

На правах рукописи

Ларионова Мария Аркадьевна

Распространенность и клинико-метаболические особенности ожирения у детей и подростков

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Коваленко Татьяна Викторовна

Официальные оппоненты:

Петеркова Валентина Александровна – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детской эндокринологии-диабетологии, заведующая кафедрой; главный внештатный детский специалист-эндокринолог Минздрава России

Болотова Нина Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «20» декабря 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), по адресу: 119034 г. Москва, Zubovskiy bulvar, d.37, str.1 и на сайте организации: www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Научный интерес к изучению распространенности ожирения в детском и подростковом возрасте обусловлен целым рядом факторов: неуклонным ростом числа больных в большинстве стран мира, неблагоприятными долгосрочными последствиями и осложнениями, возможным дебютом заболевания в детстве с прогрессированием его во взрослой жизни (Петеркова В.А. и соавт., 2020; WHO, 2021). Спектр осложнений ожирения в детском возрасте в современных условиях включает заболевания, которые традиционно считались значимыми для взрослых: нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет 2 типа, артериальную гипертензию, патологию органов дыхания и опорно-двигательного аппарата, жировой гепатоз и холелитиаз (Звягин Н.Ю. и соавт., 2021; Витебская А.В. и соавт., 2021). В последние годы получены данные о распространенности ожирения у детей и подростков в разных регионах РФ со значительными колебаниями показателей – от 2,3% до 14,5% (Ануфриева Е.В. и соавт., 2020; Гирш Я.В. и соавт., 2019; Гоголова А.Д. и соавт., 2019; Пузанкова Н.В. и соавт., 2019). Несмотря на неоднозначность полученных результатов, проведенные исследования доказывают существенное влияние ожирения на показатели здоровья детского населения и констатируют, что истинная его распространенность значительно превышает официальные статистические данные. Оценка региональных закономерностей и динамика эпидемиологических показателей является практически важным моментом для совершенствования медицинской помощи пациентам с ожирением, обеспечения ее качества и доступности.

Одним из актуальных научных трендов при изучении ожирения является оценка эволюции заболевания в течение жизни, что охватывается термином "трекинг". В соответствии с принятой дефиницией, трекинг предполагает стабильность значений ряда факторов в пределах определенного ранга в течение длительного периода времени (Александров А.А. и соавт., 2015). Поиск предикторов неблагоприятного прогноза ожирения в последующие годы жизни имеет несомненное значение для разработки обоснованных рекомендаций по наблюдению пациентов детского возраста с ожирением.

В последние годы изучение метаболических особенностей ожирения касается возможности развития нарушений костного обмена с последующим формированием остеопороза и инвалидизирующих осложнений, существенно снижающих качество жизни (Ефременкова А.С. и соавт., 2021; Faienza M.F. et al., 2019). Это научное направление основывается на доказательствах влияния адипокинов – биологически активных соединений жировой ткани – на процессы ремоделирования кости (Смыкалова А.С. и соавт., 2018;

Крутикова Н.Ю. и соавт., 2020; Hou J. и соавт., 2020). С метаболизмом кости ассоциированы биологические и клинические эффекты витамина D (Громова О.А. и соавт., 2016; Gil-Cosano G.G. et al., 2019; Okazaky R. et al., 2018). Ожирение и недостаточность витамина D, широко распространенные в детской популяции, могут рассматриваться как потенцирующие факторы с негативным влиянием на костный обмен (Климов Л.Я. и соавт., 2017).

Несомненную клиническую значимость представляет разработка рекомендаций по персонализированному амбулаторному наблюдению детей и подростков с ожирением на основе полученных новых данных о клинико-метаболических особенностях заболевания.

Степень разработанности темы. Распространенность детского ожирения активно обсуждается в отечественной и зарубежной литературе. Несмотря на определенные общие закономерности, получены весьма разноречивые данные, обусловленные этническими, географическими и другими условиями, а также методологическими подходами (Мартынова И.Н. и соавт., 2016; Чобанов Р.Э. и соавт., 2019; Chu C.H. et al., 2019; Fryar C.D. et al., 2019). До настоящего времени эпидемиологические характеристики ожирения у детей в УР ограничивались данными официальной статистики. Специального исследования, учитывающего распространенность избыточной массы тела и ожирения в зависимости от территории проживания, гендерных и возрастных особенностей и основанного на современных критериях заболевания, рекомендованных ВОЗ, в регионе не проводилось. Исследования относительно трекинга детского ожирения являются немногочисленными, выполнены преимущественно зарубежными авторами и не раскрывают в полной мере факторов, определяющих эволюцию заболевания в подростковом возрасте и взрослой жизни (Liu D. et al., 2019; Wright C.M. et al., 2018; Ward Z.J. et al., 2017; Evensen E. et al., 2016). Недостаточно разработанным вопросом является взаимосвязь ожирения и метаболизма костной ткани (Каладзе Н.Н. и соавт., 2016; Gkastaris K. et al., 2020). Имеющиеся данные противоречивы, немногочисленны и касаются в основном взрослой популяции пациентов (Омарова А.Р. и соавт., 2019; Юдин В.А. и соавт., 2018). На настоящий момент отсутствуют однозначные выводы о зависимости параметров костного ремоделирования от степени и продолжительности ожирения, наличия осложнений (Сукало А.В. и соавт., 2019; Fassio A. et al., 2018; Tian L. et al., 2017; Zhao Y. et al., 2020).

