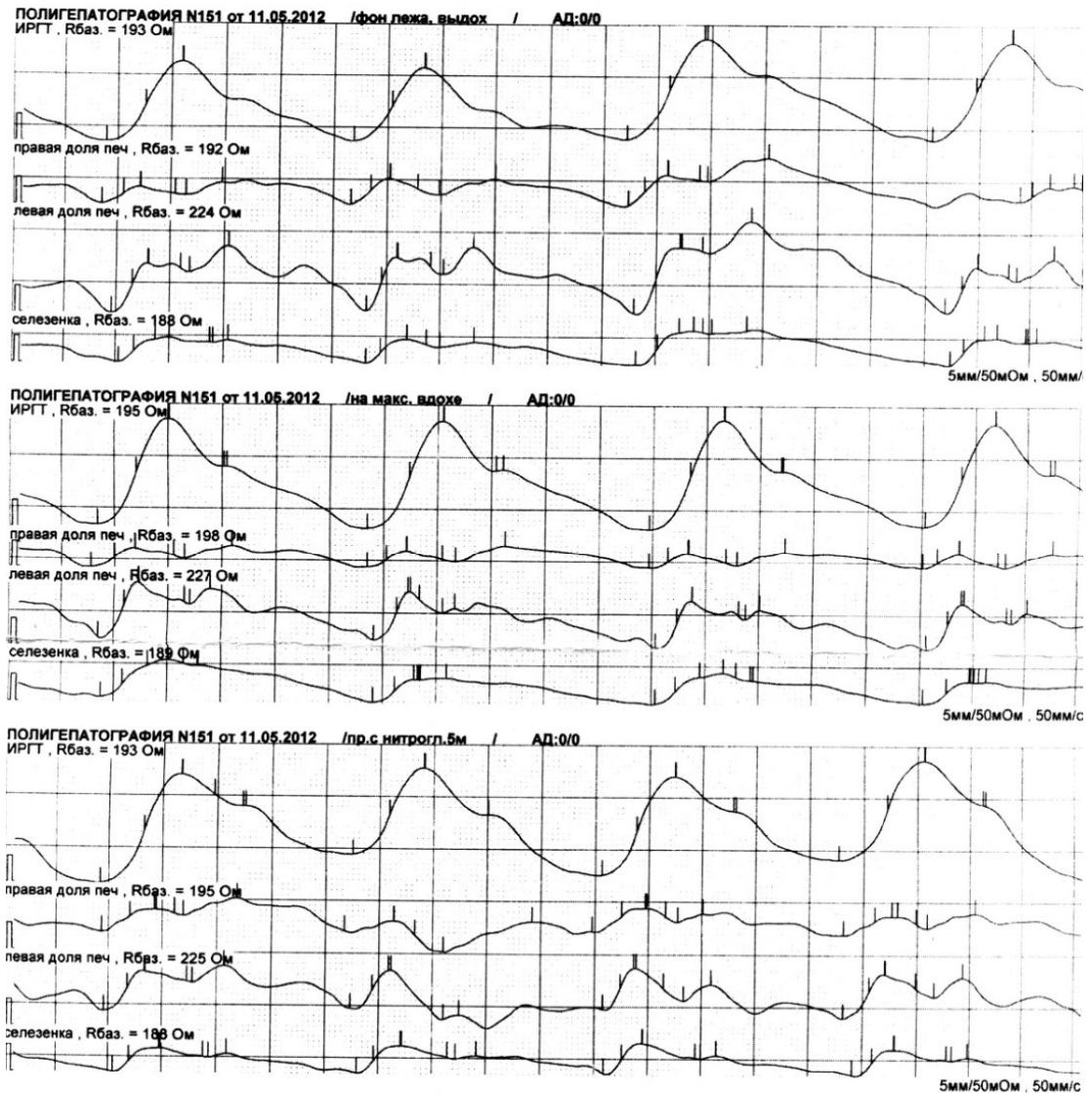


Рисунок 15 - ПГГ Александра К. 16 лет, 4 степень ожирения

Примечание — Кровенаполнение печени снижено. Эластичность сосудистого русла правой доли печени снижена. Нарушение гемодинамики обусловлено развитием блока на уровне всего синусоида. Снижение венозного оттока из селезенки. Признаки портальной гипертензии. Нарушение портопеченочной гемодинамики можно сопоставить с 1-2 ст. фиброза.

Статистически значимое влияние и корреляционная связь показателей полигепатологии с массой тела, ИМТ и окружностью живота представлена в таблице 34.

Таблица 34 - Статистически значимое влияние и корреляционная связь показателей полигепатографии с массой тела, ИМТ и окружностью живота

Показатели		Вес	ИМТ	ОЖ
РИ ЛДП 1		н.р.	r=0,25, p<0,05	r=0,71, p<0,05
РИ ЛДП 2		н.р.	н.р.	r=0,60, p<0,05
РИ ЛДП 3		н.р.	н.р.	r=0,61, p<0,05
БС ПДП 1		н.р.	r=0,30, p<0,05	r=0,53, p<0,05
БС ПДП 2		н.р.	r=0,30, p<0,05	r=0,52, p<0,05
БС ПДП 3		н.р.	r=0,30, p<0,05	r=0,54, p<0,05
БС ЛДП 1		н.р.	r=0,26, p<0,05	r=0,69, p<0,05
БС ЛДП 2		н.р.	r=0,29, p<0,05	r=0,68, p<0,05
БС ЛДП 3		н.р.	r=0,29, p<0,05	r=0,70, p<0,05
Снижение кровенаполнения печени		U=407,50, p<0,001	U=337,00, p<0,001	U=517,00, p<0,005
Блок на уровне всего синусоида		U=343,00, p<0,05	U=319,00, p<0,01	н.р.
Внутрипеченочная гипертензия (ВГ)	предсинусоидальная ВГ	U=327,50, p<0,005	н.р.	н.д.
	синусоидальная ВГ	U=613,00, p<0,01	U=600,00, p<0,01	U=615,50, p<0,05
	постсинусоидальная ВГ	н.р.	н.р.	н.р.
Снижение венозного притока и оттока		U=252,50, p<0,0001	U=287,50, p<0,0001	U=360,00 p<0,005
Снижение венозного оттока селезенки		U=629,50, p<0,01	U=594,00, p<0,005	н.р.
Примечание — н.р. - не значимые различия. 1 – фоновая запись при положении				

Продолжение таблицы 34

пациента лежа на спине; 2 – функциональная проба с задержкой дыхания после обычного вдоха; 3 – функциональная проба с нитроглицерином. Корреляционный анализ по методу Спирмена (r), U-критерий Манна-Уитни.

Итак, при исследовании выявлена отчетливая взаимосвязь между наличием ожирения у подростков и состоянием портопеченочной гемодинамики. Высокая информативность в сочетании с простотой выполнения позволяют рекомендовать метод полигепатографии для ранней диагностики поражения печени при ожирении и мониторинга лечения.

4.2.3 «Неморфологическая биопсия печени» у детей с ожирением

У 40 детей с ожирением проведена «неморфологическая биопсия печени» - тест 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. И 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), заключение результата теста ФиброМакс данного пациента приведены в Приложении А.

Ни у одного из обследованных детей не получены положительные результаты ЭшТеста (выявление алкогольного стеатогепатита). Размах ИМТ в группе детей с ожирением, имеющим установленный диагноз НАЖБП, по данным теста ФиброМакс представлен на рисунке 16.

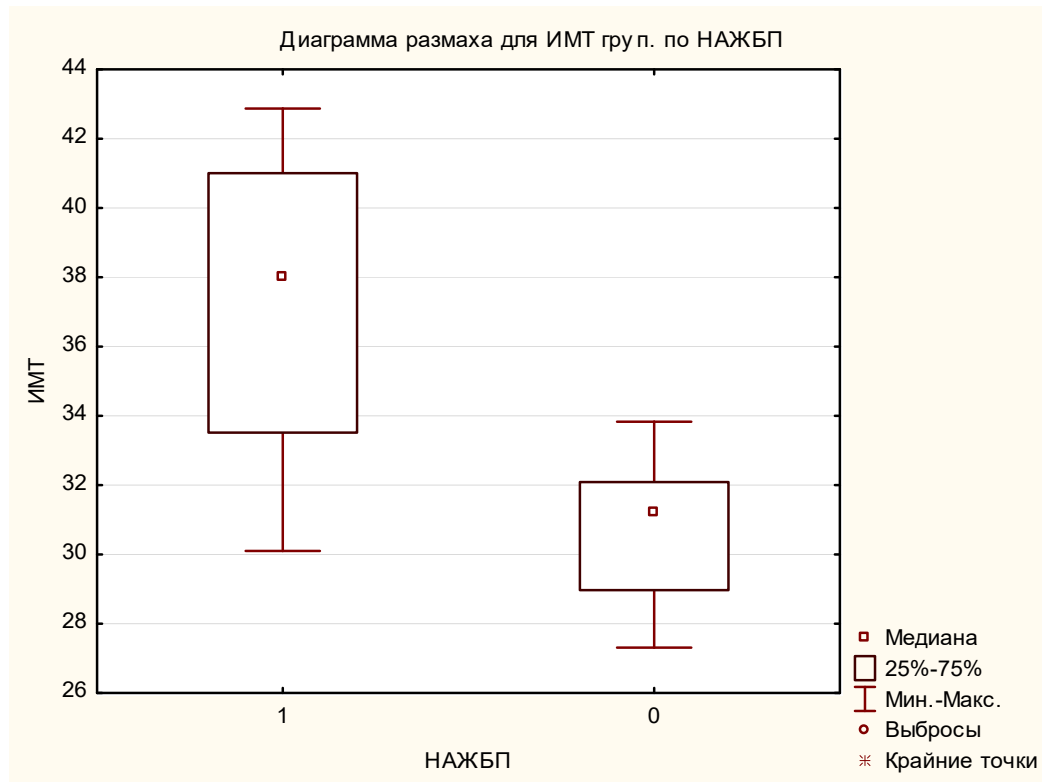


Рисунок 16 - Размах ИМТ в группе детей с ожирением, имеющим установленный диагноз НАЖБП, по данным теста ФиброМакс (где 1- имеет НАЖБП, 0 – не имеет)

Т.о., частота НАЖБП по данным теста ФиброМакс составляет 40%, по данным УЗИ – 65,00%, по биохимическому методу – 8,89% (см. рисунок 17). Учитывая тот факт, что полученные с помощью теста ФиброМакс данные совпадают с представленными в литературе морфологическими результатами [201], считаем, что этот тест наиболее адекватно отражает наличие НАЖБП у детей и рекомендуем его для диагностики НАЖБП у детей.

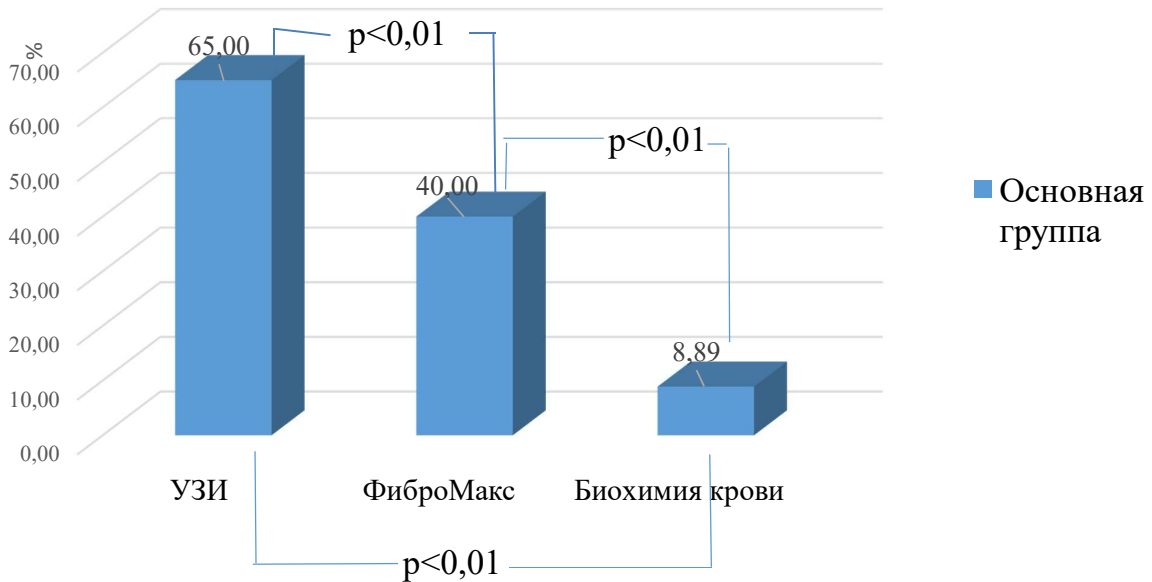


Рисунок 17 - Частота выявления НАЖБП у детей с ожирением по данным разных методов исследования

Примечание — Данные представлены в %.

4.2.4 Влияние гепатобилиарной патологии на качество жизни

У детей с наличием или отсутствием НАЖБП выявлены различия по индексам, отображающим такие изменения показателей качества жизни как физическое функционирование ($p < 0,05$), общее состояние здоровья ($p < 0,0001$), жизненная активность ($p < 0,01$) и психическое здоровье ($p < 0,05$). У детей с наличием или отсутствием дисфункции желчного пузыря по гипотоническому типу выявлены различия по индексам, отображающим физическое функционирование ($p < 0,05$) и общее состояние здоровья ($U=174,50$, $p < 0,05$), данные представлены в таблице 35.

