

На правах рукописи

Ле Тхи Тхуи Зунг

**Физическое развитие и факторы риска формирования ожирения
у детей дошкольного возраста севера Вьетнама**

14.01.08 – Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова» Министерства высшего образования и науки Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Саввина Надежда Валерьевна

Научный консультант:

Ph.D.

Ле Тхи Туэт

Официальные оппоненты:

Делягин Василий Михайлович – академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии и организации здравоохранения, отдел междисциплинарной онкологии, ведущий научный сотрудник

Шумилов Петр Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, педиатрический факультет, кафедра госпитальной педиатрии имени академика В.А. Таболина, заведующий кафедрой

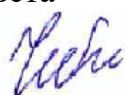
Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «25» октября 2021 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.09 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1, и на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2021 года

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент



Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Физическое развитие (ФР) детей является одним из основных показателей комплексной оценки здоровья детей, особенно детей дошкольного возраста. Данный показатель является необходимым условием для всесторонней оценки развития, нутритивного статуса детей, а также здоровья популяции (Рапопорт Ж.Ж., 1990; Вельтищев Ю.Е., 2002; Рахимов М.И., 2011; Кильдиярова Р.Р., 2017). Для оценки ФР и нутритивного статуса (НС) детей Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предлагает единые международные нормативы, которые можно применять в различных регионах, странах, этнических популяциях (Onis M., 2007; Изотова Л. Д., 2015). Требования к оценке ФР детей и подростков в разных стандартах отличаются друг от друга (Pattinson CL., 2017, Li K., 2016). Следует помнить о том, что, когда меняется уровень экономического развития страны, это влияет на изменение ФР населения, в том числе и на детей дошкольного возраста. За последние два десятилетия Вьетнам добился значительных успехов в экономике, что повлияло на ФР населения данной страны. Установлено, что средний рост вьетнамцев стал выше (Всемирный банк, 2020). Следовательно, ввиду последних изменений, изучение ФР детей дошкольного возраста севера Вьетнама и разработка регионального стандарта является весьма актуальным.

Ожирение признано глобальной проблемой, так как наблюдается распространение ожирения во всем мире и во всех возрастных группах. Некоторые исследователи считают, что к 2030 году почти треть населения мира может иметь избыточную массу тела или ожирение (Мкртумян А.М., 2018; Finkelstein EA., 2012). Данная проблема встречается не только в развитых странах, но и в странах с низким и средним доходом. По данным ВОЗ в период с 1975 по 2016 годы во всем мире доля детей и подростков в возрасте 5–19 лет с избыточной массой тела или ожирением увеличилась более чем в четыре раза: с 4% до 18% (ВОЗ, 2020). В 2019 году около 38 миллионов детей в возрасте до 5 лет страдали избыточной массой тела или ожирением (ВОЗ, 2020). В 2019 году около 38 миллионов детей в возрасте до 5 лет страдали избыточным весом или ожирением (ВОЗ, 2020). Во Вьетнаме за 15 лет доля детей с избыточной массой тела увеличилась более чем в 4 раза: с 3,3% в 2000 г. до 17,5% в 2015 г. (Do T.P.Ha, 2015). Такое явление чаще встречается в больших городах, таких как Ханой и город Хошимина (Truong T.T.M., 2014; Do T.N.D., 2016). Ожирение детей с 70-80% вероятностью приводит к подростковому и взрослому ожирению (Simmonds M., 2015; Llewellyn A., 2016). Сегодня ожирение рассматривается как важнейший фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2-го типа (по данным ВОЗ предопределяет развитие до 44-57% сахарного диабета 2-го типа, 30% - желчнокаменной болезни, 17-23% случаев ишемической

болезни сердца, 17% - артериальной гипертензии, 14% - остеоартрита, 11% - злокачественных новообразований) (ВОЗ, 2013; James W.P.T., 2003). Таким образом, изучение ФР детей дошкольного возраста с последующей разработкой регионального стандарта, оценка генетических и медико-социальных факторов риска развития ожирения у детей дошкольного возраста севера Вьетнама является весьма актуальным, что определило цель и задачи настоящего исследования.

Во Вьетнаме в 1975–2003 гг. для выявления стандарта ФР населения были проведены исследования биологических констант вьетнамского народа (Nguyen T.D.T., 1975). По итогам исследования была опубликована монография «Биологические ценности простого вьетнамского народа в 90-е годы XX в.» (Le N.T., 2003), в которой была подробно описана динамика улучшения показателей ФР всех возрастных групп. Поскольку стандарт ВОЗ 2006 г. для детей до 5 лет был разработан, применен и внедрен в учебники и пособия для студентов (Le N.T., 2006), данный критерий с графиками ФР и таблица стандартных значений начали использовать при оценке нутритивного статуса детей данного возраста (Nguyen N.H., 2008; Tran B.H., 2008). В 1980–1990 годы причиной ожирения была названа генетическая предрасположенность. Доказательством послужили результаты исследования среди приемных детей и близнецов (Bochard C., 1990). Полногеномные ассоциативные исследования (GWA) и метаанализы выявили множественные однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), которые по-разному влияют на появление ожирения у европейских, азиатских и африканских популяций (Monda K.L., 2013; Fall T., 2014; Sung Y.J., 2016). Во Вьетнаме проводится множество исследований эпидемиологии детского ожирения разного возраста, также ведутся исследования для выявления факторов окружающей среды, влияющих на ожирение, включая физическую активность и питание (Phan T.B.N., 2010; Tran T.X.N., 2012; Loc T.S.V., 2015; Cao T.T.H., 2017; Yen N.T.H., 2019; Duc N.Q., 2021). Однако роль генов ожирения во Вьетнаме все еще очень мало изучена, были проведены лишь единичные исследования роли наследственности во взаимодействии с факторами окружающей среды, влияющие на развитие детского ожирения. Например, опубликованы некоторые результаты исследований определенных генов, вызывающих ожирение у детей младшего школьного возраста (Tran Q.B., 2015; Tuyet L.T., 2017).

Цель исследования

Разработать научно-обоснованные рекомендации по профилактике ожирения у детей дошкольного возраста, проживающих на севере Вьетнама, на основании изучения физического развития и медико-социальных, генетических факторов риска ожирения среди детского населения дошкольного возраста

Задачи исследования

1. Оценить физическое развитие у детей дошкольников разного возраста и пола, этнического состава, проживающих в северных провинциях Вьетнама, с последующим сравнением нутритивного статуса популяции у исследуемых детей со стандартами ВОЗ 2006 и CDC 2000 для разработки регионального стандарта.
2. Установить долю детей с избыточной массой тела и ожирением среди детей дошкольного возраста, проживающих в северных провинциях Вьетнама.
3. Определить медико-социальные факторы риска, влияющие на развитие ожирения у детей дошкольного возраста, и построить модель прогнозирования.
4. Выявить влияние геномных предикторов (гены *LEP* и *LEPR*) на развитие ожирения у детей дошкольного возраста.
5. Разработать предложения по предотвращению ожирения у детей дошкольного возраста на основе изучения генетических и медико-социальных факторов риска.

Научная новизна

На основе данного исследования впервые был разработан нами региональный стандарт роста и массы тела по возрасту и полу для дошкольников, проживающих на севере Вьетнама. Впервые нами изучено распределение генотипов SNP *rs7799039* гена *LEP* и SNP *rs1137101* гена *LEPR* у вьетнамских детей и роль генов *LEP* и *LEPR* в развитии ожирения. Выявлены генетико-экологические факторы, влияющие на развитие ожирения у детей, разработаны модели прогнозирования и соответствующие рекомендации по предотвращению ожирения у детей дошкольного возраста.

Практическая значимость

Результаты исследования показывают характеристики ФР детей в северном Вьетнаме, определяют доли детей с избыточной массой тела и ожирением, а также дефицитом массы тела, что подтверждает двойную нагрузку НС детей во Вьетнаме. В исследовании были разработаны региональные стандарты массы тела и роста, в зависимости от паспортного возраста и пола, что позволяет оценивать ФР и НС вьетнамских детей. В исследовании представлена формула для прогнозирования ожирения у детей дошкольного возраста на доклиническом уровне, основанная на качественных факторах, включая семейные и социальные характеристики, вредные привычки и осведомленность родителей о НС их детей. Молекулярно-генетические исследования (гены *LEP* и *LEPR*) могут внести вклад в уточнение генетической карты вьетнамского населения и мира, определить уровень экспрессии этих генов при ожирении. Влияние этих генов заключается во взаимодействии с семейными и социальными факторами в

формировании ожирения, что позволяет врачам-педиатрам и врачам общей практики получить полное представление о проблемах здоровья вьетнамских детей.

Методология и методы исследования

Методологическая основа диссертационной работы составлена согласно поставленной цели и задачам исследования, включает последовательное применение методов научного познания с целью решения поставленных задач. Данная работа представляет собой открытое контролируемое нерандомизированное ретроспективное одномоментное сравнительное исследование. В работе были использованы клинический, лабораторно-генетический, аналитический и статистический методы (сравнение по χ^2 , Т-тесту, тесту ANOVA, тесту Краскала-Уоллиса; мономерный и многомерный регрессионный анализ).

Внедрение результатов работы в практику

Для оценки уровня ФР детей – дошкольников севера Вьетнама – разработан региональный стандарт роста и массы тела, исходя из паспортного возраста, который будет основой для мониторинга за ФР детей-дошкольников и сравнения с показателями других регионов Вьетнама. Результаты исследования позволили установить у детей-дошкольников факторы риска развития ожирения и гендерную обусловленность, что составляет основу для планирования и оптимизации первичных профилактических мероприятий в регионе.

Результаты настоящего исследования внедрены в практическую деятельность детского консультативного отделения многопрофильной больницы «Госпиталь Е» в г. Ханой Вьетнам; в практику преподавания на кафедре «Физиология человека и животных» биологического факультета Ханойского национального педагогического университета Вьетнама; на кафедре педиатрии и детской хирургии, на кафедре общественного здоровья и здравоохранения, общей гигиены и биоэтики Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» и при оценке ФР детей – воспитанников государственных и негосударственных детских садов Вьетнама.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Среди детей дошкольного возраста, проживающих на севере Вьетнама, выявлены статистически значимые различия антропометрических показателей детей в зависимости от пола, возрастных групп, условия проживания, этнической принадлежности.

2. Физическое развитие детей севера Вьетнама отличается от международных стандартов (ВОЗ 2006 и CDC 2000). Данное отличие является основой для создания локального стандарта антропометрических показателей детей дошкольного возраста, проживающих на севере Вьетнама.

3. Определенные медико-социальные и генетические факторы оказывают влияние на развитие ожирения детей дошкольного возраста севера Вьетнама. Учитывая коэффициенты влияния факторов риска, можно построить модели прогнозирования ожирения и составить формулы расчёта вероятности развития ожирения детей дошкольного возраста севера Вьетнама.

Соответствие диссертации паспорту научной диссертации

Диссертация соответствует формуле специальности 14.01.08 Педиатрия – области клинической медицины, изучающей здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающей методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней. Области исследования: пункт 1 «Рост, физическое, половое и нервно-психическое развитие, состояние функциональных систем ребенка», пункт 3 «Физиология и патология детей периода новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста». Настоящая работа посвящена совершенствованию подходов к изучению физического развития у детей дошкольного возраста севера Вьетнама, факторов риска и профилактики ожирения в рамках персонализированной медицины.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы были освещены и обсуждены на следующих научно-образовательных мероприятиях: XIV научно - практическая конференция «Совершенствование педиатрической практики: от простого к сложному», посвященная 190-летию со дня рождения И.М. Сеченова (Москва, 2019 г.); V Европейская конференция «Школы, пропагандирующие здоровье» (Москва, 2019 г.), VI Международная школа «Глобальные медицинские технологии: образование, наука и практика (GMT)» (Ханой, 2020), «Аспирантские чтения» Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова (Якутск, 2019, 2020, 2021 гг.). Апробация диссертационной работы состоялась на методическом совещании кафедры педиатрии и детской хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» 23 июня 2021 года и на кафедре детских болезней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова 30 июня 2021 г.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Личное участие автора выразилось в формировании цели и задач исследования, разработке методов исследования. Автор проводила анкетирование, антропометрические измерения дошкольников, сбор материала для генетического анализа, оптимизировала протокол генотипирования и определения генотипов (генов *LEP* и *LEPR*). Автор непосредственно принимала участие в проведении статистической и аналитической обработки

полученных данных, в обсуждении и обобщении полученных результатов с последующим внедрением их в практику.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 1 – в журнале Перечня рецензируемых изданий ВАК При Минобрнауки России; Перечня рецензируемых изданий Университета, 1 – в научном журнале, индексируемом в базе данных Scopus, 1 – в издании Web of Science.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 127 страницах печатного текста, состоит из введения, трех глав, заключения, вывода, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложения. В первой главе дан обзор литературы, во второй главе идет описание материалов и методов исследования, в третьей главе изложены собственные наблюдения, обсуждение результатов и три клинических случая. Текст иллюстрирован 33 таблицами и 13 рисунками. Список использованной литературы включает 210 источников, из них 56 на русском языке, 154 на вьетнамском и английском языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Для решения поставленных задач нами осуществлен типологический отбор объектов исследования из 16175 детей в возрасте от 24 до 60 месяцев, проживающих в разных провинциях севера Вьетнама для поперечного исследования физического развития и составления порогового значения массы тела и роста в соответствии с полом и возрастом. Для следующего этапа исследования «случай – контроль», была выбрана основная группа из 360 детей с ожирением (по критериям ВОЗ 2006 для детей до 5 лет, значение Z-оценки ИМТ/возраст ≥ 3) и 786 здоровых детей в качестве контрольной группы.

Критерии включения: дети в возрасте 24–60 месяцев, проживающие в разных провинциях севера Вьетнама.

Критерии исключения: дети, страдающие острыми или хроническими заболеваниями, такими как туберкулез, ВИЧ/СПИД или другими заболеваниями, оказывающими влияние на нутритивный статус, и заболеваниями, при которых ожирение является симптомом; матери, не согласные принимать участие в исследованиях.

Обследование физического развития проводилось по общепринятым методикам, согласно инструменту ВОЗ «Исследование физического развития детей - 2008» (Measuring a Child's Growth).

Для определения медико-социальных факторов риска ожирения мы провели социологическое обследование - опрос родителей. Мы использовали опросник, разработанный экспертами Ханойского медицинского института, Национального института питания Вьетнама, Национального института образования Вьетнама (в рамках программы гранта № B2018-SPH-50) и модифицированный экспертом медицинского института СВФУ России. Для исследования генетической предрасположенности, то есть наличия или отсутствия в организме SNP rs1137101 гена *LEPR* и rs7799039 гена *LEP*, были выбрана методика «Полиморфизм длин рестрикционных фрагментов - Полимеразная цепная реакция» (ПДРФ-ПЦР). Мы применяли ее в Лабораторном центре Института профилактической медицины и общественного здоровья Ханойского медицинского университета для извлечения ДНК.

Результаты исследования представлены в международных единицах СИ и подвергнуты обработке при помощи программ Excel 2010, SNPstat, SPSS версии 20.0 и STATA версии 12.0. Качественные переменные выражены в % и сравнивались с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера, а количественные переменные выражены как среднее $\pm$ стандартное отклонение (нормальное распределение) или медианное значение (25–75-й процентиль) (ненормальное распределение) и сравнивались с помощью критерия Стьюдента/ теста ANOVA или Мэн-Уитни (соответственно). Анализ зависимостей изучали с помощью мономерного и многомерного регрессионного анализа. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

В данном исследовании приняло участие 16175 детей, проживающих на севере Вьетнама с преобладанием представителей мужского пола (53% мальчиков). В исследовании приняли участие дети 2–3 лет (19,1%), в возрасте 3–4 лет (33,1%), в возрасте 4–5 лет (47,8%). В нашем исследовании приняли участие 50% детей, которые проживают в городе, 28% - в пригороде, 11,2% - в сельской местности и 10,8% - в горах. Преобладают дети этнической группы Кинь (89,2%), остальные принадлежат к этническим меньшинствам (Мыонг 8,1% и Тай 2,8%). Характеристики ФР детей показаны в таблице 1.

Таблица 1 – Физическое развитие вьетнамских детей дошкольного возраста

Показатель		Мальчики М (95%ДИ)	Девочки М (95%ДИ)	Общее М (95%ДИ)	Р
Масса тела (кг)	2–3 л	12,8 (8,4–17,2)	12,2 (8,4–16,0)	12,5 (8,4–16,7)	<0,001
	3–4 л	14,5 (10,3–18,7)	14,0 (10,0–18,0)	14,3 (10,0–18,5)	<0,001
	4–5 л	17,4 (10,6–24,2)	16,5 (10,6–22,4)	17,0 (10,6–23,4)	<0,001
Рост (см)	2–3 л	89,5 (77,4–101,9)	88,3 (75,9–100,7)	88,9 (76,5–101,4)	<0,001

	3–4 л	96,1 (86,5–105,7)	95,1 (84,9–105,3)	95,6 (85,6–105,6)	<0,001
	4–5 л	104,7 (92,9–116,5)	103,6 (92,0–115,2)	104,2 (92,4–115,9)	<0,001
Z-оценка вес/возраст		-0,36 (-0,39; -0,33)	-0,51 (-0,53; -0,48)	-0,43 (-0,45; -0,41)	<0.0001
Z-оценка рост/возраст		-0,73 (-0,75; -0,7)	-0,78 (-0,81; -0,76)	-0,75 (-0,77; -0,74)	0.002
Z-оценка вес/рост/возраст		0,07 (0,04 – 0,1)	-0,07 (-0,10; -0,05)	0,00 (-0,02; 0,02)	<0.0001
Z-оценка ИМТ/возраст		0,15 (0,13 – 0,18)	-0,03 (-0,05; 0,00)	0,07 (0,05; 0,09)	<0.0001

р получено из т-теста, сравнивая между мальчиками и девочками. М – среднее значение
Z-оценка был рассчитан соответственно стандартам ВОЗ 2006 для детей 0 – 60 мес.