Таблица 35 – Влияние гепатобилиарной системы на качество жизни

	PH - физ. компо- нент здоровья	PF	RP	BP	GH	MH - псих. компо- нент здоровья	VT	SF	RE	MH
НАЖБП	н.р.	U= 175,50 p<0,05	н.р.	н.р.	U= 75,00 p<0,0001	н.р.	U= 153,50 p<0,01	н.р.	н.р.	U= 160,00 p<0,05
Дисфункция ЖП по гипотоническому типу	н.р.	U= 168,00 p<0,05	н.р.	н.р.	U= 174,50 p<0,05	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.
реактивные изменения ПЖ по УЗИ	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.
ЖКБ начальная стадия	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.
ЖКБ, холелитиаз	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.	н.р.
Примечание — н.р. - не значимые различия. U-критерий Манна-Уитни, различия значимы (p<0,05).										

4.2.5 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 (результатирующей) переменной использовалась качественная переменная - группа детей с ожирением,

(0 – нет НАЖБП (n=29), 1 – есть НАЖБП (n=11)). В качестве дискриминантных переменных, способных оказать влияние на наличие НАЖБП, использовались следующие переменные:

- ✓ Отягощенная наследственность у родителей по ожирению, сахарному диабету, гипертонической болезни
- ✓ По УЗИ печень увеличена
- ✓ По УЗИ эхогенность печени повышена
- ✓ По УЗИ эхогенность печени уплотнена
- ✓ По УЗИ затухание УЗ-сигнала
- ✓ По УЗИ увеличены размеры желчного пузыря
- ✓ Наличие нарушения толерантности к углеводам
- ✓ Наличие инсулинорезистентности
- ✓ Наличие черного акантоза
- ✓ По ПГГ – снижение кровенаполнения печени
- ✓ По ПГГ – снижение эластичности сосудистого русла
- ✓ По ПГГ – нарушения гемодинамики по правой, левой долям печени, по центральным венам, селезенке
- ✓ По ПГГ – нарушение гемодинамики за счет венозного оттока и венозного притока
- ✓ По ПГГ наличие пред-, пост- и синусоидальной внутripеченочной гипертензии
- ✓ По ПГГ – количественные показатели реографического индекса и базового сопротивления в разных сегментах
- ✓ По ПГГ – изменения носят функциональный или органический характер
- ✓ По ПГГ – имеются начальные фиброзные изменения в печени\
- ✓ Б/х показатели (АЛТ, АСТ, липидограмма, триглицериды, глюкоза, НОМА-индекс)
- ✓ Наличие изменения кристаллографического рисунка

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 36).

Таблица 36 - Дискриминантные переменные и соответствующие коэффициенты, имеющие вклад соответствующей переменной в дискриминацию совокупностей

Дискриминантные переменные	Дискриминантный коэффициент
По УЗИ эхогенность печени повышена (0-нет признака, 1 – есть признак)	54,26
ИМТ	0,98
По ПГГ – изменения носят органический характер, стойкие изменения (0-нет признака, 1 – есть признак)	11,52
По ПГГ нарушение гемодинамики за счет венозного притока (0-нет признака, 1 – есть признак)	-5,41
По УЗИ обеднен сосудистый рисунок (0-нет признака, 1 – есть признак)	5,67
продолжительность болезни (ожирения) (года)	-0,66
Constant	-49,52

На основе проведенных расчетов нами предложен новый способ диагностики НАЖБП у детей с ожирением (подана заявка к рассмотрению на изобретение № 2018108526/14(013148) от 07.03.2018.), 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 по формуле (2):

$$D_0 = (54,26 * \text{эхогенность печени повышена}) + (0,98 * \text{ИМТ}) + (11,52 * \text{наличие органических изменений на ППГ}) + (-5,41 * \text{нарушение гемодинамики за счет венозного притока}) + (5,67 * \text{обеднен сосудистый рисунок}) + (-0,66 * \text{в продолжительность болезни}) - 49,52 \quad (2)$$

Оценка результата проводится 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%).

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распространенность ожирения среди детского населения России колеблется от 3-5 до 20% (Branca F., Nikogosian H., Lobstein T., 2009г.; Строев Ю. И., 2006г.). Основными органами-мишенями при ожирении признаны сердечнососудистая система, печень, почки. Избыточная масса тела – один из основных факторов риска развития многих заболеваний, таких как СД, АГ, ИБС, заболевания печени и желчного пузыря и многих других (Петеркова В.А., Ремизов О.В., 2004г.; Esposito K., Guigliano D., 2006г.). При ожирении распространенность НАЖБП составляет 79-93%, причем НАСГ диагностируется у 18,5-26%, фиброз у 20-37%, цирроз печени у 9-10% больных (Musso G., Gambino R., Cassader M., 2010г.). В последние десятилетия отмечается увеличение частоты встречаемости НАЖБП среди детей: в среднем у 3% общей детской популяции и у 53% детей с ожирением (Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Буличенко М.А., Воробьев А.В., Никонов Е.Л., Ивашкин В.Т., 2010г.). Заболевание, начавшееся в детском или подростковом возрасте, может сохраняться и во взрослой жизни и явиться причиной цирроза печени у 10%-20% пациентов (Петеркова В.А., Ремизов О.В., 2004г.; Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Буличенко М.А., Воробьев А.В., Никонов Е.Л., Ивашкин В.Т., 2010г.).

Диагностика НАЖБП у детей представляет определенные трудности в связи с отсутствием четкой клинической симптоматики, необходимости исключения ряда заболеваний печени, ограничений использования в детской практике инвазивных и лучевых методов диагностики.

Целью данной работы было усовершенствование комплексной оценки морфофункционального состояния гепатобилиарной системы при ожирении у детей. Для решения поставленных задач обследовано 90 детей и подростков в возрасте от 8 до 17 лет с экзогенно-конституциональным ожирением. Диагноз устанавливался на основании Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков (2014г) [325]. Большинство детей имели вторую (32,22%) и третью (35,56%) степень ожирения. В группу

сравнения вошли 50 детей и подростков со средними показателями роста и массы тела для своего возраста и пола. В обеих группах преобладали подростки 14-17 лет (80% и 78% соответственно). Обе группы обследованы по единому протоколу, включавшему анамнестическое и физикальное обследование, антропометрию, ЭКГ, биохимическое исследование крови, УЗИ органов гепатобилиарной системы, эхохолестистографию. С помощью опросника SF-36 (от англ. Health Status Survey) оценивалось качество жизни с выделением оценки влияния ожирения на физическую и эмоциональную составляющую. Специальные исследования включали полигепатографию, кристаллографию у детей обеих групп и тест ФиброМакс – у 40 пациентов основной группы. Тест ФиброМакс – это комплекс биохимических тестов (ФиброТест, АктиТест, СтатоТест, ЭшТест), позволяющий установить стадию фиброза печени.

В метаболическом портрете детей с ожирением привлекает внимание большое количество жалоб общего характера, среди которых выделяются признаки психоэмоциональной лабильности и жалобы на одышку при физической нагрузке. Характерной особенностью является отсутствие жалоб на боли в животе у большинства детей с ожирением (70,0%), а при их наличии – отсутствие четкой локализации, связи с приемом пищи, с физической нагрузкой и временем суток. Не получено значимых различий и в характере диспептического синдрома между пациентами основной группы и группой сравнения. Эти данные подчеркивают отсутствие специфических жалоб, указывающих на патологию пищеварения в целом и гепатобилиарной системы у детей с ожирением, что затрудняет диагностику. Отсутствие специфической клинической картины НАЖБП у детей отмечают большинство авторов. Самым частым признаком является ожирение, его частота составляет 81% [73]. У большинства детей начало ожирения пришлось на дошкольный (31,11%) и младший школьный возраст (25,56%), причём преобладало непрерывно прогрессирующее повышение массы тела (62,22%). Это можно связать с изменением характера питания в этом возрасте в сторону избыточной калорийности при ограничении физической активности. Однако оценка наследственной отягощенности не позволяет исключить генетические факторы.

Так, наследственность по линии матери значимо чаще, чем в группе сравнения, отягощена не только по ожирению, но и по сахарному диабету, по онкопатологии и по патологии сердечнососудистой системы. У родственников со стороны отца значимо чаще присутствовало ожирение и сахарный диабет. Генетическую составляющую в развитии ожирения у детей подтверждает выявленные различия ИМТ с наличием или отсутствием наследственной отягощенности по обеим линиям: ожирение по линии матери и отца, сахарный диабет, онкопатология, гипертоническая болезнь и аллергические заболевания по линии матери. Причем на возникновение ожирения с риском развития в дальнейшем полного метаболического синдрома, очевидно, наибольшее влияние оказывает наследственность со стороны матери. Среди пробандов основной группы в 26,67% ожирение отмечено у обоих родителей, в 42,22% - только у матери; гипертоническая болезнь – в 48,89% только у матери и лишь в 10% у обоих родителей. Аналогичная картина и в отношении сахарного диабета: в 23,33% - только у матери, в 6,67% - и у матери, и у отца. Особого внимания заслуживают дети основной группы, в родословной которых присутствовала отягощенность по ожирению, диабету и гипертонической болезни с обеих сторон, что подтверждается выявленными различиями ИМТ.

Определенное влияние на развитие ожирения оказывает перинатальный период. В основной группе значимо чаще имела место родовая травма, асфиксия в родах (24,44% против 10,00% в группе сравнения, $p < 0,05$), а также масса тела при рождении более 4 кг (7,78% против 4,00%, $p < 0,05$) с последующей патологической потерей массы тела (4,44% и 2,00%, $p < 0,05$).

Катамнез детей основной группы отягощен рядом патологических состояний на первом году жизни, имевших место значимо чаще, чем у детей в группе сравнения. К таким состояниям относятся рахит (14,44% и 0,00%), паратрофия (12,22% и 0,00%), отставание в психомоторном развитии (7,78% и 0,00%). Атопический дерматит отмечен у 17,78% детей основной группы в возрасте до 1 года; после года аллергические заболевания диагностированы у 42,22% детей с ожирением против 24,0% в группе сравнения ($p < 0,05$). Дети с ожирением в 3½ раза

чаще болели острыми респираторными инфекциями (35,56% против 10,0%), в 2 раза чаще у них выявлялась ЛОР-патология (37,78% и 14,0%, $p < 0,01$). Между этими состояниями и ИМТ установлена высокая степень положительной корреляции, также как между ИМТ и острой кишечной патологией. Очевидно, последнее связано с нарушением биоценоза кишечника, существенно влияющим на трофический статус организма в целом.

Итак, предрасполагающими факторами к развитию экзогенно-конституционального ожирения, по нашим данным, можно считать отягощенную наследственность по компонентам метаболического синдрома (ожирение, сахарный диабет, болезни сердечнососудистой системы) с преимущественным влиянием генетических особенностей матери, а также патологию перинатального периода – травмы и асфиксию в родах. Паратрофия в младенческий период признается многими педиатрами как фактор риска ожирения в последующие годы [67, 258]. Установлена ассоциация между ожирением с одной стороны и аллергическими заболеваниями и частой респираторной патологией – с другой стороны. Однако причинно-следственные связи между этими состояниями требуют дополнительного изучения и выходят за рамки нашего исследования. Ожирение нередко ассоциируется с патологией щитовидной железы, что подтверждается и нашими данными: у 20% детей основной группы диагностирован эутиреоидный зоб, чего не наблюдалось в группе сравнения. Выявленные нами факторы риска развития экзогенно-конституционального ожирения согласуются с данными других авторов [2, 6, 73, 317]

По результатам нашего исследования прогрессирующее ожирение трансформируется в метаболический синдром. У детей основной группы значимо чаще выявлялась стойкая артериальная гипертензия (АГ) (27,78% против 0,00% в группе сравнения) и лабильная АГ (31,11% против 8,0%). О формирующейся инсулинорезистентности говорят черный акантоз (67%), гиперинсулинемия ($17,95 \pm 4,90$ мкЕД/мл при норме до 10,4 мкЕД/мл) и повышенный индекс НОМА ($3,98 \pm 1,08$ против $2,18 \pm 0,63$ в группе сравнения, $p < 0,005$). Липидограмма прогрессивно смещается в сторону атерогенности с увеличением

продолжительности ожирения. Показатели углеводного обмена и липидограммы коррелируют с ИМТ и с окружностью талии. Согласно диагностическим критериям определения метаболического синдрома (МС) для педиатрической практики, разработанным Международной Диабетической Ассоциацией в 2007 г [86] в группе обследованных нами детей с ожирением МС диагностирован у 24 человек (26,67%). Из них наиболее частым сочетанием компонентов МС было увеличение окружности живота более 90-го перцентиля, повышение АГ более 90-го возрастного перцентиля, нарушение толерантности к глюкозе и дислипидемия.

Признаки МС существенно влияют на качество жизни. По данным опросника SF физический компонент здоровья имел прямую связь с окружностью талии ($r=0,37$, $p<0,05$), психический компонент – обратную связь с ИМТ ($r= -0,47$, $p<0,05$) и с продолжительностью ожирения ($r= -0,44$, $p<0,05$).