В общем, масса тела детей 2 года, 3 года и 4 года составила в среднем 12,5 кг, 14,3 кг и 17 кг, а рост – 88,9 см, 95,6 см и 104,2 см, следовательно. В среднем показатели массы тела детей 2-х лет – 12,5 кг, 3-х лет – 14,3 кг, 4-х лет – 17 кг. Средние показатели роста – 88,9 см, 95,6 см и 104,2 см. Все показатели ФР у мальчиков больше, чем у девочек. ФР вьетнамских детей по условиям проживания и этнической принадлежности показано в табл. 2 и 3.

Таблица 2 – Физическое развитие вьетнамских детей дошкольного возраста при оценке по ВОЗ 2006 с учетом условия проживания

Показатель	Город М (95%ДИ)	Пригород М (95%ДИ)	Сельская местность М (95%ДИ)	Горная местность М (95%ДИ)	р
Z-оценка вес/возраст	-0,19 (-0,22; -0,16)	-0,45 (-0,48; -0,42)	-0,76 (-0,80; -0,72)	-1,14 (-1,18; -1,09)	<0.0001
Z-оценка рост/возраст	-0,51 (-0,54; -0,48)	-0,68 (-0,81; -0,64)	-1,28 (-1,33; -1,23)	-1,54(-1,60; -1,49)	<0.0001
Z-оценка вес/рост/возраст	0,15 (0,11 – 0,18)	-0,10 (-0,14; -0,06)	-0,04 (-0,08; -0,01)	-0,36 (-0,41; -0,31)	<0.0001
Z-оценка ИМТ/возраст	0,19 (0,16 – 0,22)	-0,05 (-0,09; -0,01)	0,09 (0,04 – 0,14)	-0,20 (-0,26; -0,15)	<0.0001

р получено из одностороннего теста ANOVA, М – среднее значение
Z-оценка был рассчитан соответственно стандартам ВОЗ 2006 для детей 0 – 60 мес.

Таблица 3 – Физическое развитие вьетнамских детей дошкольного возраста в зависимости от этнических групп по стандарту ВОЗ 2006

Показатели	Кинь М (95%ДИ)	Мьонг М (95%ДИ)	Тай М (95%ДИ)	Итого М (95%ДИ)	р1-2-3
Z-оценка вес/возраст	-0,3 (-2,7; 2,0)	-1,1 (-3,1; 0,8)	-1,2 (-3,1; 0,7)	-0,4 (-2,8; 2,0)	<0.0001
Z-оценка рост/возраст	-0,7 (-3,2; 1,9)	-1,5 (-3,9; 0,9)	-1,7 (-4,2; 0,7)	-0,754 (-3,3; 1,8)	<0.0001
Z-оценка вес/рост/возраст	0,05 (-2,4; 2,6)	-0,37 (-2,5; 1,8)	-0,3 (-2,3; 1,8)	0,003 (-2,5; 2,5)	<0.0001
Z-оценка ИМТ/возраст	0,10 (-2,4; 2,6)	-0,2 (-2,4; 2,0)	-0,2 (-2,4; 2,1)	0,068 (-2,4; 2,5)	<0.0001

Значение р, полученное из одностороннего теста ANOVA с помощью апостериорного теста Тьюки.

Сравнение Кинь и Мьонг (р1-2), Кинь и Тай (р1-3), Мьонг и Тай (р2-3).

М – среднее значение, Z-оценка был рассчитан соответственно стандартам ВОЗ 2006 для детей 0 – 60 мес.

Среднее значение всех показателей Z-оценки у детей уменьшается в соответствии с условием проживания. В городе наибольшие показатели, в пригороде чуть меньше, в сельской местности еще меньше и самые низкие показатели в горной местности. Значения Z-оценки вес/возраст, Z-оценки рост/возраст, Z-оценки вес/рост/возраст и Z-оценки ИМТ/возраст детей этнической группы Кинь превышают данные народа Мьонг. Z-оценка у детей народа Тай является самой низкой. Разница между этническими группами является статистически значимой ($p < 0.0001$). Большинство значений Z-оценки вес/возраст, рост/возраст, вес/рост/возраст и ИМТ/возраст оказалось отрицательным. Это показывает, что ФР вьетнамских детей было ниже эталонных популяций ВОЗ. Данная разница показана в следующем рисунке (см. рис.1).

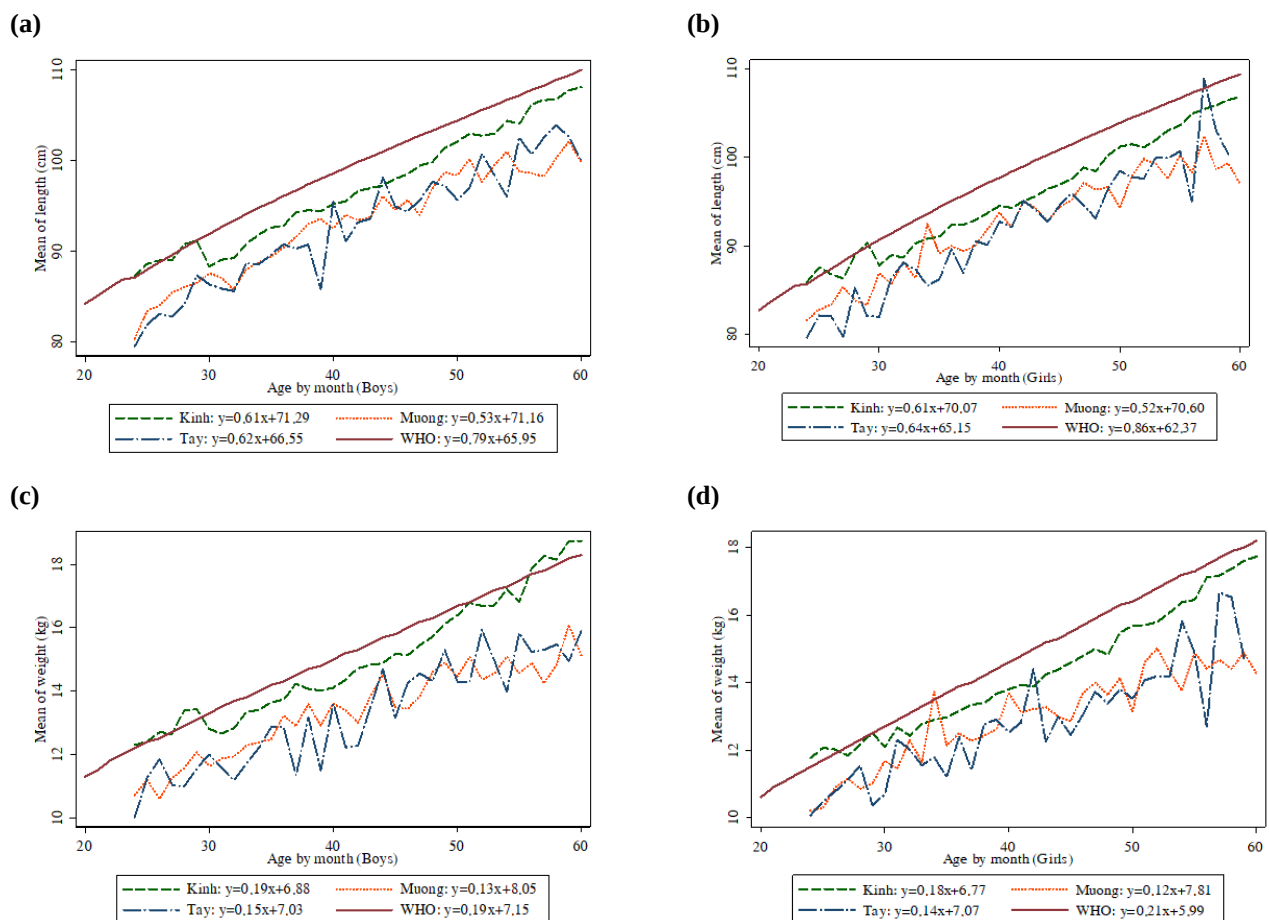


Рисунок 1 - Динамика роста и массы тела в зависимости от возраста у разных этнических групп по сравнению с эталонной популяцией ВОЗ 2006 год. (а) рост у мальчиков; (б) рост у девочек; (с) вес у мальчиков; (д) вес у девочек. Kinh – народ Кинь; Muong – народ Мьонг; Tay – народ Тай; WHO – эталонная популяция ВОЗ

Оценивая НС детей по критериям ВОЗ 2006 и CDC 2000, выявили разницу в долях детей с дефицитом, избыточной массой тела и ожирением (см. рисунок 2).

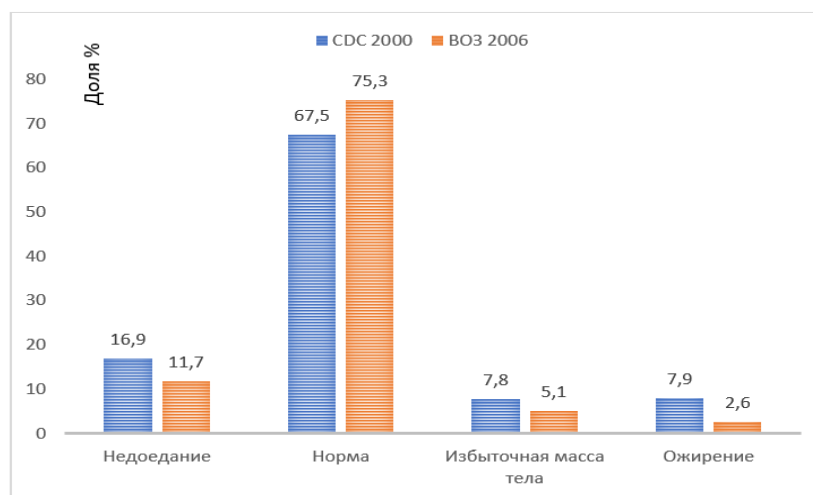


Рисунок 2 - Сравнение распределения нутритивного статуса в соответствии со стандартами CDC 2000 и ВОЗ 2006

Согласно стандартам, установленным CDC 2000, доля детей с дефицитом массы тела (16,9%) выше, чем по стандартам ВОЗ 2006 (11,7%). Аналогично доля детей с избыточной массой тела и ожирением по стандартам CDC также выше, чем по стандартам ВОЗ 2006 (7,8% и 7,9% на 5,1% и 2,6, соответственно). Корреляционным анализом высчитана каппа Козна (значение согласованности между двумя категориальными переменными) $k = 0,025$. Таким образом, возможность выявления дефицита, избыточной массы тела и ожирения у детей при использовании классификации CDC 2000 выше, чем при использовании классификации ВОЗ 2006. Уровень согласованности между этими критериями был низким (достаточное значение k должно находиться в интервале 0,4–0,75).

Оценка ФР детей дошкольного возраста, проживающих на севере Вьетнама, позволяет создать региональные стандарты по росту и массе тела, пороговые значения соответственно полу и возрасту были показаны в следующей таблице (табл. 4).

Таблица 4 – Рекомендуемые пороговые значения массы тела и роста для северных вьетнамских детей от 24 до 60 месяцев

Возраст (мес)	Мальчики						Девочки					
	Масса тела (кг)			Рост (см)			Масса тела (кг)			Рост (см)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
24	9,2	11,6	13,9	75,0	85,0	96,0	9,0	11,0	13,3	78,6	83,0	93,0
25	9,6	11,9	13,9	79,0	86,3	96,4	9,1	11,3	13,4	78,9	83,0	95,0
26	9,7	12,0	14,3	79,7	87,0	97,0	9,3	11,4	13,5	79,1	85,0	95,1
27	10,0	12,0	14,5	80,0	87,2	98,0	9,5	11,5	13,6	79,9	85,0	96,0
28	10,0	12,3	14,5	80,5	88,0	98,8	9,6	11,6	13,7	80,0	86,0	96,1
29	10,0	12,4	14,5	80,7	88,0	99,0	9,7	11,7	13,8	80,0	86,5	98,0
30	10,0	12,2	14,6	80,8	88,0	99,0	9,8	12,0	13,9	80,0	87,0	98,6
31	10,2	12,5	14,8	81,0	88,8	99,1	10,2	12,2	14,0	81,7	87,7	98,6
32	10,5	12,5	15,0	81,6	90,0	100,0	10,4	12,3	14,1	82,1	89,0	99,0
33	11,0	12,9	15,0	84,0	90,0	101,0	10,8	12,5	14,2	83,6	90,5	99,0
34	11,2	13,0	15,0	84,9	91,0	101,3	10,5	12,6	14,5	83,9	91,0	99,5
35	11,3	13,5	15,0	85,0	92,7	101,4	10,7	12,7	14,7	84,0	91,0	99,5
36	11,3	13,5	15,3	86,0	93,5	102,0	10,8	13,0	14,8	84,0	92,0	99,9

37	11,4	13,5	15,4	86,0	94,0	102,0	10,9	13,1	14,9	85,0	92,0	101,0
38	11,5	13,7	15,7	87,0	94,5	102,0	11,0	13,2	15,0	85,0	93,0	101,1
39	11,2	13,8	15,7	87,0	95,0	103,0	11,2	13,4	15,2	86,0	94,0	103,0
40	11,2	14,0	16,0	88,0	95,0	103,1	11,3	13,5	15,6	88,0	95,0	103,0
41	11,8	14,0	16,2	88,2	96,0	103,5	11,4	13,6	15,8	88,0	94,0	103,0
42	11,8	14,3	16,3	89,0	96,7	103,8	11,5	13,9	16,0	88,4	95,0	103,5
43	12,0	14,6	16,7	90,0	97,0	105,0	11,5	14,0	16,5	89,0	96,0	105,0
44	12,2	14,6	16,7	90,0	97,5	106,0	11,6	14,1	16,7	89,1	96,0	106,0
45	12,2	15,0	16,7	90,0	98,7	107,0	11,8	14,2	17,0	90,0	97,5	106,0
46	12,5	14,8	17,2	90,7	99,0	108,4	11,9	14,5	17,3	90,0	98,0	106,3
47	12,5	15,0	17,6	92,0	99,0	109,0	12,0	14,6	17,5	90,0	98,0	107,5
48	12,6	15,2	18,0	93,5	100,0	109,0	12,1	14,7	17,6	91,0	100,0	108,0
49	12,9	15,7	18,0	94,0	101,3	110,0	12,2	15,2	17,8	92,0	100,0	108,2
50	13,0	15,7	19,0	94,3	102,0	110,0	12,3	15,3	17,9	92,8	101,0	108,5
51	13,0	16,0	19,0	94,9	102,0	110,6	12,4	15,4	18,0	92,8	101,0	108,5
52	13,0	16,0	19,7	95,0	102,8	111,0	12,5	15,5	18,1	93,1	101,0	109,7
53	13,0	16,0	19,1	95,0	103,0	112,0	12,6	15,9	18,2	94,2	102,5	110,0
54	13,1	16,3	20,0	96,0	104,0	112,6	13,0	16,0	18,5	94,2	102,6	110,9
55	13,2	16,5	20,6	96,0	104,0	113,0	13,1	16,1	19,9	94,5	104,8	112,0
56	13,3	17,5	21,2	97,0	106,0	114,0	13,2	16,4	19,7	94,7	105,0	112,3
57	13,4	17,4	21,6	97,6	107,0	116,0	13,3	16,5	20,2	96,4	105,0	114,3
58	13,5	17,5	21,6	98,0	107,3	116,0	13,4	16,9	20,5	96,5	106,0	114,7
59	13,7	18,0	22,0	98,0	108,0	116,0	13,9	17,0	20,4	97,0	106,5	114,9
60	14,0	18,2	22,6	98,4	108,2	117,1	14,3	17,1	20,9	98,0	107,0	115,8

1 – Нижнее значение; 2 – Среднее значение; 3 – Верхнее значение

Частота встречаемости избытка массы тела и ожирения у детей дошкольного возраста составила 5,09% и 2,55% соответственно. Доли детей с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от пола, возраста, места жительства и этнической группы показаны в таблице 5.