Как отмечено выше, анамнестические и физикальные данные представляют мало оснований для диагностики патологии гепатобилиарного тракта у детей с ожирением. В основной группе значимо чаще определялись увеличение печени и её болезненность при пальпации, а также изменения в ротовой полости – «географический язык» его отёчность, белый налет на языке. Инструментальные методы значительно расширяют диагностические возможности. Ультразвуковое исследование выявило в основной группе значимо более частые признаки гипомоторной дисфункции желчного пузыря (ЖП) – гипотонию и увеличение его размеров. Выявлены различия ИМТ с наличием или отсутствием таких параметров, как гипотония ЖП ($p<0,00$); увеличение размеров ЖП ($p<0,0001$). Моторно-эвакуаторная функция ЖП у детей с ожирением значительно снижена, что создает предпосылки для формирования сладжа и развития желчекаменной болезни (ЖКБ) в дальнейшем. Нечеткость клинических признаков ЖКБ при ожирении у детей требует применения доступных и точных методов диагностики, особенно для диагностики на первой, биохимической стадии болезни. Для определения коллоидной стабильности желчи у 28 детей основной группы и 20 детей группы сравнения проведена оценка аспирированной при эндоскопическом исследовании желчи методом дегидратационной самоорганизации. Результаты свидетельствуют

о нарушении начальной, биохимической стадии ЖКБ (картина папоротника с крупными или мелкими крестами, или центрами кристаллизации) у 42,86% детей с ожирением и только у 10% детей с нормальным ИМТ. Наиболее типичный для детей с ожирением кристаллографический рисунок при исследовании желчи (папоротник + мелкие кристаллы) имел статистическую взаимосвязь с утолщением и уплотнением стенок желчного пузыря и гиперэхогенностью печени.

Таким образом, такие ультразвуковые показатели состояния гепатобилиарной системы, как утолщение и уплотнение стенок желчного пузыря, гиперэхогенность печени, уплотнение тканей по ходу внутривенных желчных ходов и сосудов, увеличение размеров желчного пузыря и его гипотония, могут рассматриваться как косвенные признаки начальной стадии камнеобразования у детей с ожирением и служить показаниями для проведения кристаллографии желчи у больных с ожирением.

У детей с ожирением значимо чаще выявлялись сонографические признаки НАЖБП – увеличение размеров печени, повышение её эхогенности, уплотнение, обеднение сосудистого рисунка и затухание ультразвукового сигнала. При этом у каждого больного определялось несколько патологических признаков. Диагноз НАЖБП эхографически установлен у 65,00% детей с ожирением. У детей группы сравнения не выявлено ни одного случая с сонографическими признаками НАЖБП. Выявлены различия ИМТ у детей с наличием или отсутствием большинства ультразвуковых признаков стеатоза печени. Сонография показала также и значимо более частое увеличение размеров и изменения эхогенности поджелудочной железы у детей с ожирением, чем в группе сравнения. Выявлены различия ИМТ при наличии и отсутствии данных признаков, что может быть расценено как проявление стеатоза поджелудочной железы.

По данным полиреогепатографии у подростков с ожирением наиболее значимые изменения отмечены в показателях Rb (базовое сопротивление), позволяющих судить о среднем уровне кровенаполнения печени. Оно снижено у пациентов основной группы в 100% (в группе сравнения – у 23,1% обследованных; $p < 0,001$). Нарушение гемодинамики значимо чаще имело место за счет венозного

притока и оттока (в 42,4% в основной группе и только в 3,8% - в группе сравнения; $p < 0,001$). У 21,2% детей с ожирением реографически выявлена пред-, пост- и синусоидальная внутripеченочная гипертензия, у 12,1% - портальная гипертензия. Начальные нарушения портопеченочного кровообращения и фиброзных изменений в печени обнаружены у 6,1% детей с ожирением. У детей с нормальным ИМТ таких изменений практически не отмечено.

По нашим данным выявлена отчетливая взаимосвязь между наличием ожирения у подростков и состоянием портопеченочной гемодинамики. Высокая информативность в сочетании с простотой выполнения позволяют рекомендовать метод полигепатографии для ранней диагностики поражения печени при ожирении и мониторинга лечения.

У 40 детей с ожирением проведена «неморфологическая биопсия печени» - тест 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 минимальным стеатозом печени на стадии S1 имелся также положительный результат по НешТесту – N1 (пограничное состояние, при котором повышается вероятность наличия неалкогольного стеатогепатита). При сравнении диагностической значимости примененных нами методов показано, что 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 морфологическими результатами [201], считаем, что этот тест наиболее адекватно отражает наличие НАЖБП у детей и рекомендуем его для диагностики НАЖБП у детей.

По данным опросника SF 36 патология гепатобилиарного тракта существенно влияет на качество жизни детей и подростков. Выявлены различия при наличии или отсутствии НАЖБП у детей с такими изменениями индексов качества жизни как физическое функционирование ($p < 0,05$), общее здоровье

($p < 0,0001$), жизненная активность ($p < 0,01$) и психическое здоровье ($p < 0,05$). С наличием или отсутствием выявленной дисфункции желчного пузыря по гипотоническому типу выявлены различия с физическим функционированием ($p < 0,05$) и общим состоянием здоровья ($p < 0,05$).

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 внутривенных 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%, $p < 0,01$). Выявлена 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 ППГ и нарушение гемодинамики за счет венозного притока) с последующим расчетом дискриминантной функции по формуле: $D_0 = (54,26 * \text{эхогенность печени повышена}) + (0,98 * \text{ИМТ}) + (11,52 * \text{наличие органических изменений на ППГ}) + (-5,41 * \text{нарушение гемодинамики за счет венозного притока}) + (5,67 * \text{обеднен сосудистый рисунок}) + (-0,66 * \text{продолжительность болезни}) - 49,52$ 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 клинико-anamнестическое 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 ППГ и нарушение гемодинамики за счет венозного притока) с последующим расчетом дискриминантной функции по рассчитанной формуле.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АД - артериальное давление
АЛТ - Аланинаминотрансфераза
АОС – антиоксидантная схема
АСТ - аспаратаминотрансфераза
БС - базовое сопротивление
Буквенное обозначение шкал опросника SF-36:
ВГ - внутривенная гипертензия
ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения
ВСД – вегето-сосудистая дистония
ГБ – гипертоническая болезнь
ГГТ – гамма-глутамилтранс-пептидаза
ГЭРБ – гастроэзофагеальнорефлюксная болезнь
ДПК – двенадцатиперстная кишка
ЖКБ – желчекаменная болезнь
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЖП - желчный пузырь
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛ - интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
ИР - инсулинорезистентность
ИРГТ - Интегральная реография тела
ИРГТ - Интегральная реография тела
КИТ - коэффициент интегральной тоничности
КИТ - коэффициент интегральной тоничности
КТ – компьютерная томография
Л – лямблиоз

ЛДП – левая доля печени

ЛДП – левая доля печени

ЛН – лактазная недостаточность

ЛП - липопротеиды

ЛПВП - липопротеиды высокой плотности

ЛПНП - липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП-липопротеиды очень низкой плотности

МКБ-10 - Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МРТ – магниторезонансная томография

МС - метаболический синдром

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит

НОГР - научное общество гастроэнтерологов России

ОЖ – окружность живота

Ом - Единица измерения электрического сопротивления

Ом – Единица измерения электрического сопротивления

ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения

ОХ - общий холестерин

ПГГ - полигепатография

ПДП – правая доля печени

ПДП – правая доля печени

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РИ – реографический индекс или высота реографических волн (реографический индекс)

РИ – реографический индекс или высота реографических волн (реографический индекс)

СД – сахарный диабет

СЖК – свободные жирные кислоты

СИБР – синдром избыточного бактериального роста

СО – слизистая оболочка

СОЖ – слизистая оболочка желудка
СР – свободные радикалы
СРК – синдром раздраженной кишки
СРО – свободное радикальное окисление
ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания
ССК – Холецистокинин (панкреозимин, Cholecystokinin)
ТАГ – триацилглицеролы
ТГ - триглицериды
УЗИ - ультрозвуковое исследование
ФЛ – фосфолипиды
ФНО - фактор некроза опухоли
ХГ – хронический гастрит
ХГД – хронический гастродуоденит
ХД – хронический дуоденит
ХС - холестерин
ХСН - хроническая сердечная недостаточность
ЦНС – центральная нервная система
ЧСС – частота сердечных сокращений;
ЩФ - щелочная фосфатаза
ЭПР - эндоплазматический ретикулум
ЭФГДС –эзофагогастродуоденоскопия
ЯБ ДПК – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
Rb – базовое сопротивление
cag – цитотоксин-ассоциированный ген
НОМА - Homeostasis Model Assessment
НР – Helicobacter pylori
НР – Helicobacter pylori
Rb – базовое сопротивление
SDS — standard deviation score

Буквенное обозначение шкал опросника SF-36:

PH - Physical Health - Физический компонент здоровья

PF - Physical Functioning - Физическое функционирование

RP - Role-Physical Functioning - Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием

BP - Bodily pain - Интенсивность боли

GH - General Health - Общее состояние здоровья

MH - Mental Health - Психологический компонент здоровья

VT - Vitality - Жизненная активность

SF - Social Functioning - Социальное функционирование

RE - Role-Emotional - Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акинин, А.Ю. Особенности двигательной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей при ожирении: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / А.Ю. Акинин. – Тюмень, 2006. – 22с.
2. Акмаева, Л.М. Факторы риска развития ожирения у детей / Л.М. Акмаева // Новая наука: теоретический и практический взгляд. – 2016. – №6-3 (87). – С.46-49.
3. Билиарные дисфункции при ожирении у детей / Е.И. Алешина [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - М., 2014. – Т.108, №8. – С.11-15.
4. Билиарный сладж: клинико-диагностические и лечебно-профилактические аспекты / О.Н. Царькова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2009, - № 6 - С.38-42.
5. Бабаян, М.Л. Гепатопротекторная терапия при заболеваниях печени у детей / М.Л. Бабаян, А.И. Хавкин // Лечащий врач. - 2013. - №1. - С. 80.
6. Бердышева, О.И. Клинико-метаболическая характеристика и оптимизация лечения детей с ожирением пре- и пубертатного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / О.И. Бердышева. - Екатеринбург, 2012. – 26 с.
7. Биохимические основы патологических процессов: учебное пособие / под ред. Е.С. Северина. - М.: Медицина, 2000. - 304 с.
8. Бокова, Т.А. Особенности клинического течения желчнокаменной болезни у детей с ожирением и метаболическим синдромом / Т.А. Бокова // Лечащий врач. - 2012. - № 11. - С. 66-69.
9. Бокова, Т.А. Патология гепатобилиарной системы у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом / Т.А. Бокова, Н.И. Урсова // Врач. - 2011. - № 1. - С. 56–58.

10. Бокова, Т.А. Желчнокаменная болезнь у детей с ожирением / Т.А. Бокова, Н.И. Урсова, Е.А. Потапова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2012. - №1. - С. 28-33.
11. Бокова, Т.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром у детей: клиничко-патогенетические взаимосвязи / Т.А. Бокова // Лечащий врач. - 2014. - №5. - С. 64-68.
12. Буеверов, А.О. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита / А.О. Буеверов, М.В. Маевская // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. — 2003. — №3. — С. 2–7.
13. Буеверов, А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени / А.О. Буеверов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2002. — № 4. — С. 21–25.
14. Гастроэнтерологические заболевания у детей с ожирением / О.П. Яковлева [и др.] // Материалы юбилейного XX Междунар. конгр. детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (Москва, 19-21 марта 2013 г.). – М., 2013. – С. 72-74.
15. Герасимов, А.Н. Медицинская статистика: учеб. пособие: [гриф] УМО / А.Н. Герасимов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2007. – 480 с.
16. Губонина, И.В. Клиничко-диагностические критерии желчнокаменной болезни в детском возрасте: автореф.дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / И В. Губонина. - СПб., 2001. - 26 с.
17. Гусева, А.А. Особенности состояния верхних отделов пищеварительного тракта у детей с избытком массы тела и ожирением / А.А. Гусева, М.М. Гурова, И.В. Зоря // Мед. вестн. Северного Кавказа. – 2010. – № 3. – С. 19-20.
18. Гусева, А.А. Состояние гепатобилиарной системы, метаболические характеристики и качество жизни у детей с избытком массы тела и ожирением / А.А. Гусева, М.М. Гурова // Вопросы детской диетологии. – 2013. – Т.11, № 2. – С. 24-28.

19. Дедов, И.И. Проблема ожирения: от синдрома к заболеванию / И.И. Дедов // Ожирение и метаболизм. - 2006. - № 1 (6). - С. 2–5.
20. Детская гастроэнтерология: истоки развития и перспективы изучения / А.М. Запруднов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2015. - 113 (1). - с. 4-12.
21. Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков // В кн.: Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой. - М.: Практика, 2014. - С. 163-183.
22. Диагностический алгоритм заболеваний билиарного тракта у детей / Л.В. Богомаз [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2010. - №1 - С. 8-14.
23. Желчнокаменная болезнь. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей / Т.Э. Скворцова [и др.] - М.: Форте принт, 2013. – 32 с.
24. Журавлева, М.В. Рациональная фармакотерапия неалкогольной жировой болезни печени у детей и взрослых / М.В. Журавлева, Т.М. Черных, Т.Р. Каменева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2014. - 106(6). - С. 56-65.
25. Заболевания печени и желчевыделительной системы = Krankheiten der Leber und des biliären Systems: перевод с немецкого / Волфганг Герок, Хуберт Е. Блюм; под общ. ред. В.Т. Ивашкина, А.А. Шептулина. – М.: МЕДпресс-информ, 2009 (Тула: ИПО Лев Толстой). - 199 с.
26. Запруднов, А.М. Актуальные аспекты заболеваний билиарного тракта в детском возрасте / А.М. Запруднов, Л.А Харитоновна // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2010. — № 1. — С. 3-7.
27. Запруднов, А.М. Билиарная патология у детей / А.М. Запруднов, Л.А. Харитоновна. - М.: Мединформагентство, 2008. — 376 с.
28. Звенигородская, Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения / Л.А. Звенигородская, Л.Б. Лазебник. – М.: Анахарсис, 2009. – 184 с.