Таблица 5 – Доля вьетнамских детей дошкольного возраста с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от пола и возрастных групп, условия проживания и этнических групп

Характеристики		Избыточная масса тела		Ожирение	
		Доля (%)	95% ДИ	Доля (%)	(95% ДИ)
Пол	Мальчики (n = 8567, 53%)	6,02	5,54 – 6,54	3,54	3,17 – 3,95
	Девочки (n=7608, 47%)	4,05	3,63 – 4,52	1,45	1,2 – 1,74
Возраст	2–3 л (n = 3096; 19,1%)	4,81	4,11-5,62	2,78	2,26-3,42
	3–4 л (n = 5349; 33,1%)	3,85	3,37 – 4,4	1,7	1,34-2,08
	4–5 л (n = 7730; 47,8%)	6,07	5,56-6,62	3,05	2,69-3,46
Условие проживания	Город (n = 8088, 50%)	6,66	6,14 – 7,22	3,71	3,32-4,11
	Пригород (n = 4522; 28%)	4,29	3,74 – 4,92	1,92	1,56-2,36
	Сельская местность (n = 1811;11,2%)	3,26	2,54 – 4,18	0,8	0,5- 1,3
	Горная местность (n = 1754; 10,8%)	1,82	1,29 – 2,56	0,68	0,39-1,19
Этнические группы	Кинь (n =14421; 89,2%)	5,49	5,13 – 5,87	2,78	2,52 – 3,06
	Мьонг (n = 1307; 8,1%)	1,68	1,11 – 2,53	0,77	0,42 – 1,41
	Тай (n = 447; 2,8%)	2,24	1,22 – 4,07	0,45	0,12-1,62
Итого (n = 16175, 100%)		5,09	4,76 – 5,44	2,55	2,33-2,80

У обоих полов доля детей с избыточной массой тела больше, чем детей с ожирением. Мальчики преобладают в доле избыточной массы тела и ожирения чем девочки. Избыточная масса тела встречается чаще чем ожирение, причем в каждой последующей возрастной группе

таких детей больше: в возрасте 4-5 лет у 47,8% обследованных детей вес выше, чем у детей 3-4 лет (33,1%) и 2-3 лет (19,1%). Доля детей в городских районах составляет 50%, за ними следуют дети из пригородов - 28%, доля детей в сельских и горных районах ниже - 11,2% и 10,8%, соответственно. Доля избыточного веса была постоянно выше, чем доля ожирения во всех 4 местах проживания детей. Доля избыточного веса и ожирения в городской группе была самой высокой (6,66% и 3,71%), за ними следовала доля детей с избыточным весом и ожирением в пригородных районах (4,29% и 1,92%). Доля избыточного веса и ожирения ниже в сельских и гористых районах. Разница в показателях избыточной массы тела и ожирения в городских и пригородных районах выше, чем в сельских и горных районах. Доля детей Кинь преобладает (89,2%) по сравнению с детьми этнических меньшинств (Мыонг, Тай). Доля детей с избыточной массой тела, как правило, была выше, чем доля детей с ожирением во всех трех народах. Доля детей с избыточным весом и ожирением в Кинь выше, чем в двух других этнических группах, разница статистически значима. Нет никакой разницы в показателях избыточного веса и ожирения в двух этнических меньшинствах – Мыонг и Тай.

Для определения связи между факторами риска и ожирением детей дошкольного возраста 2 групп: основной (с ожирением) и контрольной (нормальный ИС). Данные о физическом развитии данных групп представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Основные характеристики вьетнамских детей с ожирением и детей из контрольной группы в исследовании «случай-контроль»

Характеристики		Группа ожирения (360)	Контрольная группа (786)	р
Пол	Мальчики	277	569	0,111*
	Девочки	83	217	
Возрастные группы	2 – 3 года	22	55	0,792*
	3 – 4 лет	41	95	
	4 – 5 лет	297	636	
Антропометрические показатели	Z-оценка вес/возраст	2,77±0,92	-0,20±0,98	<0,001**
	Z-оценка рост/возраст	0,29±1,21	-0,35±1,15	<0,001**
	Z-оценка вес/рост/возраст	3,69±0,60	-0,01±0,92	<0,001**
	Z-оценка ИМТ/возраст	3,81±0,74	0,02±0,92	<0,001**

* р получено из теста χ^2 ; ** р получено из t-теста

Количество детей в контрольной группе примерно в 2 раза превышает количество детей в группе с ожирением, что соответствует условиям выбора. Нет разницы между двумя группами детей по полу и возрасту, в то время как Z-оценка веса/возраста, Z-оценка роста/возраста и Z-оценка ИМТ/возраст в группе ожирения были выше, чем в контрольной группе. ($p < 0,001$).

Факторы риска ожирения были выявлены по методу мономерного регрессионного анализа и представлены в таблицах 7- 11.

Таблица 7 – Влияние образа жизни семьи на ожирение детей

Фактор риска		n (%)		Одномерный анализ
		Группа ожирения	Контрольная группа	ОШ (95% ДИ)
Условие проживания	Сельская местность	90 (25)	197 (25,1)	1
	Пригород	152 (42,2)	324 (41,2)	1,027 (0,749 – 1,407)
	Город	118 (32,8)	265 (33,7)	0,975 (0,7 – 1,356)
Профессия отца	Рабочие и фермеры	98 (27,2)	159 (20,2)	1
	Государственные служащие	82 (22,8)	155 (19,7)	0,858 (0,594 – 1,239)
	Самозанятые	111 (30,8)	334 (42,5)	0,539 (0,387 – 0,751)
	Бизнес	64 (17,8)	123 (15,6)	0,844 (0,570 – 1,251)
	Другие	5 (1,4)	15 (1,9)	0,541 (0,191 – 1,535)
Профессия матери	Рабочие и фермеры	65 (18,1)	125 (15,9)	1
	Государственные служащие	116 (32,2)	223 (28,4)	1,002 (0,688 – 1,455)
	Самозанятые	82 (22,8)	206 (26,2)	0,765 (0,516 – 1,135)
	Бизнес	61 (16,9)	82 (10,4)	1,431 (0,915 – 2,236)
	Домохозяйка	34 (9,4)	141 (17,9)	0,464 (0,287 – 0,749)
	Другие	2 (0,6)	9 (1,1)	0,427 (0,09 – 2,036)
ИМТ отца	ИМТ <25	213 (59,2)	292 (88)	1
	ИМТ ≥25	147 (40,8)	94 (12)	5,081 (3,760 – 6,865)
ИМТ матери	ИМТ <25	296 (82,2)	759 (96,6)	1
	ИМТ ≥25	92 (17,8)	27 (3,4)	6,078 (3,801 – 9,719)

ОШ – отношение шансов

Условие проживания в городе и пригородных районах не увеличивают риск ожирения по сравнению с сельскими районами. Семьи с самозанятым отцом и матерью-домохозяйкой снижают риск ожирения у детей в 0,5 раз по сравнению с детьми, у которых родители являются рабочими или фермерами. Другие профессии родителей не влияют на детское ожирение. Избыточная масса тела и ожирение у отца повышает риск ожирения у ребенка в 5,1 раз, ИМТ матери ИМТ ≥25 увеличивает риск ожирения у детей на 6,1 раз. Данная разница статистически значимая.

Таблица 8 – Влияние характеристик первых 1000 дней жизни на ожирение у вьетнамских детей дошкольного возраста

Фактор риска		n (%)		Одномерный анализ	
		Группа ожирения	Контрольная группа	ОШ (95%ДИ)	p
Мать испытывала стресс во время беременности	Нет	276 (76,7)	654 (83,2)	1	0,009
	Да	84 (23,3)	132 (16,8)	1,508 (1,109 – 2,051)	
Вес, который мать	8 – 12 кг	156 (43,3)	403 (51,3)	1	

прибавила во время беременности	менее 8 кг	41 (11,4)	101 (12,8)	1,005	0,98
	больше 12 кг	163 (45,3)	282 (35,9)	1,75 (1,34 – 2,287)	<0,001
Срок беременности	Доношенные	257 (71,4)	523 (66,5)	1	0,103
	Недоношенные	103 (28,6)	263 (33,5)	0,797 (0,607 – 1,047)	
Метод рождения	Естественные роды	131 (36,4)	248 (31,6)	1	0,106
	Кесарево сечение	229 (63,6)	538 (68,4)	0,806 (0,620 – 1,047)	
Масса тела новорожденного	Норма (2,5 – 4кг)	342 (95)	759 (96,6)	1	0,987
	Менее 2,5 кг	5 (1,4)	11 (1,4)	1,009 (0,348 – 2,926)	
	Более 4 кг	13 (3,6)	16 (2,0)	1,803 (0,858 – 3,79)	
Особенности кормления детей в период грудного возраста	Исключительно грудное вскармливание в течение первых 6 месяцев	73 (20,3)	162 (20,6)	1	0,897
	Смешанное грудное вскармливание в течение первых 6 месяцев	287 (79,7)	624 (79,4)	1,021 (0,749 – 1,391)	
	Отлучение от груди после 24 месяцев	12 (3,3)	34 (4,3)	1	0,428
	Отлучение от груди до 24 месяца	348 (96,7)	752 (95,7)	0,763 (0,39-1,491)	

ОШ – отношение шансов

Мать, находящаяся в состоянии стресса во время беременности, увеличивает риск ожирения у детей дошкольного возраста в 1,5 раза ($p = 0,009$). У матери, сильно набравшей вес во время беременности (от 12 кг и более), также повышен риск ожирения детей дошкольного возраста в 1,75 раза по сравнению с матерями, набравшими нормальный вес (от 8 до 12 кг) с $p < 0,001$. Характеристики гестационного возраста, метод родов и исключительно грудное вскармливание не влияют на развитие ожирения у дошкольников.