29. Каликштейн, Д.Б. Кристаллографическое исследование биологических субстратов / Д.Б. Каликштейн, Л.А. Мороз, Н.Н. Квитко // Клиническая медицина. - 1990. - №4. – С. 28-31.
30. Качество жизни школьников, страдающих ожирением I–IV степени / В.П. Новикова [и др.] // Материалы XI Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - С. 491.
31. Клинико-метаболические особенности неалкогольной жировой болезни печени у детей / Е.П. Кутырева [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2014. - № 6. – С. 5-13.
32. Клиническое значение индекса массы тела, окружности талии и индекса талия/бедро у пациентов с артериальной гипертензией в республике Алтай / Т.А. Мулерова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4 (часть 2). – С. 335-339.
33. Клиорин, А.И. Ожирение в детском возрасте. / А.И. Клиорин. – Л.: Медицина, 1989. – 256 с.
34. Кляритская, И.Л. Система цитокинов при неалкогольном стеатогепатите / И.Л. Кляритская, Е.И. Стилиди // Архив клинической и экспериментальной медицины. — 2010. — № 19 (2). — С. 187-192.
35. Князев, Ю.А. Ожирение в детском возрасте / Ю.А. Князев, А.В. Картелишев. – М., 1983 – 225с.
36. Ковалева, Л.П. Современные теории изменения желчи при холелитиазе / Л.П. Ковалева, Т.П. Сизых // Сибирск. мед. журнал. — 2006. — № 1. — С. 11-15.
37. Ковалева, О.А. Адипокины: биологические, патофизиологические и метаболические эффекты / О.А. Ковалева, Т.Н. Амбросова, Т.В. Ащеулова // Внутренняя медицина. – 2009 - № 3. – С. 15-23.
38. Комиссарова, М.Ю. Индекс массы тела-отражение развития тощей и жировой массы тела у детей / М.Ю. Комиссарова, В.П. Новикова, В.В. Юрьев // Вестник Санкт–Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. - 2007. – №4 – С. 33-36.

39. Комиссарова, М.Ю. Особенности заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с разным трофологическим статусом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / М.Ю. Комиссарова. — СПб., 2007. — 24 с.
40. Комшилова, К.А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: метаболические риски и их коррекция / К.А. Комшилова, Е.А. Трошина // Ожирение и метаболизм. – 2015. - 2(12). – С. 35-39.
41. Косарева, Т.М. Холестероз желчного пузыря у детей (клинико-диагностические особенности). автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Т.М. Косарева. — М., 2010. — 26 с.
42. Кошурникова, А.С. Ожирение и метаболический синдром: вопросы диагностики, профилактики и лечения / А.С. Кошурникова, Е.В. Лукина // Лечащий врач. - 2017. - №10. - С. 80.
43. Красноперова, О.И. Факторы, приводящие к развитию ожирения у детей и способствующие его трансформации в метаболический синдром / О.И. Красноперова, Е.Н. Смирнова, Н.Б. Мерзлова // Фундаментальные исследования. – 2012. – №4-2. – С. 306-310.
44. Лечебная тактика после лапароскопической холецистостомии у больных с острым холециститом / П.М. Постолов [и др.] // Хирургия. - 1991.- №1. - С.76-79.
45. Лупаш, Н.Г. Желчнокаменная болезнь у детей раннего возраста (клинико-патогенетические, эпидемиологические аспекты): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Н.Г. Лупаш. — М., 2005. — 37 с.
46. Маев, И.В. Хронический панкреатит / И.В. Маев, А.Н. Казюлин, Ю.А. Кучерявый. – М: Медицина, 2005. – 504с.
47. Мандров, С.И. Билиарный сладж как начальная форма желчнокаменной болезни у детей (обзор литературы) / С.И. Мандров, Л.А. Жданова, И.С. Виноградова // Земский врач. - 2014. - №1 (22). - С. 19-24.
48. Мараховский, Ю.Х. Желчнокаменная болезнь: на пути к диагностике ранних стадий / Ю.Х. Мараховский // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1994. – Т. IV, № 4. – С. 6–25.

49. Мараховский, Ю.Х. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы / Ю.Х. Мараховский // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2003. — № 1. — С. 81-92.
50. Мартиросов, Э.Г. Технологии и методы определения состава тела человека / Э.Г. Мартиросов, Д.В. Николаев, С.Г. Руднев. - М: Наука, 2006. - 248с.
51. Метаболический синдром у детей и подростков: принципы лечения / И.Н. Захарова [и др.] // Медицинский совет. - 2017. - № 1. - С. 204-211.
52. Метаболический синдром у детей / П.А. Сеницын [и др.] // Педиатрия. - 2008. - № 5. - С. 124-127.
53. Методы исследования нутритивного статуса у детей и подростков: учебное пособие / под ред. В.П. Новиковой, В.В. Юрьева. - 2-е изд., испр. и доп. – СПб.: СпецЛит, 2014. - 143с.
54. Неалкогольная болезнь печени в детском возрасте / Под ред. В.П. Новиковой, Е.И. Алешиной, М.М. Гуровой. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 176 с.
55. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение рекомендации: утверждены XV съездом НОГР в 2015 году / Л.Б. Лазебник [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. - 7(119). – С. 85-96.
56. Никитин, И.Г. Скрининговая программа по выявлению распространённости неалкогольной жировой болезни печени и определению факторов риска развития заболевания / И.Г. Никитин // Российские Медицинские Вести. – 2010. - Том XV, №1. - С. 40-46.
57. Никитина, И.Л. Ожирение у детей и подростков: проблема, пути решения. Обзор российских и международных рекомендаций / И.Л. Никитина // Лечащий врач. - 2018. - № 1. - С. 31-34.
58. Новикова, В.П. Бронхиальная астма и ожирение у детей / В.П. Новикова, А.Э. Эглит // Вопросы детской диетологии. - 2014. - Т.12, №3. – С. 46-51.
59. Новикова, В.П. Ожирение и синдром обструктивного апноэ сна у детей / В.П. Новикова, А.Э. Эглит // Вопросы детской диетологии. – М.: Династия, 2014. – Т.12, № 2. - С. 25-29.

60. Новикова, В.П. Состояние кишечной моторики при ожирении / В.П. Новикова, Е.И. Алешина // Вопросы детской диетологии. - 2014. - Т.12, №4. – С. 35-40.
61. Обменно-воспалительные заболевания билиарного тракта у детей: (алгоритмы диагностики и лечения): учебно-методическое пособие / А.М. Запруднов [и др.]; под ред. Л.А. Харитоновой, А.М. Запруднова; Рос. гос. мед. ун-т Федер. агентства по здравоохранению и социал. развитию. – М.: РГМУ, 2010. - 36 с.
62. Одуд, Е.А. Метаболический синдром у детей и подростков с ожирением: возможности диагностики, профилактики и лечения / Е.А. Одуд, О.В. Бородина, А.В. Тимофеев // Фарматека. - 2003. - № 8. - С. 18-21.
63. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: МИА, 2004. – 456 с.
64. Окружность живота у детей: современные нормативы и диагностическое значение / Е.И. Алешина [и др.] // Вопросы детской диетологии - М.: Династия, 2014. – Т.12, № 2. - С. 7-12.
65. Осложнения ожирения у детей и подростков / Б.С. Каганов [и др.] // Вопросы практической педиатрии. - 2012. - №3. – С. 50-58.
66. Особенности кардиоваскулярного синдрома у детей и подростков с ожирением в зависимости от уровня инсулинорезистентности / В.В. Бекезин [и др.] // Кардиология. - 2008. - № 3. - С. 69-74.
67. Оценка взаимосвязи некоторых факторов риска развития ожирения у детей раннего возраста / М.Ю. Денисов [и др.] // Вестник новосибирского государственного университета. Серия: биология, клиническая медицина. – 2012. – Т.10, №1. – С. 115-121.
68. Павловская, Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени в детском возрасте / Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, Е.Н. Кутырева // Вопросы детской диетологии. – 2011. - № 6. – С. 30-38.

69. Петеркова, В.А. К вопросу о новой классификации ожирения у детей / В.А. Петеркова, О.В. Васюкова // Проблемы эндокринологии. - 2015. - №2. - С. 39-44.
70. Петрова, Н.Г. Обоснование дизайна научного исследования и основные методы статистического анализа результатов исследования / Н.Г. Петрова, И.М. Акулин. - СПб.: изд. СПбГУ, 2014. — 47 с.
71. Практическое значение динамического исследования моторной функции желчного пузыря у детей / М.И. Пыков [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2006. - № 6. - С. 87-90.
72. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В. В. Митькова. - М.: Видар-М, 2003. - Т.1. - 720 с.
73. Прогностическое значение некоторых факторов риска развития ожирения у детей / А.А. Джумагазиев [и др.] // Аллергология иммунология. - 2013. - №2. - С.104.
74. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. - М.: Практика, 2015. - С.13.
75. Ройтберг, Г.Е. Метаболический синдром. - М.: МЕДпресс-информ, 2007. - 223 с.
76. Савельев, В.С. Липидный дистресс синдром: [метод. реком.] / В.С. Савельев, В.А. Петухов, М.С. Магомедов. – М.: МАКС Пресс, 2006. – 268 с.
77. Свиридов, А.В. Холестероз желчного пузыря (патогенез, лечение): автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М.: 2001. – 30 с.
78. Скворцова, Т.Э. Клинико-патогенетические особенности диагностики и лечения желчнокаменной болезни у больных с нарушениями двигательной функции и микробиоценоза кишечника. автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.47 / Т.Э. Скворцова. — СПб., 2007. — 24 с.
79. Смирнова, Н.Н. Метаболический синдром и хроническая болезнь почек у детей и подростков / Н.Н. Смирнова, К.М. Сергеева // Профилактическая и клиническая медицина. - 2011. - № 3 (40). - С. 185-191.

80. Смирнова, Н.Н. Нефропатия ожирения в педиатрии / Н.Н. Смирнова, Н.Б. Куприенко // Нефрология. - 2013. - Т. 17, № 6. - С. 37-45.
81. Соколов, Ю.Ю. Диагностика и лечение дуоденопанкреатобилиарных аномалий у детей // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - М., 2002. - 41с.
82. Сравнительный анализ методов оценки ожирения у детей и подростков / А.Г. Эдлеева [и др.] // Детская больница. - 2014. - № 2 (56). - С. 44-49.
83. Структурно–оптические свойства желчи у детей с билиарным сладжем в желчном пузыре / Н.Н. Муравьева [и др.] // Проблемы укрепления здоровья и профилактика заболеваний: Мат. научно–практической конференции 20–27 апреля 2004 г. – СПб., 2004. – С. 205.
84. Ультразвуковая диагностика холестероза желчного пузыря / Л.А. Савицкая [и др.] // Медицина транспорта Украины. - 2005. - № 1. - С. 43-46.
85. Урсова, Н.И. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта у детей: критерии диагностики и коррекции / Н.И. Урсова // Consilium medicum. - 2002. - №1. - С.23-24.
86. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков. Утверждены на заседании профильной комиссии в рамках научно-практической конференции «Эндокринологические аспекты в педиатрии», Москва, декабрь, 2013 г.
87. Хавкин, А.И. Современные представления о морбидном ожирении у детей и подростков / А.И. Хавкин, Е.С. Рындина, О.Н. Комарова // Вопросы детской диетологии. - 2018. - № 1. - С. 49-54.
88. Халафян, А.А. Современные статистические методы медицинских исследований / А.А. Халафян. - М.: Ленанд, 2014. - 320с.
89. Холестероз желчного пузыря / А.А. Ильченко [и др.] - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 232 с.
90. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите / С.Н. Мамаев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2007. — Т.17, № 4. — С. 35–39.

91. Юрьев В.В. Рост и развитие ребенка / В.В. Юрьев, Н.Н. Воронович, М.М. Хомич. – СПб.: СпецЛит, 2002. - 186 с.
92. A 360-degree overview of paediatric NAFLD: recent insights / V. Nobili [et al.] // *J Hepatol.* - 2012. - Vol. 58, №6. – P. 1218–1229.
93. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men / H.M. Lakka [et al.] // *Eur Heart J.* – 2002. – Vol. 23. – P. 706–713.
94. Abnormal myocardial deformation properties in obese, non-hypertensive children: an ambulatory blood pressure monitoring, standard echocardiographic, and strain rate imaging study / Giovanni Di Salvo Giuseppe Pacileo [et al.] // *European Heart Journal.* – 2006. – Vol. 27. – P. 2689–2695.
95. Abnormal processing of the human cholecystikinin receptor gene in association with gallstones and obesity / L.J. Miller [et al.] // *Gastroenterology.* - 1995. - Vol. 109. – P. 1375–1380.
96. Abu-Shanab, A. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease / A. Abu-Shanab, E.M. Quigley // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* - 2010 Dec. - Vol. 7, №12. – P. 691-701.
97. Acalovschi, M. Ultrasonographic study of gallbladder emptying in obese patients / M. Acalovschi, R. Badea // *Int J Obes Relat Metab Disord.* – 1992. - Vol. 16, №4. – P. 313–315.
98. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis / V. Nobili [et al.] // *Hepatology.* - 2008. - Vol. 48. – P. 442–448.
99. A combination of the pediatric NAFLD fibrosis index and enhanced liver fibrosis test identifies children with fibrosis / N. Alkhouri [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2011. - Vol. 9. – P. 150–155.
100. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease / R. Loomba [et al.] // *Hepatology.* - 2009. - Vol. 50. – P. 1282-1293.
101. Agostino Di Ciaula. Gallbladder and Gastric Motility in Obese Newborns, Pre-adolescents and Adults / Agostino Di Ciaula, David Q-H Wang, Piero Portincasa // *Gastroenterol Hepatol.* – 2012. - Vol. 27, №8. – P. 1298-1305.