Таблица 9 – Влияние жизненных привычек и образа жизни семьи на ожирение у вьетнамских детей дошкольного возраста

Фактор риска		n (%)		Одномерный анализ	
		Группа ожирения	Контрольная группа	ОШ (95% ДИ)	P
Кормление детей по желанию	Нет	57 (15,8)	94 (12)	1	0,073
	Да	303 (84,2)	692 (88)	0,722 (0,506 – 1,031)	
Продолжительность приема пищи	20 – 40мин.	269 (76,2)	603 (76,7)	1	0,016
	<20мин.	78 (17,4)	121 (15,4)	2,128 (1,15 – 3,935)	
	>40мин.	13 (3,6)	62 (7,9)	0,307 (0,159 – 0,5916)	
Употребление детьми напитков с	Нет	296 (82,2)	693 (88,2)	1	0,007
	Да	64 (17,8)	93 (11,8)	1,611	

добавленным сахаром				(1,140 – 2,278)	
Продолжительность ночного сна	≥8ч	163 (54,7)	359 (45,7)	1	0,9
	<8ч	197 (45,3)	427 (54,3)	1,016 (0,791 – 1,305)	
Время, проводимое детьми у телевизора и смартфона	Мало (<60мин.)	102 (28,3)	447 (56,9)	1	
	Среднее (60 – 120мин.)	125 (34,7)	214 (27,2)	2,56 (1,881 – 3,484)	<0,001
	Много (>120мин.)	133 (36,9)	125 (15,9)	4,663 (3,368 – 6,456)	<0,001

ОШ – отношение шансов

Такие факторы, как кормление ребенка по желанию, время сна не влияют на ожирение ребенка. Были выявлены факторы, которые влияют на ожирение: длительность приема пищи (менее 20 минут) увеличивает риск ожирения в 2,1 раза ($p = 0,016$), тогда как более продолжительное время приема пищи (более 40 минут) уменьшает риск ожирения у ребенка в 0,3 раза ($p = 0,001$). Употребление детьми напитков с добавленным сахаром увеличивает риск ожирения в 1,6 раза ($p = 0,007$). Малоактивный образ жизни ребенка ведет к ожирению: времяпрепровождения за просмотром телевизора, компьютера и телефона каждый день от 60 до 120 минут увеличивает риск ожирения в 2,56 раза, если это время превышает 120 минут в день, то риск ожирения увеличивается в 4,663 раза ($p < 0,001$).

Таблица 10 – Влияние родительской осведомлённости на нутритивный статус детей на ожирение у детей на севере Вьетнама в возрасте от 24 до 60 месяцев

Фактор риска		n (%)		Одномерный анализ	
		Группа ожирения	Контрольная группа	ОШ (95% ДИ)	p
Удовлетворённость матери весом ребенка	Да	245 (68,1)	613 (78)	1	0,001
	Нет	115 (31,9)	173 (22)	1,699 (1,245 – 2,318)	
Осведомлённость родителей НС детей	Правильно	44 (12,2)	479 (60,9)	1	<0,001
	Неправильно	316 (87,8)	307 (39,1)	11,206 (7,925 – 15,844)	
Объективная и субъективная оценка родителями телосложения ребенка по шкале	Совпадает	38 (10,6)	131 (16,7)	1	
	Низкая	318 (88,3)	191 (24,3)	5,740 (3,835 – 8,590)	<0,001
	Высокая	4 (1,1)	464 (59)	0,030 (0,010 – 0,085)	<0,001

При неудовольствии матери весом ребенка риск ожирения у ребенка увеличивается в 1,699 раз, неправильное идентифицирование родителями НС также увеличивает риск ожирения в 11 раз. Низкая субъективная оценка родителями телосложения ребенка по шкале по сравнению с объективной оценкой увеличивает риск ожирения в 5,74 раза. Наоборот, высокая субъективная оценка, то есть мать считает, что ее ребенок с повышенным баллом по шкалу телосложения, снижается риск до 3%.

Таблица 11 – Влияние вредных привычек родителей на ожирение у детей дошкольного возраста, проживающих на севере Вьетнама

Фактор риска	Одномерный анализ		
		ОШ (95% ДИ)	P
До брака			
Курение	Нет	1	0,628
	Да	0,916 (0,643 – 1,306)	
Употребление алкоголя	Нет/очень мало	1	0,453
	Да	1,321 (0,638 – 2,732)	
При беременности			
Курение	Нет	1	0,205
	Да	1,598 (0,775 – 3,299)	
В период проведения исследования			
Курение	Нет	1	0,025
	Да	2,125 (1,101 – 4,099)	
Употребление алкоголя	Нет/очень мало	1	0,848
	Да	1,093 (0,438 – 2,733)	

Употребление алкоголя родителями до брака и в настоящее время не повлияло на формирование ожирения у детей. При анкетировании было выявлено, что матери не употребляли алкогольные напитки во время беременности. В результате исследования нами было выявлено, что курение родителей до брака и во время беременности не влияет на ожирение детей дошкольного возраста. Однако, если родители продолжают курить, риск ожирения у ребенка увеличивается в 2,125 раза ($p = 0,025$).

В исследовании приводится формула 1, в которой рассчитывается вероятность развития ожирения у детей на основании социальных факторов.

Результаты исследования генотипов и аллелей гена *LEP* и гена *LEPR* у вьетнамских детей в возрасте от 24 до 60 месяцев нами представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Генотип и аллельные характеристики SNP *rs7799039* гена *LEP* и *rs1137101* гена *LEPR* у вьетнамских детей в исследовании случай-контроль

SNP	Группа ожирения	Контрольная группа	p
<i>rs7799039</i> гена <i>LEP</i>	Генотип (n, %)		
	AA	240 (66,6%)	462 (58,8%)
	AG	105 (29,2%)	283 (36,0%)
	GG	15 (4,2%)	41 (5,2%)
	Аллель (n, %)		
	A	585 (81,25%)	1207 (76,8%)
	G	135 (18,75%)	365 (23,2%)
	p-HWE	0,417	0,783
<i>rs1137101</i> гена <i>LEPR</i>	Генотип (n, %)		
	AA	11 (3,1%)	30 (3,8%)
	AG	87 (24,2%)	207 (26,3%)
	GG	262 (72,8%)	549 (69,8%)
	Аллель (n, %)		
	A	109 (15,1%)	267 (17%)
	G	611 (84,9%)	1305 (83%)
	p-HWE	0,259	0,064

* p получено из теста χ^2

Для SNP *rs7799039* гена *LEP* результат показал, что распределение генотипов во всей выборке, в группе с ожирением и в нормальной группе, соответствует равновесию Харди-Вайнберга (Hardy-Weinberg Equilibrium: HWE) с $P > 0,05$ во всех трех группах, что указывает на достаточное количество выборок для представления исследуемой популяции. Разные генотипы в рамках двух изученных SNP дают разные антропометрические показатели у детей. Статистическая значимость данной разницы представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Антропометрические показатели детей контрольной группы с разными генотипами

Показатели	rs7799039 гена <i>LEP</i>				rs1137101 гена <i>LEPR</i>			
	AA	AG	GG	p	GG	AG	AA	p
Возраст (мес.)	54,2± 9,1	54,9± 8,2	52,4± 9,5	0,104	54,7± 8,6	53,4± 9,6	54,2± 7,2	0,190
Z-оценка вес/возраст	-0,196± 0,962	-0,330± 0,844	-0,499± 0,787	0,035	-0,253± 0,909	-0,270± 0,941	-0,321± 0,868	0,913
Z-оценка рост/ возраст	-0,019 ±1,194	-0,214± 1,036	-0,326± 0,917	0,008	-0,095± 1,100	-0,1± 1,234	-0,208± 1,057	0,824
Z-оценка вес/рост/возраст	0,015± 0,911	0,013± 0,944	-0,337± 0,798	0,099	-0,018± 0,922	0,005± 0,921	-0,019± 0,848	0,971
Z-оценка ИМТ/возраст	1,116± 1,870	0,875± 1,843	0,72± 1,81	0,059	1,043± 1,862	0,954± 1,852	0,91± 1,937	0,732

p получено из теста ANOVA

Существовали статистически значимые различия в Z-оценке роста к возрасту и Z-оценке веса к возрасту у 3 генотипов AA, AG и GG, принадлежащих к гену *LEP rs7799039*. Z-оценка вес/возраст и Z-оценка рост/возраст у генотипа AA был выше, чем у генотипа AG, а самый низкий – генотип GG. Не было различий в антропометрических показателях трех генотипов AA, AG и GG SNP *rs1137101* гена *LEPR*.