102. Altered processing of procholecystokinin in carboxypeptidase E-deficient fat mice: differential synthesis in neurons and endocrine cells / K.A. Lacourse [et al.] // FEBS Lett. - 1998. - Vol. 436. – P. 61–66.
103. Analysis of paradoxical observations on the association between leptin and insulin resistance / R.B. Ceddia [et al.] // Faseb J. - 2002. - Vol. 16. – P. 267440-1176.
104. Angulo, P. Nonalcoholic fatty liver disease / P. Angulo // N Engl J Med. – 2002. - Vol. 346, №16. – P. 1221–1231.
105. Anthropometric measures of visceral and subcutaneous fat are important in the determination of metabolic dysregulation in boys and girls at risk for nonalcoholic fatty liver disease / D.R. Mager [et al.] // Nutr Clin Pract. – February 2013. – Vol. 28, № 1. – P. 101-111.
106. Arfvidsson, B. Iliofemoral venous pressure correlates with intraabdominal pressure in morbidly obese patients / B. Arfvidsson, B. Eklof, J. Balfour // Vasc Endovascular Surg. – 2005. - Vol. 39. – P. 505-509.
107. Arslan, N. Obesity, fatty liver disease and intestinal microbiota / N. Arslan // World J Gastroenterol. - 2014 Nov 28. - Vol. 20, №44. – P. 16452-16463.
108. Association of polymorphisms of glutamate-cystein ligase and microsomal triglyceride transfer protein genes in non-alcoholic fatty liver disease / C.Oliveira [et al.] // Journal of Gastroenterology and Hepatology. - 2010. - Vol. 25. – P. 357-361.
109. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians / Wei Zheng [et al.] // N Engl J Med. – 2011. – Vol. 364. – P. 719–729.
110. Babu, B.I. Management and diagnosis of gallbladder polyps: a systematic review / B.I. Babu, A.R. Dennison, G. Garcea // Langenbecks's Archives of Surgery. – 2015. - Vol. 400, №4. – P. 455-462.
111. Bacon, B. Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity / B. Bacon, M.J. Faravash, C.G. Janney // Gastroenterology. – 2004. - Vol. 107. – P. 1103-1106.
112. Bennion, L.J. Effects of obesity and caloric intake on biliary lipid metabolism in man / L.J. Bennion, S.M. Grundy // Clin Invest. - 1975. - Vol. 56. – P. 996-1011.

113. Berardis, S. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: an increasing public health issue / S. Berardis, E. Sokal // *European Journal of Pediatrics* February. – 2014. – Vol. 173, №2. – P. 131-139.
114. Biliary lipids and cholesterol crystal formation in leptin-deficient obese mice / Deborah A. Swartz-Basile [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2006. – Vol. 8, №5. – P. 386-392.
115. Biomarkers as a first-line estimate of injury in chronic liver diseases: time for a moratorium on liver biopsy? / T. Poynard [et al.] // *Gastroenterology* - 2005. - Vol. 128. - P. 1146-1148.
116. Body composition of reference children from birth to age 10 years / S.J. Fomon [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition* 35. - may 1982. - P. 1169-1175.
117. Body mass index and mortality in a prospective cohort of U. S. adults / E. Calle [et al.] // *N Engl J Med*. – 1999. – Vol. 341. – P. 1097–1105.
118. Body mass index, cigarette smoking, and other characteristics as predictors of self-reported, physician-diagnosed gallbladder disease in male college alumni / T. Sahi [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* - 1998. - Vol. 147. – P. 644–651.
119. Body mass index, waist circumference and waist: hip ratio as predictors of cardiovascular risk - a review of the literature / R. Huxley [et al.] // *Eur J Clin Nutr.* – 2010 Jan. – Vol. 64, №1. – P. 16-22.
120. Bottura, A.C. Litíase biliar não-hemolítica na infância e na adolescência / A.C. Bottura, G. Hessel, A.M. Tommaso / *Rev Paul Pediatría*. – 2007. –Vol. 25. – P. 90-97.
121. Brunt, E.M. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease / E.M. Brunt, D.G. Tiniakos // *World J Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16. – P. 5286–5296.
122. Brunt, E.M. Pathology of fatty liver disease / E.M. Brunt // *Mod. Pathol.* - 2007. - Vol. 20. - P. 40-48.
123. Bugianesi, F. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease / F. Bugianesi, A.J. McCullough, G. Marchesini // *Hepatology*. - 2005. - Vol. 42. - P. 987-1000.

124. Bushra, F. Hasan. The association among serum leptin, insulin and insulin resistance in Iraqi patients with cholelithiasis / Bushra F. Hasan, Samer A. Muhi, Noor Alhuda Kh. Ibrahim // *American Journal of Medicine and Medical Sciences*. – 2015. – Vol. 5, №1. – P. 20-25.
125. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease / J.B. Schwimmer [et al.] // *Circulation*. - 2008. - Vol. 118. – P. 277–283.
126. Central adiposity, regional fat distribution, and the risk of cholecystectomy in women / C.J. Tsai [et al.] // *Gut*. - 2006. - Vol. 55(5). – P. 708–714.
127. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data / T. Coutinho [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. - 2011. - Vol. 57. – P. 1877–1886.
128. Chan, G. Musculoskeletal effects of obesity / G. Chan, C.T. Chen // *Curr Opin Pediatr*. - 2009. Vol. 21. – P. 65–70.
129. Cholesterol crystal formation in congenitally obese mice / M.I. Goldblatt [et al.] // *Surg Forum*. - 2000. - Vol. 51. – P. 1–2.
130. Cholesterol gallstone formation in overweight mice establishes that obesity per se is not linked directly to cholelithiasis risk / G. Bouchard [et al.] // *The Journal of Lipid Research*. July 2002. – Vol. 43. – P. 1105-1113.
131. Cholesterol synthesis is increased and absorption decreased in non-alcoholic fatty liver disease independent of obesity / P. Simonen [et al.] // *Hepatol*. – 2011. – Vol. 54, № 1. – P. 153-159.
132. Choquet, H. Molecular basis of obesity: current status and future prospects / H. Choquet, D. Meyre // *Curr Genomics*. - 2011. - Vol. 12, №3. – P. 154-168.
133. Clinical and histological features of nonalcoholic fatty liver disease in children / J.S. Ko [et al.] // *Dig Dis Sci*. – 2009. – Vol. 54. – P. 2225–2230.
134. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome / J.S. Lee [et al.] // *World. J. Gastroenterol*. – 2009. – Vol. 15. – P. 1869-1875.

135. Clinical presentations and predisposing factors of cholelithiasis and sludge in children / I. Wesdorp [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* - 2000. - Vol. 31. – P. 411–417.
136. Combining body mass index with measures of central obesity in the assessment of mortality in subjects with coronary disease: role of «normal weight central obesity» / T. Coutinho [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* - 2013. – Vol. 61 (5). – P. 553–560.
137. Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver AJR / Y. Kodama [et al.] // *Am J. Roentgenol.* - 2007. - Vol. 188. - P. 1307-1312.
138. Computed tomography attenuation values in fatty liver / G.M. Bydder [et al.] // *J. Comput. Tomogr.* - 1981. - Vol. 5. - P. 33-35.
139. Computed tomography in the diagnosis of fatty liver total lipid content and computed tomography number / Y. Yajima [et al.] // *Tohoku J. Exp. Med.* - 1982. - Vol. 136. - P. 337-342.
140. Coordinate regulation of gallbladder motor function in the gut-liver axis / P. Portincasa [et al.] // *Hepatology.* - 2008. - Vol. 47. – P. 2112–2126.
141. Corley, D.A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis / D.A. Corley, A. Kubo // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 2619-2628.
142. Crawley, J.N. Biological actions of cholecystokinin / J.N. Crawley, R.L. Corwin // *Peptides.* – 1994. – Vol. 15. – P. 731–755.
143. Dai, X. Role of gut barrier function in the pathogenesis of nonalcoholic Fatty liver disease / X. Dai, B. Wang // *Gastroenterol Res Pract.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 287348.
144. Day, C.P. Non-alcoholic fatty liver disease: a massive problem / C.P. Day // *Clin Med.* – 2011. – Vol. 11. – P. 176–178.
145. Deboer, M.D. Ethnicity, obesity and the metabolic syndrome: implications on assessing risk and targeting intervention. / M.D. Deboer // *Expert Rev Endocrinol Metab.* –2011. – Vol. 6. – P. 279–289.

146. Decreased gallbladder response in leptin-deficient obese mice / M.I. Goldblatt [et al.] // *J Gastrointest Surg.* - 2002. - Vol. 6. – P. 438–442.
147. Decreased prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in black obese children / M.V. Louthan [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* - 2005. - Vol.41. - P. 426-429.
148. De Luca, C. Inflammation and insulin resistance / C. De Luca, J.M. Olefsky // *FEBS Lett.* – 2008. – Vol. 582, №1. – P. 97-105.
149. Determinants of gallbladder kinetics in obesity / E. Mathus-Vliegen [et al.]// *Dig Dis Sci.* - 2004. - Vol. 49, №1. – P. 9–16.
150. Development and validation of a new histological score for pediatric non-alcoholic fatty liver disease / N. Alkhouri [et al.] // *Hepatology.* - 2012. - Vol. 57. – P. 1312–1318.
151. Diabetes and hyperlipidemia correlate with gallbladder contractility in leptin-related murine obesity / K. Tran [et al.] // *J Gastrointest Surg.* - 2003. - Vol. 7, №7. – P. 857.
152. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association / National heart, Lung, and blood Institute scientific statement / S.M. Grundy [et al.] // *Circulation.* - 2005. - Vol. 112. - P. 2555-2580.
153. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee / P. Vajro [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2012. – Vol. 54. – P. 700–713.
154. Diagnostic Value of a Computerized Hepatorenal Index for Sonographic Quantification of Liver Steatosis / M. Webb [et al.] // *Am J. Roentgenol.*, Apr. 2009. - Vol. 192. - P. 909-914.
155. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease BMC / V. Ratziu [et al.] // *Gastroenterology.* - 2006. - Vol. 6. - P. 6.
156. Disruption of ABCG5 and ABCG8 in mice reveals their crucial role in biliary cholesterol secretion / L. Yu [et al.] // *Proc Natl Acad SciUSA.* – 2002. – Vol. 99. – P. 16237-16242.

157. Delayed gastric emptying in the obese: an assessment using the non-invasive (13)C-octanoic acid breath test / S.J. Jackson [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2004. – Vol. 6. – P. 264–270.
158. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease / D.E. Kleiner [et al.] // *Hepatology.* - 2005 Jun. - Vol. 41, №6. – P. 1313-1321.
159. Diet as a risk factor for cholesterol gallstone disease / A. Cuevas [et al.] // *J Am Coll of Nutr.* – 2004. – Vol. 23. – P. 187-196.
160. Diminished gallbladder motility in rotund leptin-resistant obese mice / S.J. Graewin [et al.] // *HPB (Oxford).* - 2005. - Vol. 7(2). – P. 139–143.
161. Dominici, AJ. Litíase biliar / AJ. Dominici; Em: Mattos AA, Corrêa EB // *Tratado de Hepatologia.* - Rio de Janeiro: Rubio. – 2010. – P. 781-787.
162. Duseja, A. Obesity and NAFLD: the role of bacteria and microbiota / A. Duseja, Y.K. Chawla // *Clin Liver Dis.* – 2014 Feb. – Vol. 18, №1. – P. 59-71
163. Early subclinical left-ventricular dysfunction in obese nonhypertensive children: a tissue Doppler imaging study / A.E. Kibar [et al.] // *Pediatric Cardiology.* – 2013. – Vol. 34, №6. – P. 1482–1490.
164. Einarsson, K. Effect of ursodeoxycholic acid on hepatic cholesterol metabolism / K. Einarsson // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1994. – Vol. 204. – P. 19–23.
165. Effects of cholestyramine on gallbladder and gastric emptying in obese and lean subjects / P. Portincasa [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* - 1995. - Vol. 25. – P. 746–753.
166. Effect of miRNA-10b in regulating cellular steatosis level by targeting PPAR-alpha expression, a novel mechanism for the pathogenesis of NAFLD / Zheng Lin [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* – 2010. – Vol. 25. – P. 156–163.
167. Effects of Ursodeoxycholate and cholate feeding on liver disease in FVB mice with a disrupted *mdr2* P-glycoprotein gene / C.M. Van Nieuwkerk [et al.] // *Gastroenterology.* – 1996. –Vol. 111. – P. 165–171.