Влияние SNP *rs7799039* гена *LEP* и SNP *rs1137101* гена *LEPR* на ожирение вьетнамских детей представлено в таблице 14.

Таблица 14 – Влияние вариантов 2 SNP на ожирение у детей дошкольников севера Вьетнама

Тип наследования		SNP <i>rs7799039</i> гена <i>LEP</i>			SNP <i>rs1137101</i> гена <i>LEPR</i>			
		ОШ (95% ДИ)	p	AIC		ОШ (95% ДИ)	p	AIC
Доминантный (Dominant)	AA	1	0,011	1424,5	GG	1	0,312	1432,7
	AG+GG	0,713 (0,549 – 0,926)			AG+AA	0,866 (0,656 – 1,144)		
Кодоминантный (Codominant)	AA	1	0,016	1425,3	GG	1	0,391	1432,9
	AG	0,714 (0,544 – 0,938)			AG	0,881 (0,659 – 1,178)		
	GG	0,704 (0,328 – 1,298)			AA	0,768 (0,379 – 1,557)		
Рецессивный (Recessive)	AA+AG	1	0,445	1429,2	GG+AG	1	0,52	1433,2
	GG	0,79 (0,431 – 1,447)			AA	0,794 (0,393 – 1,603)		
Агрегация аллелей (Additive)	G	0,764 (0,613 – 0,935)	0,017	1425,4	A	0,879 (0,695 – 1,113)	0,283	1432,5

ОШ – отношение шансов; AIC - Akaike information criterion: Информационный критерий Акаике

По SNP *rs1137101* гена *LEPR* результаты анализа показали, что во всех генетических моделях не было обнаружено связи между SNP *rs1137101* гена *LEPR* и ожирением у всех детей

($p > 0,05$). SNP *rs7799039* показывает ассоциацию с ожирением у детей, проживающих в северных провинциях Вьетнама в генетических моделях доминантного, кодоминантного и агрегации аллелей. В совместной модели генотип AG + GG имел в 0,713 раза меньший риск ожирения, чем генотип AA ($p = 0,011$); в кодоминантной генетической модели риск ожирения для генотипа AG в 0,714 раза ниже, чем для генотипа AA. В модели агрегации аллелей увеличение количества аллелей G снижает риск ожирения на 24,6% ($p = 0,017$).

В результате многомерного регрессионного анализа воздействия социальных и генетических детерминантов на ожирение у детей в возрасте от 24 до 60 месяцев в северных провинциях Вьетнама были выявлены социальные факторы риска, которые во взаимосвязи с генами *LEP* и *LEPR*, наиболее сильно влияют на появление ожирения. С помощью метода обратного исключения (backward elimination method) нами были разработаны прогностические модели. В результате было построено 8 моделей, прогнозирующих ожирение у детей на основе социальных и генетических факторов, большинство из них имеет индекс рН-L тест $> 0,05$ и показатель $AUC > 0,6$. Мы рекомендуем 3 модели с индексом $AUC > 0,7$, являющиеся лучшими прогностическими моделями. Эти модели иллюстрированы в рисунке 3.

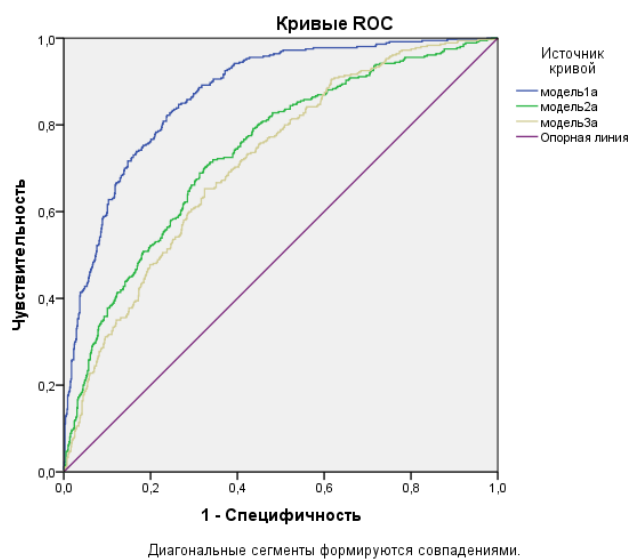


Рисунок 3 – График трёх ROC-кривых моделей, прогнозирующих влияние семейных, социальных и генетических факторов на ожирение у детей в возрасте от 24 до 60 месяцев в северных провинциях Вьетнама

Была выбрана первая модель (с наилучшим значением $AUC = 0,871$), коэффициенты влияния каждого фактора риска рассчитаны в таблице 15.

Таблица 15 – Совокупное влияние семейно-социальных и генетических факторов на ожирение детей дошкольного возраста, проживающих на северных провинциях Вьетнама

Фактор риска	$\beta \pm SE$	p^*
Возраст ребенка (мес.)	$-0,005 \pm 0,008$	0,530
Пол ребенка		
Мальчики	0	
Девочки	$-0,319 \pm 0,193$	0,098

Профессия отца		
Рабочие и фермеры	0	
Государственные служащие	-0,066±0,306	0,829
Самозанятые	-0,202±0,271	0,461
Бизнес	-0,136±0,315	0,667
Другие	-0,539±0,684	0,431
Профессия матери		
Рабочие и фермеры	0	
Государственные служащие	-0,424±0,318	0,182
Самозанятые	-0,033±0,314	0,915
Бизнес	-0,346±0,362	0,338
Домохозяйка	-0,648±0,361	0,073
Другие	-1,250±0,977	0,200
Стресс во время беременности в анамнезе		
Нет	0	
Да	0,679±0,216	0,002
Продолжительность приема пищи		
20 – 40 мин	0	
<20 мин	1,305±0,246	<0,001
>40 мин	-2,064±0,376	<0,001
Употребление детьми напитков с добавленным сахаром		
Нет	0	
Да	1,242±0,257	<0,001
Продолжительность времени просмотра детьми ТВ и смартфонов в день		
Меньше 60 мин	0	
От 60 до 120 мин	1,120±0,203	<0,001
Более 120 мин	1,413±0,210	<0,001
Удовлетворенность матери весом ребенка		
Да	0	
Нет	-0,249±0,201	0,216
Точная субъективная оценка родителей о нутритивном статусе детей		
Да	0	
Нет	3,256±0,232	<0,001
Табакокурение родителей в период исследования		
Нет	0	
Да	0,756±0,448	0,092
Субъективная оценка родителей о характере ребенка (гиперактивный)		
Всегда	0	
Иногда	0,819±0,262	0,002
Никогда	0,778±0,227	0,001
Субъективная оценка родителей о характере ребенка (застенчивый)		
Всегда	0	
Иногда	-0,600±0,184	0,001
Никогда	-1,476±0,683	0,031
Генотипы LEP (доминант)		
AA	0	
AA+AG	-0,769±0,189	<0,001
Генотипы LEPR (агрегация аллелей)		
GG	0	
AG	0,065±0,201	0,745
AA	-0,740±0,499	0,882
Константа	-3,401±0,584	<0,001

Из вышеперечисленного выбрали факторы, влияющие на развитие ожирения у детей, и рассчитали коэффициенты влияния, также составили формулу 2 для прогнозирования ожирения у детей в возрасте от 24 до 60 месяцев в северных провинциях Вьетнама на основе изучения семейно-социальных и генетических детерминант:

$$P = e^y / (1 + e^y)$$

При этом:

P - вероятность развития ожирения у детей

e - натуральный логарифмический знак, значение примерно 2,718

$$y = \beta_{\text{стресс_при_беременности}} + \beta_{\text{продолжительность_приема_пищи}} + \beta_{\text{восприятие_родителями_нутритивного_статуса_ребенка}} + \beta_{\text{активный_характер_ребенка}} + \beta_{\text{засчитанный_характер_ребенка}} + \beta_{\text{LEP_доминант_тип_наследование}} - 4,149$$

ВЫВОДЫ

1. При сравнительном анализе показателей физического развития детей дошкольного возраста севера Вьетнама выявлены статистически достоверные особенности, зависящие от пола, этнического происхождения детей и от места их проживания. При оценке физического развития у детей севера Вьетнама в возрасте 2, 3, 4 лет была рассчитана средняя масса тела 12,5 кг, 14,3 кг и 17 кг при росте 88,9 см, 95,6 см и 104,2 см.
2. Выявлены расхождения при оценке физического развития по разным системам классификации (ВОЗ 2006 и CDC 2000). Среднее значение массы тела и роста вьетнамских детей уступает стандартам ВОЗ, что дает основание для составления регионального стандарта для вьетнамских детей.
3. Частота встречаемости избытка массы тела и ожирения среди детей дошкольного возраста севера Вьетнама составила 5,09% и 2,55% соответственно. Различия зависят от пола: мальчики (3,54%; 95% ДИ: 3,17-3,95) страдают значимо чаще, чем девочки (1,45%; 95% ДИ: 1,2 – 1,74); от условий проживания: в городе: 3,71% (95%ДИ: 3,32-4,11), в пригороде 1,92% (95%ДИ: 1,56-2,36) значимо чаще, чем в сельской местности и в горах (0,8% и 0,68%); от места жительства: в Ханое 3,07% (95% ДИ: 2,78-3,39) значимо чаще, чем в провинции; от этнического происхождения: Кинь 2,78% (95% ДИ: 2,52-3,06), Мьонг 0,77% (95% ДИ: 0,42 – 1,41), Тай 0,45% (95% ДИ: 0,12 – 1,62).
4. Мономерный регрессионный анализ выявил следующие факторы риска развития ожирения у вьетнамских детей дошкольного возраста: ИМТ отца ≥ 25 (5,1 раз); ИМТ матери ≥ 25 (6,1 раз); стресс у матери во время беременности (1,5 раз), прибавка массы тела при беременности более чем 12 кг. (1,75 раз); образ жизни: продолжительность времени питания (менее 20 мин на каждый прием пищи) (2,1 раз); употребление напитков с добавленным сахаром (1,6 раз); продолжительность времяпрепровождения у телевизоров и смартфонов (60–120 мин. на день (2,6 раз) и более 120 мин. на день (4,7 раз)).
5. К факторам, повышающим риск развития ожирения у детей, относятся: неудовлетворенность матери весом ребенка повышает риск ожирения на 1,7 раз; неправильное идентифицирование нутритивного статуса детей - в 11,2 раз; низкая субъективная оценка телосложения - 5,7 раз. Табакокурение родителей повышает риск ожирения у детей в 2,1 раза.
6. К факторам, снижающим риск ожирения у детей, относятся низкий социально-экономический статус семьи (отец-самозанятый: ОШ = 0,539, снижение на 46%, мать

домохозяйка: ОШ = 0,464, снижение на 54%), продолжительность приема пищи дольше 40 минут (ОШ = 0,307, снижение на 70%), высокая субъективная оценка телосложения ребенка родителями (ОШ = 0,03, снижение на 97%).

7. Выявлена связь между SNP *rs7799039 LEP* с развитием ожирения у детей Вьетнама. Связь между SNP *rs1137101* гена *LEPR* с ожирением не выявлена. При функциональной экспрессии она проявляется в виде генотипа *LEP_LEPR* (AG_GG), что показывает взаимодействие генов.

8. Разработаны предложения по профилактике развития ожирения у детей на основе оценки медико-социальных факторов в доклинических условиях, а также исследования медико-социальных и генетических особенностей типа наследования SNP *rs7799039 LEP* в клинических условиях на фоне составленной формулы расчета вероятности развития ожирения у детей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для организации профилактической работы с детьми дошкольного возраста следует проводить у них оценку физического развития и оценку образа жизни и факторов риска (этап 1), и оценку генетического исследования (этап 2).
2. При оценке физического развития детей дошкольного возраста севера Вьетнама в практике врача-педиатра целесообразно использовать разработанные региональные стандарты физического развития в виде центильных таблиц.
3. Детей с избыточной массой тела, с медико-социальными и генетическими факторами риска ожирения включать в группу повышенного риска для проведения полноценного обследования и профилактического консультирования. Рекомендуется профилактическое консультирование по питанию с повторными курсами каждые 6 месяцев.
4. Родителям детей с повышенным риском формирования ожирения необходимы информационное сопровождение врачей-педиатров с целью формирования необходимых знаний по вопросам модификации образа жизни, физической активности, здорового питания.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Ле Тхи Тхуи Зунг.** Метод генотипирования и частота генотипов однонуклеотидного полиморфизма гена рецептора лептина (*LEPR-rs1137101*) у детей дошкольного возраста во Вьетнаме, оригинальная статья /Ле Тхи Тхуи Зунг, Нгуен Тхи Чунг Тху, Н.В. Саввина, Ле Тхи Туэт // **Педиатрия**. 2020. Т. 99. № 1. С.121-126. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-1-121-126> (**Scopus**)

2. **Le Thi Thuy Dung.** Ethnic variations in Nutritional Status among Preschool Children in Northern Vietnam: A Cross-Sectional Study /Tuyet Thi Le, Dzung Thi Thuy Le, Khanh Nam Do, et al. // **International journal of environmental research and public health**, 2019; 16(21): 4060. <https://doi.org/10.3390/ijerph16214060> (**Web of science**).

3. **Le Thi Thuy Dung.** Nutritional Status: The Trends Of Preschool Children Aged 10–60 Months In The North Of Vietnam / Nguyen Thi Trung Thu, Le Thi Thuy Dzung, Le Thi Tuyet //

Анализ риска здоровью. 2018. № 4. С. 57-65. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2018.4.06.eng> (Scopus).

4. **Le Thi Thuy Dung.** Influence of nutrition in the infant period on overweight and obesity of children aged 24 to 60 months in some northern provinces of Vietnam: a case-control study/ Le Thi Thuy Dung, Savvina N. V., Afanaseva A.N., Do Nam Khanh, Le Thi Tuyet// TNU Journal of Science and Technology. 2021. 226(10): 330 – 336. <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.4065>

5. **Ле Тхи Тхуи Зунг.** Взаимосвязь между характеристиками материнского воспитания с избыточной массой тела и ожирением у детей дошкольного возраста в районе Донг Ань – Ханой / До Нам Кхань, Ву Тхи Туен, Ву Ким Дуй, Нгуен Тхи Тху Лиу, Ле Тхи Тхуи Зунг, Ле Тхи Тует, Тран Куанг Бинь, Ле Тхи Хыонг // Вьетнамский медицинский журнал. 2020. Т. 490. № 2. Т. 4-7.

6. **Ле Тхи Тхуи Зунг.** Ситуация избыточной массы тела и ожирения и некоторые домашние факторы, связанные у детей дошкольного возраста в районе Донг Ань, Ханой, в 2019 году /До Нам Кхань, Ву Тхи Туен, Ву Ким Дуй, Трин Тхи Ми Динь, Ле Тхи Тхуи Зунг, Ле Тхи Тует, Т. К. Бинь, Л. Т. Хыонг // Вьетнамский журнал профилактической медицины. 2020. Т. 30. № 1. С. 88-94.

7. **Le Thi Thuy Dung.** Текущая ситуация с двойным бременем нутритивного статуса и некоторые характеристики пищевых привычек в детских садах в Коммуне Нам Хонг, район Донг Ань, Ханой /Л.Т. Тует, Н.Т.Ч. Тху, Н. Т. Т. Хоай, Н.Т.Л. Хыонг, Ле Тхи Тхуи Зунг, До Нам Кхань // Научный журнал Вьетнамского национального университета: медицинские и фармацевтические науки. 2019. Т. 35. № 2. С. 68-77. <https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnuer.4175>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

GWAS – genome-wide association studies - полногеномный поиск ассоциаций	ВОЗ (WHO) – Всемирная организация здравоохранения
IOTF – International Obesity Task Force – Международная группа по изучению ожирения	ИМТ – индекс массы тела
LEP – Ген лептина	НС – Нутритивный статус (Nutritional status)
LEPR – Ген рецептора лептина	ПДРФ-ПЦР – Полиморфизм длин рестрикционных фрагментов - Полимеразная цепная реакция
NCHS – National Center for Health Statistics (США) – Национальный центр статистики здравоохранения	СВФУ– Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова
SNP – single nucleotide polymorphism – полиморфизм единичного нуклеотида	СДС (CDC) – Центры по контролю и профилактике заболеваний
	ССЗ – Сердечно – сосудистые заболевания
	ФР – Физическое развитие