168. Epidemiology and risk factors for fatty liver // S, Bellentani [et al.] / Steatohepatitis (NASH and ASH). — Dordrecht: Kluwer Academic Publishers. - 2001. - P. 3-10.
169. Etiologic significance of defects in cholesterol, phospholipid, and bile acid metabolism in the liver of patients with intrahepatic calculi / J. Shoda [et al.] // Hepatology. - 2001. - Vol. 33. – P. 1194–1205.
170. Evaluation of diffuse liver steatosis by ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging: which modality is best? / A. Qayyum [et al.] // Clin Imaging. - 2009. - Vol. 33. – P. 110–115.
171. Everhart, J. Contributions of obesity and weight loss to gallstone disease / J. Everhart // Annals of internal medicine. – 1993. – Vol. 119, №10. – P. 1029–1035.
172. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: Implications for prognosis and clinical management / S. McPherson [et al.] // Journal of Hepatology. - 2015. - Vol. 62. - P.1148-1155.
173. Factors associated with gallstone disease in the MICOL experience / A.F. Attili [et al.] // Hepatology. – 1997. - Vol. 26. – P. 809–818.
174. Fasting gallbladder volume and lithogenicity in relation to glucose tolerance, total and intra-abdominal fat masses in obese non-diabetic subjects / H.W. Hendel [et al.] // Int J Obes Relat Metab Disord. - 1998. - Vol. 22, №4. – P. 294–302.
175. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum fatty acids independent of obesity in normal men / A. Seppala-Lindros [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2002. - Vol. 87. - P. 3023-3028.
176. Fatty liver and its fibrous changes found in simple obesity of children / A. Kinugasa [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. - 1984. - Vol. 3. - P. 408-414.
177. Fatty liver as a determinant of atherosclerosis / J. Schwimmer [et al.] // Hepatology. – 2005. – Vol. 42. – P. 610A.
178. Feldstein, A.E. Biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease: a new era in diagnosis and staging of disease in children / A.E. Feldstein, V. Nobili // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2010. – Vol. 51. – P. 378–379.

179. Finelli, C. Non-alcoholic fatty liver disease, diet and gut microbiota / C. Finelli, G. Tarantino // EXCLI J. – 2014. – Vol. 13. – P. 461-490.
180. Frequency of increased aminotransferases levels and associated metabolic abnormalities in obese and overweight children of an elementary school in Mexico City / J. Flores-Calderon [et al.] // Ann Hepatol. - 2005. - Vol. 4. - P. 279-283.
181. Friesen, C.A. Cholelithiasis. Clinical characteristics in children. Case analysis and literature review / C.A. Friesen, C.C. Roberts // Clin. Pediatr. (Phila). - 1989. - Vol. 28. – P. 294–298.
182. Gallbladder emptying stimuli in obese and normal-weight subjects / B.G. Stone [et al.] // Hepatology. - 1992. - Vol. 15, №5. – P. 795–798.
183. Gallbladder motility and lithogenesis in obese patients during diet-induced weight loss / R. Zapata [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2000. – Vol. 45. – P. 421–428.
184. Gallbladder pathology in morbid obesity / G. Dittrick [et al.] // Obesity surgery. – 2005. – Vol. 15, №2. – P. 238–242.
185. Gallbladder volume and emptying in diabetics: The role of neuropathy and obesity / G. Palasciano [et al.] // J Intern Med. –1992. – Vol. 231, №2. – P. 123–127.
186. Gallstone prevalence and gallbladder volume in children and adolescents: an epidemiological ultrasonographic survey and relationship to body mass index / G. Palasciano [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 1989. – Vol. 84. – P. 1378–1382.
187. Gallstone prevalence and risk factors for gallstone disease in an urban population of children and adolescents / W. Kratzer [et al.] // Z Gastroenterol. - 2010. - Vol. 48. - 683-687.
188. Genetic determinants of variation in gallbladder disease in the Mexican American population / R. Duggirala [et al.] // Genet Epidemiol. – 1999. – Vol. 16. – P. 191-204.
189. Genetic variants regulating insulin receptor signalling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. / P. Dongiovanni [et al.] // Gut. – 2010. – Vol. 59. – P. 267–273.
190. Gettys, F.K. Obesity in pediatric orthopaedics / F.K. Gettys, J.B. Jackson, S.L. Frick // Orthop Clin North Am. - 2011. - Vol. 42. – P. 95–105.

191. González, F. Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction / F. González // *Steroids*. - 2012 Mar 10. - Vol. 77, №4. – P. 300–305.
192. Goodman, D.B. Cholelithiasis in persons under 25 years old. Clinicopathologic review of 96 cases / D.B. Goodman // *JAMA*. – 1976. – Vol. 236. – 1731–1732.
193. Gut–liver axis and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: an input for novel therapies / O.E. Frasinariu [et al.] // *Dig Liver Dis*. - 2012. - Vol. 45, №7. – P. 543–551.
194. Hedgehog pathway and pediatric nonalcoholic fatty liver disease / M. Swiderska-Syn [et al.] // *Hepatology*. - 2013. - Vol. 57. – P. 1814–1825.
195. Hepatic esterification rate of cholesterol and biliary lipids in human obesity / S. Sahlin [et al.] // *J. Lipid Res*. - 1994. - Vol. 35. – P. 484–490.
196. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones / S.B. Biddinger [et al.] // *Nat Med*. – 2008. - Vol. 14. – P. 778-782.
197. Hepatic insulin resistance is sufficient to produce dyslipidemia and susceptibility to atherosclerosis / S.B. Biddinger [et al.] // *Cell Metab*. - 2008. - Vol. 7. – P. 125-134.
198. Hepatic steatosis in obese Chinese children / D.F. Chan [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. - 2004. - Vol. 28. - P. 1257-1263.
199. Hepatobiliary diseases and insulin resistance / N. Mendez- [et al.] // *Curr. Med. Chem*. - 2007. - Vol. 14. – P. 1988–1899.
200. Herrera, B.M. The Genetics of Obesity / B.M. Herrera, C.M. Lindgren // *Current Diabetes Reports*. - 2010. - Vol. 10. – P. 498-505.
201. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease / J.B. Schwimmer [et al.] // *Hepatology*. - 2005. - Vol. 42. - P. 641-649.
202. Holcomb, G.W.Jr. Cholecystitis, cholelithiasis and common duct stenosis in children and adolescents / G.W. Holcomb Jr, J.A. O'Neill Jr, G.W. Holcomb III. // *Ann. Surg*. – 1980. – Vol. 191. – P. 626–635.
203. Holcomb, G.W. Jr. Cholelithiasis in infants, children, and adolescents / G.W. Holcomb Jr, G.W. Holcomb III. // *Pediatr. Rev*. – 1990. – Vol. 11. – P. 268–274.

204. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D.R. Matthews [et al.] // *Diabetologia*. - 1985. - Vol. 28, №7. – P. 412-419.
205. Horton, J.D. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver / J.D. Horton, J.L. Goldstein, M.S. Brown // *J. Clin. Invest.* - 2002. - Vol. 109. - P. 1125-1131.
206. Hotamisligil, G.S. Inflammation and Metabolic Disorders / G.S. Hotamisligil // *Nature*. – 2006. – Vol. 444, №7121. – P. 860-867.
207. Ho, Ting Fei. Cardiovascular risks associated with obesity in children and adolescents / Ting Fei Ho // *Annals of the Academy of Medicine*. - Singapore. – 2009. – Vol. 38, №1. – P. 48–49.
208. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report / Zimmet P. [et al.] // *Pediatr.Diabetes*. – 2007. – Vol. 8, № 5. – P. 299–306.
209. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study / A. Baldrige [et al.] // *J. Pediatr.* - 1995. - Vol. 127. - P. 700-704.
210. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men / J. Arnlöv [et al.] // *Circulation*. - 2010, Jan 19. - Vol. 121, №2. – P. 230–236.
211. Impaired endothelial and smooth muscle functions and arterial stiffness appear before puberty in obese children and are associated with elevated ambulatory blood pressure / Y. Aggoun [et al.] // *The European Heart Journal*. - 2008. - Vol. 29. - P. 792-799.
212. Impaired flow-mediated vasodilation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: the impact of cardiovascular risk factors / A.A. Meyer [et al.] // *Pediatrics*. - 2006. - Vol. 117. - P. 1560-1567.
213. Improvement of early vascular changes and cardiovascular risk factors in obese children after a six-month exercise program / A.A. Meyer [et al.] // *The Journal of the American College of Cardiology*. - 2006. - Vol. 48. - P. 1865-1870.

214. Increased volume and decreased emptying of the gallbladder in large (morbidly obese, tall normal, and muscular normal) people // W.C. Vezina [et al.] // *Gastroenterology*. - 1990. - Vol. 98, №4. – P. 1000–1007.
215. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents / J.B. Schwimmer, N. Mc Greal, R. Deutsch et al. // *Pediatr.* - 2005. - Vol. 115. - P. 561-565.
216. Influence of small-bowel transit time on dietary cholesterol absorption in human beings / M. Ponz de Leon [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1982. - Vol. 307. – P. 102–103.
217. Insulin resistance as a risk factor for gallbladder stone formation in Korean postmenopausal women / S.S. Kim [et al.] // *Korean J Intern Med.* – 2011. – Vol. 26, №3. – P. 285–293.
218. Insulin resistance causes human gallbladder dysmotility / A. Nakeeb [et al.] // *J Gastrointest Surg.* - 2006. - Vol. 10. – P. 940-948.
219. Insulin resistance is associated with increased cholesterol synthesis and decreased cholesterol absorption in normoglycemic men / J. Pihlajamaki [et al.] // *J Lipid Res.* - 2004. - Vol. 45. - P. 507-512.
220. Insulin suppresses bile acid synthesis in cultured rat hepatocytes by down-regulation of cholesterol 7 alpha-hydroxylase and sterol 27-hydroxylase gene transcription / J. Twisk [et al.] // *Hepatology*. - 1995. - Vol. 21. – P. 501-510.
221. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver / S. Strauss [et al.] // *A.J.R.* - 2007. - Vol. 189. - P. 320-323.
222. Is non-alcoholic fatty liver disease in obese children associated with lipid profile and anthropo-metric measurements? / D. Papandreou [et al.] // *Eur. e-J. Clin. Nutri. Metab.* - 2006. - Vol. 1. - P. 239.
223. Jiang, J. Nonalcoholic Steatohepatitis and the Metabolic Syndrome / J. Jiang // *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. – 2008, March. – P. 1-7.
224. Lam DW, LeRoith D. *Metabolic Syndrome*. South Dartmouth (MA): MDText.com; 2015.

225. Landsberg, L. Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis / L. Landsberg // *The Quarterly journal of medicine*. - 1986. - Vol. 61, № 236. - P. 1081-1090.
226. Leptin ameliorates the gallbladder's response to neurotransmitters in congenitally obese mice / J. Phillips [et al.] // *Gastroenterology*. - 2002. - Vol. 123. – P. 9A.
227. Leptin-resistant obese mice do not form biliary crystals on a high cholesterol diet / S.J. Graewin [et al.] // *J Surg Res*. – 2004. – Vol. 122. – P. 145–149.
228. Liver biopsy findings from healthy potential living liver donors: reasons for disqualification, silent diseases and correlation with liver injury tests / M. I. Minervini [et al.] // *J. Hepatol*. — 2009. — Vol. 50. — P. 501-510.
229. Liver pathology and metabolic syndrome X in severe obesity / P. Marceau [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. - 1999. - Vol. 84. - P. 1513-1517.
230. Liver steatosis in juvenile obesity: correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycemic and insulinemic responses to an oral glucose tolerance test / G. Guzzaloni [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. - 2000. - Vol. 24. - P. 772-776.
231. Living donor liver transplantation: histological abnormalities found on liver biopsies of apparently healthy potential donors / T.T. Tran [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol*. — 2006. — Vol. 21. — P. 381-383.
232. Machado, M.V. Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease / M.V. Machado, H. Cortez-Pinto // *Ann Hepatol*. - 2012 Jul-Aug. - Vol. 11, №4. – P. 440-449.
233. Macronutrients and insulin resistance in cholesterol gallstone disease. / C.J. Tsai [et al.] // *Am. J. Gastroenterol*. - 2008. - Vol. 103. – P. 2932–2939.
234. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors use of CT for quantitative and qualitative assessment / S.H. Park [et al.] // *Radiology*. - 2006. - Vol. 239. - P. 105-112.
235. Malhotra, N. Management of non-alcoholic fatty liver disease in 2015 / N. Malhotra, M.D. Beaton // *World J Hepatol*. - 2015. - Vol. 30. – P. 2962-2967.

236. Mann R.A. Keratotic disorders of the plantar skin / R.A. Mann, J.A. Mann // Instr Course Lect. - 2004. - Vol. 53. – P. 287-302.
237. Marcus, C.L. Sleep-disordered breathing in children / C.L. Marcus // Am J Respir Crit Care Med. - 2001. – Vol. 164. – P. 16–30.
238. Marion, A.W. Fatty liver disease in children / A.W. Marion, A.J. Baker, A. Dhawan // Arch. Dis. Childhood. - 2004. - Vol. 89. - P. 648-652.
239. McCarthy, H.D. Body fat measurements in children as predictors for the metabolic syndrome: focus on waist circumference / H. David McCarthy // Proceedings of the Nutrition Society. - 2006. - Vol. 65. – P. 385–392.
240. McCullough, A.J. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis / A.J. McCullough // J. Clin. Gastroenterol. - 2006. - Vol. 40, Suppl. 1. - P. 17-29.
241. Measurement of Hepatic Lipid: High-Speed T2-Corrected Multiecho Acquisition at 1H MR Spectroscopy - A Rapid and Accurate Technique / N. Pineda [et al.] // Radiology. - August 2009. - Vol. 252. - P. 568-576.
242. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease / V.T. Samuel [et al.] // J Biol Chem. - 2004. - Vol. 279. – P. 32345–32353.
243. Mencin, A.A. Nonalcoholic fatty liver disease in children / A.A. Mencin, J.E. Lavine // Curr Opin Clin Nutr Metab Care. - 2011. - Vol. 14. – P. 151–157.
244. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1,8 million participants // Y. Lu, K. Hajifathalian [et al.] // Lancet. - 2014 Mar 15. - Vol. 383 (9921). - P. 970-983.
245. Metabolic syndrome: A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation / P. Dandona [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 1448-1454.
246. Metabolic syndrome and visceral obesity as risk factors for reflux oesophagitis: a cross sectional case-control study of 7078 Koreans undergoing health check-ups / S.J. Chung [et al.] // Gut. - 2008. - Vol. 57. - P. 1360-1365.

247. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus / C.M. Boney [et al.] // *Pediatrics*. - 2005. - Vol. 115, № 3. - P. e290–e296.
248. Miura, K. Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease / K. Miura, H. Ohnishi // *World J Gastroenterol*. - 2014 Jun 21. - Vol. 20, №23. – P. 7381-7391.
249. Molecular basis and mechanisms of progression of non-alcoholic steatohepatitis / F. Marra [et al.] // *Trends Mol Med*. - 2008. - Vol. 14. - P. 72–81.
250. Moller, D.E. Insulin resistance: mechanisms, syndromes and implications / D.E. Moller, J.S. Filler // *N Engl J Med*. - 2005. - Vol. 325. – P. 938-948.
251. Nonalcoholic fatty liver disease as a comorbidity of childhood obesity / N.J. Barshop [et al.] // *Ped Health*. - 2009. - Vol. 3. – P. 271-281.
252. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions / E.M. Brunt [et al.] // *Gastroenterol*. - 1999. – Vol. 94. – P. 2467–2474.
253. Nonalcoholic fatty liver disease: for better or worse, blame the gut microbiota? / D.Y. Li [et al.] // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. - 2013 Nov. - Vol. 37, №6. – P. 787-793.
254. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: US-based Acoustic Radiation Force Impulse Elastography / M. Yoneda [et al.] // *Radiology*. – 2010 Aug. - Vol. 256, №2. – P. 640-647.
255. Nonalcoholic fatty liver in children and adolescents: an overview / C.C. Della [et al.] // *J Adolesc Health*. – 2012. – Vol. 51. – P. 305–312.
256. Nonalcoholic steatohepatitis in children: a multicenter clinicopathological study / C. Carter-Kent [et al.] // *Hepatology*. - 2009. – Vol. 50. – P. 1113–1120.
257. Nunes, M.M. Cholelithiasis in obese adolescents treated at an outpatient clinic / M.M. Nunes, C.C. Medeiros, L.R. Silva // *J Pediatr (Rio J)* . - 2014. - Vol. 90. – P. 203-208.
258. Obesity and Diabetes Genes Are Associated with Being Born Small for Gestational Age: Results from the Auckland Birthweight Collaborative Study / A.R. Morgan [et al.] // *BMC Med. Genet*. - 2010. - Vol. 11. - P. 125–135.

259. Obesity and the risk and prognosis of gallstone disease and pancreatitis / L. Bonfrate [et al.] // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* - 2014. - Vol. 28, №4. – P. 623–635.
260. Obesity, insulin resistance, and other clinico-pathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease / J.B. Schwimmer [et al.] // *J. Pediatr.* - 2003. - Vol. 143. - P. 500-505.
261. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S.P. Weisberg [et al.] // *J Clin Invest.* - 2003. - Vol. 112. – P. 1796-1808.
262. Oral contraceptives and the risk of gallbladder disease: a comparative safety study / M. Etminan [et al.] // *CMAJ.* – 2011. – Vol. 183. – P. 899-904.
263. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome / M. Adiels [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2008. - Vol. 28. – P. 1225-1236.
264. Paigen, B.G. *The Genetic Basis of Common Disease* / B.G. Paigen [et al.] // Oxford University Press, London. – 2002. – P. 298–335.
265. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research / H.M. Patton [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* - 2006. - Vol. 43. - P. 413-427.
266. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease in 2009 / A. Alisi [et al.] // *Pediatr.* – 2009. - Vol. 155. – P. 469–474.
267. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a multidisciplinary approach / A. Alisi [et al.] // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2012. - Vol. 9. – P. 152–161.
268. Pediatric obesity and gallstone disease / C. Koebnick [et al.] // *JPGN.* - 2012. - Vol. 55. – P. 328-333.
269. Pilot study assessing differentiation of steatosis hepatis, hepatic iron overload, and combined disease using two-point dixon MRI at 3 T: in vitro and in vivo results of a 2D decomposition technique / D.T. Boll [et al.] // *Am J. Roentgenol.*, Apr. 2010. - Vol. 194, №4. - P. 964-971.

270. Plasma leptin and the cholesterol saturation of bile are correlated in obese women after weight loss / N. Mendez-Sanchez [et al.] // *J Nutr.* - 2002. - Vol. 132. – P. 2195-2198.
271. Polymorphisms in the ABCG5 and ABCG8 genes associate with cholesterol absorption and insulin sensitivity / H. Gylling [et al.] // *J Lipid Res.* - 2004. - Vol. 45. – P. 1660-1665.
272. Population prevalence of pediatric fatty liver disease / T. Kahen [et al.] // *Gastroenterol.* - 2004. - Vol. 126. – P. 753-754.
273. Postprandial gallbladder motor function: refilling and turnover of bile in health and in cholelithiasis / R.P. Jazrawi [et al.] // *Gastroenterology.* – 1995. –Vol. 109. – P. 582–591.
274. Postprandial insulin secretion pattern is associated with severity in non-alcoholic fatty liver disease patients without prior known diabetes mellitus / Y. Kimura [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 26. – P. 517-522.
275. Prasenjit, M. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: causes and therapeutic strategies / M. Prasenjit, K.J. Sushil // *Metab Syndrome Related Disorders.* - 2015. - Vol. 13(10). – P. 423-444.
276. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese children / A. Sartorio [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* - 2007. - Vol. 61. - P. 877-883.
277. Prevalence of elevated alanine aminotransferase among US adolescents and associated factors: NHANES 1999–2004 / A. Fraser, M.P. Longnecker, D.A. Lawlor // *Gastroenterology.* - 2007. - Vol. 133. – P. 1814–1820.
278. Prevalence of fatty liver in children and adolescents / J.B. Schwimmer [et al.] // *Pediatr.* - 2006. - Vol. 118. - P. 1388-1393.
279. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity / K. Tominaga [et al.] // *An epidemiological ultrasonographic survey. Dig Dis Sci.* - 1995. - № 40. - P. 2002-2009.
280. Prevalence of gallbladder stone disease in obese children and adolescents: influence of the degree of obesity, sex, and pubertal development / V. Kaechele [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. – Nutr.* 2006. – Vol. 42. – P. 66–70.

281. Prevalence of gallstone disease in a general population of Okinawa, Japan / H. Nomura [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* - 1988. - Vol. 128. – P. 598–605.
282. Prevalence rates of gallstone disease in Italy. The Chianciano population study / P. Loria [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* -1994. - Vol.10. – P. 143–150.
283. Prevalence of gallstones in the neonatal period / A. Wendtland-Born [et al.] // *Ultraschall Med.* -1997. - Vol. 18. – P. 80–83.
284. Prevalência ultra-sonográfica de litíase biliar em pacientes ambulatoriais / O.J. Torres [et al.] // *Rev Col Bras Cir.* - 2005. - Vol. 32. – P. 47-49.
285. Prospective study of abdominal adiposity and gallstone disease in US men / C.J. Tsai [et al.] // *The American journal of clinical nutrition.* - 2004. - Vol. 80, №1. – P. 38–44.
286. Quantification of Liver Fat Content: Comparison of Triple-Echo Chemical Shift Gradient-Echo Imaging and in Vivo Proton MR / B. Guiu [et al.] // *Spectroscopy. Radiology.* - January 2009. - Vol. 250. - P. 95-102.
287. Qureshi, K. Metabolic liver disease of obesity and role of adipose tissue in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease / K. Qureshi, G.A. Abrams // *World J. Gastroenterol.* - 2007. - Vol. 13. - P. 3540-3553.
288. Rashid, M. Nonalcoholic steatohepatitis in children / M. Rashid, E.A. Roberts // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* - 2000. - Vol. 30. - P. 48-53.
289. Reaven, G.M. Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease / G.M. Reaven // *Panminerva Med.* - 2005. - Vol. 47, №4. – P. 201-210.
290. Reilly, J.J. Determination of body composition from skinfolds: a validation study / J.J. Reilly, J. Wilson, J.V.G.A. Durnin // *Arch Dis Child.* - 1995. - Vol. 73, №4. – P. 305-308.
291. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome / S.H. Chen [et al.] // *J. Dig. Dis.* — 2011. — Vol. 12. — P. 125-130.
292. Relative weight and mortality in U.S. blacks and whites: findings from representative national population samples / R. Durazo-Arvizu R. [et al.] // *Ann Epidemiol.* – 1997. - Vol. 7, №6. – P. 383–395.

293. Repaci, A. Reproductive disorders and obesity in males and females and focus on the polycystic ovary syndrome. *Metabolic syndrome* / A. Repaci, R. Pasquali // *A Comprehensive Textbook*. Springer International Publishing, 2015. - P. 1-19.
294. Roberts, E.A. Non-alcoholic steatohepatitis in children / E.A. Roberts // *Clin Liver Dis* 2007. - Vol.11. – P. 155-172.
295. Roberts, E.A. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a «growing» problem? / E.A. Roberts // *J Hepatol.* - 2007. - Vol. 46. – P. 1133-1142.
296. Ruhl, C.E. Relationship of serum leptin concentration and other measures of adiposity with gallbladder disease / C.E. Ruhl, J.E. Everhart // *Hepatology.* - 2001. - Vol. 34. – P. 877-883.
297. Sakorafas G.H. Asymptomatic cholelithiasis: is cholecystectomy really needed? A critical reappraisal 15 years after the introduction of laparoscopic cholecystectomy / G.H. Sakorafas, D. Milingos, G. Peros // *Dig Dis Sci.* - 2007. - Vol. 52. – P. 1313-1325.
298. Schweizer, P. Pathogenesis and symptomatology of cholelithiasis in childhood / P. Schweizer, M.P. Lenz, H.J. Kirschner // *Dig Surg.* - 2000. - Vol. 17. – P. 459-467.
299. Serum alanine aminotransferase and its association with metabolic syndrome in children: the bogalusa heart study / D.A. Patel [et al.] // *Metab Syndr Relat Disord.* - 2011. - Vol. 9. – P. 211–216.
300. Serum leptin levels and insulin resistance are associated with gallstone disease in overweight subjects / N. Méndez-Sánchez [et al.] // *World J Gastroenterol.* - 2005. - Vol. 11, №39. – P. 6182-6187.
301. Serum levels of CK18 M30 and leptin are useful predictors of steatohepatitis and fibrosis in paediatric NAFLD / E. Fitzpatrick [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2010. – Vol. 51. – P. 500–506.
302. Shaffer, E.A. Biliary lipid secretion in cholesterol gallstone disease: The effect of cholecystectomy and obesity / E.A. Shaffer, D.M. Small // *J. Clin. Invest.* - 1977. - Vol. 59. – P. 828–840.

303. Singhal, A. Endothelial dysfunction: role in obesity-related disorders and the early origins of CVD / A. Singhal // Proceedings of the Nutrition Society. - 2005. - Vol. 64. - P. 15-22.
304. Skilton, M.R. Endothelial dysfunction and arterial abnormalities in childhood obesity / M. R. Skilton, D. S. Celermajer // The International Journal of Obesity. - 2006. - Vol. 30. - P. 1041-1049.
305. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth / M.H. Slaughter [et al.] // Hum Biol. - 1988. - Vol. 60, №5. – P. 709-723.
306. Skin manifestations of obesity: a comparative study / J.C. Boza [et al.] // Eur Acad Dermatol Venereol. – 2012. – Vol. 26. – P. 1220-1223.
307. Sleep-associated breathing disorders in morbidly obese children and adolescents / G.B. Mallory, D.H. Fiser, R. Jackson // J Pediatr. - 1989. - Vol. 115. – P. 892–897.
308. Song, L. Purification and characterization of carboxypeptidase D, a novel carboxypeptidase E-like enzyme, from bovine pituitary / L. Song, L.D. Fricker. // J. Biol. Chem. - 1995. - Vol. 270. – P. 25007–25013.
309. Sonographic evaluation of gallbladder volume and ejection fraction in obese women without gallstones / R. Sari [et al.] // J. Clin. Ultrasound. - 2003. - Vol. 31. – P. 352–357.
310. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction / J.R. Moran [et al.] // Am J. Gastroenterol. - 1983. - Vol. 78. - P. 374-377.
311. Stringer, M.D. Gallstone composition: are children different? / M.D. Stringer, D.R. Taylor, R.D. Soloway // J Pediatr. - 2003. - Vol. 142. – P. 435-440.
312. Sugrue M. Abdominal compartment syndrome / M. Sugrue // Curr Opin Crit Care. - 2005. - Vol. 11. – P. 333-338.
313. The accuracy of ultrasound in the detection of fatty infiltration of the liver / K.J. Foster [et al.] // Br. J. Radiol. - 1980. - Vol. 53. - P. 440-442.
314. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology 2014 Advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. URL. : www.aace.com.

315. The Association between Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease and Diabetes / H.Y. Ou [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 8. – P. 62561.
316. The contribution of fat and fat-free tissue to body mass index in contemporary children and the reference child / J.C.K. Wells [et al.] // International Journal of Obesity 26. - 2002. – P. 1323–1328.
317. The human obesity gene map: the 2005 update / A. Zuberi [et al.] // Obesity. – 2006. – Vol. 14, №. 4. – P. 529–644.
318. The impact of obesity on the musculoskeletal system / A. Anandacoomarasamy [et al.] // Int J Obes (Lond). – 2008. - Vol. 32. – P. 211–222.
319. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis / D. Guh [et al.] // BMC Public Health. - 2009. - Vol. 9. – P. 88.
320. The pediatric NAFLD fibrosis index: a predictor of liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease / V. Nobili [et al.] // BMC Med. - 2009. - Vol. 7. – P. 21.
321. Therapy of NAFLD: antioxidants and cytoprotective agents / C.Y. Chang [et al.] // Clin Gastroenterol. 2006. - Vol. 40 (Suppl 1). – P. 51–60.
322. The relationship between fatty liver and hyperinsulinemia in obese Japanese children / T. Kawasaki [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. - 1997. - Vol. 24. - P. 317-321.
323. The role of oxidative stress and NF-kB activation in late diabetic complications / A.K. Mohamed [et al.] // BioFactors. - 1999. - Vol. 10. - P. 157-167.
324. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease / S. Saadeh [et al.] // Gastroenterology. - 2002. - Vol. 123. – P. 745–750.
325. The WHO Child Growth Standards. Charts and tables: WHO growth reference for children aged between 5–19 years URL:
http://www.who.int/childgrowth/standards/bmi_for_age/en/
326. Tiniakos, D.G. Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis / D.G. Tiniakos, M.B. Vos, E.M. Brunt // Annu. Rev. Pathol.-Mech. Dis. – 2010. – Vol. 5, № 1. – P. 145-171.

327. Transient elastography for assessment of fibrosis in paediatric liver disease / V. Nobili [et al.] // *Pediatr Radiol.* - 2011. - Vol. 41. – P. 1232–1238.
328. Tsai, C.J. Steatocholecystitis and fatty gallbladder disease / C.J. Tsai // *Dig Dis Sci.* - 2009. - Vol. 54(9). – P. 1857–1863.
329. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children With NAFLD / A. Shannon [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* - 2011. - Vol. 53. – P. 190–195.
330. Unenhanced CT for Assessment of Macrovesicular Hepatic Steatosis in Living Liver Donors: Comparison of Visual Grading with Liver Attenuation Index / S.W. Lee [et al.] // *Radiology*, August 2007. - Vol. 244. - P. 479-485.
331. Update on nonalcoholic fatty liver disease in children / D. Papandreou, I. Rousso, I. Mavromichalis // *Clin. Nutr.* - 2007. - Vol. 26. - P. 409-415.
332. Usefulness of transient elastography (Fibroscan) in the assessment of fibrosis in patients with chronic liver disease / D. Alvarez [et al.] // *Medicina (B Aires)*. — 2012. — Vol. 72 (1). — P. 1014.
333. Vasan, R.S. Cardiac function and obesity / R.S. Vasan // *Heart.* - 2003. - Vol. 89. - P. 1127-1129.
334. Vascular endothelial and smooth muscle function relates to body mass index and glucose in obese and nonobese children / A. S. Peca [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* - 2006. - Vol. 91. - P. 4467-4471.
335. Visceral obesity predicts significant fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease / S.J. Yu [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94, №48. – P. 2159.
336. Wahba I.M. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease / I.M. Wahba, R.H. Mak. // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2007. – Vol. 2. – P. 550-562.
337. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American and Mexican-American children and adolescents / J.R. Fernandez [et al.] // *Journal of Pediatrics.* – 2004. – Vol. 145. – P. 439–444.

338. Waist circumference in children and adolescents correlate with metabolic syndrome and fat deposits in young adults / Jose Vicente Spolidoro [et al.]. // *Clinical Nutrition*. – February 2013. – Vol. 32, Issue 1. – P. 93-97.
339. Wai, W. Cheung. Recent Advances in Obesity: Genetics and Beyond / Wai W. Cheung, Peizhong Mao // *SRN Endocrinology*. – Vol. 2012 (2012). - Article ID 536905, 11 pages. URL.: <http://dx.doi.org/10.5402/2012/536905>
340. Wells, J.C.K. Measuring body composition / J.C.K. Wells, M.S. Fewtrell / *Arch Dis Child*. - 2006 Jul. - Vol. 91(7). – P. 612–617.
341. Whiting, M.J. Supersaturated bile from obese patients without gallstones supports cholesterol crystal growth but not nucleation / M.J. Whiting, J.M. Watts. // *Gastroenterology*. - 1984. - Vol. 86. – P. 243–248.
342. Widhalm, K. Nonalcoholic fatty liver disease: a challenge for pediatricians / K. Widhalm, E.Ghods // *Int J Obes (Lond)*. - 2010. - Vol. 34. – P. 1451–1467.
343. Wisse, B.E. The inflammatory syndrome: The role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity / B.E. Wisse // *J Am Soc Nephrol*. - 2004. - Vol. 15. – P. 2792-2800.
344. World Health Organization: Fact Sheet № 311 (May 2012). URL.: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/.

Приложение А

Пример результата теста ФиброМакс



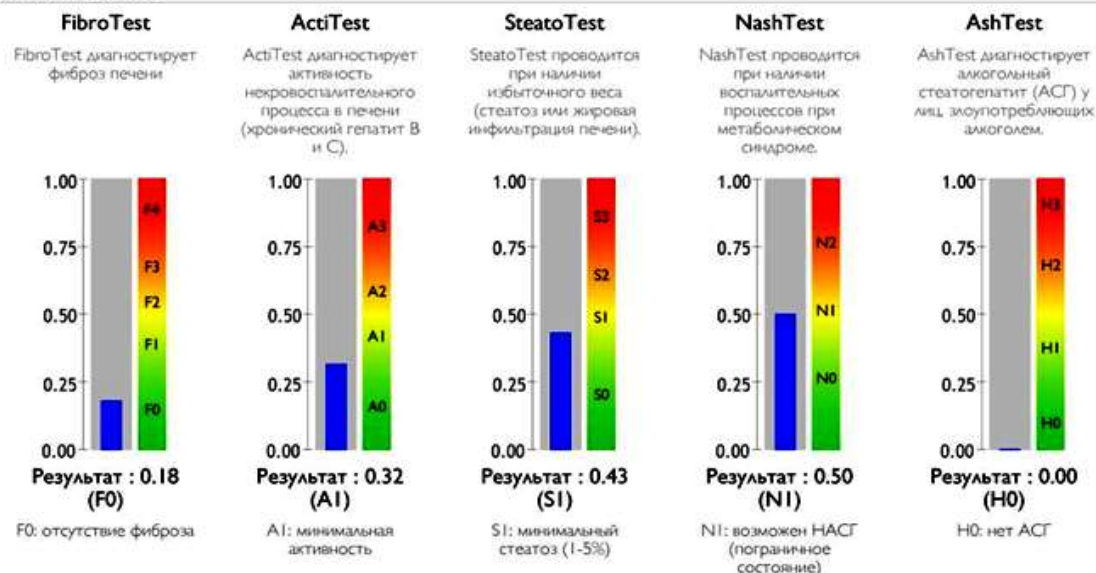
FibroMax

Ф.И.О. : Н. Игорь

<http://www.biopredictive.com/>

Пациент		Биомаркеры	
Дата рождения	1993-01-27	Дата сдачи анализов	2011-02-16
Пол	М	Альфа2 Макроглобулин	2.27 g/l
Возраст	18	Гаптоглобин	1.63 g/l
Вес	24 kg ⁽¹⁾	Аполипопротеин А1	1.23 g/l
Рост	1.78 m	Билирубин	14.00 pmol/l
ИМТ	39.1 kg/m ² ⁽²⁾	Гамма ГТ	23 IU/l
Дата рождения	1993-01-27	АЛТ	60 IU/l
		АСТ	30 IU/l
		Уровень глюкозы натощак	5.76 mmol/l
		Общий холестерин	4.43 mmol/l
		Триглицериды	1.35 mmol/l

Результаты тестов



Предосторожности по использованию и интерпретации тестов

- Соблюдение рекомендуемых компанией BioPredictive условий до и во время проведения анализов является основой получения достоверных результатов.
- Тесты не применяются при остром гемолизе, остром гепатите, острых воспалительных заболеваниях, включенном холестерате.
- Посоветуйтесь со специалистом при интерпретации теста в случае хронического гемолиза или синдрома Жильбера.
- Интерпретируемость тестов не была апробирована для пациентов с трансплантированной печенью.
- Будьте внимательны при интерпретации результатов в случае выхода за нормальные значения какого-либо из показателей.
- При расхождении результатов биопсии и теста посоветуйтесь со специалистом. Причинами могут быть невозможность интерпретации теста или ошибочные результаты биопсии; например, ошибка биопсии в определении стадии фиброза отмечается в 33% случаев.
- FibroTest проводится при хронических гепатитах В и С, алкогольном и неалкогольном стеатозе.
- ActiTest проводится при хронических гепатитах В и С.
- SteatoTest проводится при хронических гепатитах В и С, алкогольном и неалкогольном стеатозе.
- NashTest проводится при неалкогольном стеатогепатите.
- AshTest проводится при алкогольном стеатогепатите.

(1) Это значение очень велико, выше 99-го перцентиля. Проверьте введенное значение. Обычное максимальное значение составляет 122.

(2) Очень высокий показатель индекса массы тела (ИМТ). Тесты были пересчитаны со скорректированным ИМТ = 30

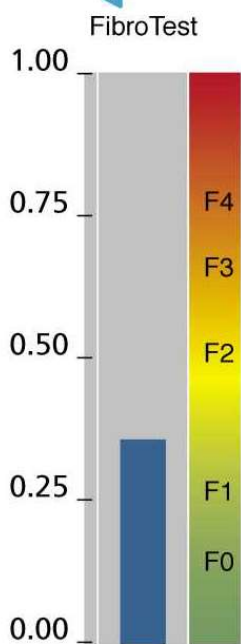



Как интерпретировать результаты теста ?

В данном руководстве по интерпретации представлены тесты компании BioPredictive по диагностике основных заболеваний печени.

Использованные в руководстве значения являются условными и носят объяснительный характер. Результат, полученный при подсчете Вашего теста, представлен на отдельной странице.

Название теста



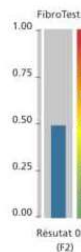
Résultat 0.31
(F1)

Результат
от 0 до 1

Интерпретация
теста
(см. описание)

FibroTest

диагностирует
фиброз печени



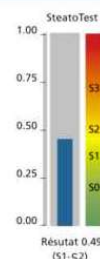
FibroTest определяет степень фиброза по шкале Metavir

- ▶ F0 отсутствие фиброза
- ▶ F1 портальный фиброз без образования сегт
- ▶ F2 портальный фиброз с единичными сегтами
- ▶ F3 множественные порто-центральные сегты без цирроза
- ▶ F4 цирроз

Фиброз - замещение соединительной тканью структур печени, возникшее в результате воспалительного процесса в ней.

SteatoTest

диагностирует
стеатоз печени



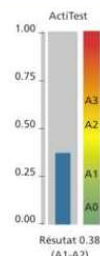
SteatoTest определяет степень стеатоза

- ▶ S0 стеатоз отсутствует (<1%)
- ▶ S1 минимальный стеатоз (1-5%)
- ▶ S2 умеренный стеатоз (6-32%)
- ▶ S3 выраженный стеатоз (>32%)

Стеатоз - жировая дистрофия гепацитов

ActiTest

диагностирует
активность
некрвоспалительного
процесса в печени
(хронический гепатит
В и С)



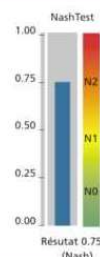
ActiTest диагностирует степень активности воспаления

- ▶ A0 активность отсутствует
- ▶ A1 минимальная активность
- ▶ A2 умеренная активность
- ▶ A3 высокая активность

Активность процесса - воспалительные явления в печени, наблюдаемые при хронических гепатитах В и С

NashTest

диагностирует
неалкогольный
стеатогепатит (НАСГ) у
пациентов с избыточной
массой тела, с сахарным
диабетом,
гиперлипидемией



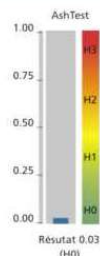
NashTest позволяет определить уровень НАСГ

- ▶ N0 нет НАСГ
- ▶ N1 возможен НАСГ (пограничное состояние)
- ▶ N2 НАСГ

Неалкогольный стеатогепатит - заболевание печени неалкогольной этиологии с признаками жировой дистрофии и лобулярным гепатитом.

AshTest

диагностирует
алкогольный
стеатогепатит (АСГ) у лиц,
злоупотребляющих
алкоголем



AshTest позволяет определить уровень АСГ

- ▶ H0 нет АСГ
- ▶ H1 минимальный АСГ
- ▶ H2 умеренный АСГ
- ▶ H3 выраженный АСГ

Алкогольный стеатогепатит - дегенеративно-воспалительное поражение печени, вызванное злоупотреблением алкоголем

Для получения более подробной информации проконсультируйтесь с Вашим лечащим врачом

FibroMax™ включает в себя все
вышеперечисленные тесты.
www.biopredictive.com

BioPredictive S.A.
40 rue du Bac
75007 PARIS - FRANCE
Tel +33 1 45 44 30 64