Цель исследования

Разработать рекомендации по совершенствованию персонализированного медицинского наблюдения детей с ожирением с учетом клинико-метаболических особенностей.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность и заболеваемость ожирением детей 0-17 лет в регионе по данным официальной статистики в динамике за период 2005-2019 г.г. и составить прогноз к 2024 г.

2. Определить истинную распространенность избыточной массы тела и ожирения в детском и подростковом возрасте по результатам специального исследования с учетом территории проживания, гендерных и возрастных характеристик.

3. Оценить клинико-метаболические особенности и трекинг детского ожирения в подростковый возраст, выявить предикторы неблагоприятной эволюции заболевания.

4. Изучить особенности метаболизма костной ткани и обеспеченности витамином D у детей и подростков с ожирением в зависимости от степени, длительности заболевания и наличия осложнений.

5. Разработать рекомендации по совершенствованию персонализированного медицинского наблюдения детей с ожирением в амбулаторных условиях для использования в практическом здравоохранении.

Научная новизна. Впервые получены данные об истинной распространенности избыточной массы тела и ожирения среди детского населения УР с учетом территории проживания, возрастных и гендерных особенностей. В ходе эпидемиологического исследования показано, что наиболее высокие показатели регистрируются в раннем и препубертатном возрасте, особенно у мальчиков, а также жителей сельских территорий.

Впервые на основании официальных статистических данных за 15-летний период определен прогноз распространенности и заболеваемости ожирением детей и подростков в регионе к 2024 г.

Установлены закономерности трекинга ожирения из детского в подростковый возраст с учетом комплекса факторов: исходного индекса массы тела, гендерной принадлежности, наследственной отягощенности, особенностей пищевого поведения и физической активности. Разработана прогностическая модель для оценки эволюции заболевания, реализованная в виде компьютерной программы «Программа для прогнозирования исходов детского ожирения в подростковом возрасте» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ от 29 июля 2021 г. №2021662501).

Установлены особенности костного метаболизма при ожирении у детей, проявляющиеся низким уровнем обмена с дисбалансом процессов ремоделирования кости.

Приоритетными являются сведения о характере метаболических нарушений костной ткани с учетом длительности заболевания, его степени и наличия осложнений.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные в ходе выполнения исследования региональные данные об особенностях распространенности ожирения среди детского населения республики с определением прогноза его динамики к 2024 г. позволяют актуализировать проблему для врачей первичного звена и организаторов здравоохранения, могут использоваться при оценке эффективности медицинского наблюдения на основе дальнейшего мониторинга показателей.

Уточнены и расширены представления о трекинге ожирения из детского в подростковый возраст, выявлены предикторы, определяющие исход заболевания. Разработана математическая модель для оценки индивидуального прогноза последующей динамики заболевания.

Доказано определяющее влияние на метаболизм костной ткани длительности ожирения. Более выраженные сдвиги, касающиеся формирования кости и резорбции, отмечены при длительности заболевания более 10 лет. Это определяет целесообразность оценки маркеров ремоделирования кости при длительном течении ожирения у детей.

Предложены подходы к оптимизации персонифицированного медицинского наблюдения детей с ожирением в амбулаторных условиях.

Методология и методы исследования. Методологической основой для проведения диссертационной работы послужили публикации отечественных и зарубежных авторов по теме исследования. При изучении распространенности ожирения объектами исследования явились дети 0-17 лет, проживающие в сельских и городских территориях УР. Специальное обследование с комплексом клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных методов касалось пациентов с ожирением детского и подросткового возраста. Обработка результатов исследования осуществлялась с применением параметрических и непараметрических методов статистики. Полученные данные систематизированы, изложены в главе собственных исследований, сопоставлены с имеющимися литературными сведениями. На основании результатов проведенного исследования сформулированы выводы, предложены практические рекомендации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Распространенность ожирения у детей 1-17 лет соответствует 67,1 (на 1000 обследованных), превышает показатели официальной статистики и определяется

возрастными, гендерными и территориальными особенностями. Прогнозируется дальнейший рост распространенности и заболеваемости детей ожирением.

2. Факторами, определяющими течение ожирения из детского в подростковый возраст, являются отягощенная наследственность, исходная степень заболевания, характер пищевого поведения, уровень физической активности, гендерная принадлежность.

3. Ожирение в детском возрасте сопровождается низким уровнем костного обмена и дисбалансом в процессах костеобразования и костной резорбции. Определяющее влияние на показатели ремоделирования кости оказывает длительность заболевания.

Личный вклад автора

Автором лично определено направление исследования, проведен поиск и обзор отечественной и зарубежной научной литературы по теме работы. При выполнении диссертационной работы вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии во всех этапах исследования.

Внедрение результатов исследования в практику

Практические рекомендации внедрены в клиническую практику работы БУЗ УР «Республиканская детская клиническая больница МЗ УР», БУЗ УР «Детская городская поликлиника №1 МЗ УР», БУЗ УР «Детская городская клиническая поликлиника №8 МЗ УР», учебный процесс кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.08 – «Педиатрия» (медицинские науки). Результаты проведенного исследования соответствуют формуле специальности (область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающая методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней) и области исследований согласно п. 1,3.

Апробация работы

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на VI Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Современные аспекты медицины и биологии» (г. Ижевск, 2017 г.); XX Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 2018 г.); VIII (XXV) Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием "Сахарный диабет - пандемия XXI века" (г. Москва, 2018 г.); Региональной образовательной

школе Российской Ассоциации Эндокринологов для специалистов Уральского региона (онлайн-конференция, 2020 г.); 54th Annual Meeting European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) (г. Барселона, Испания, 2015 г.); 57th Annual Meeting European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) (г. Афины, Греция, 2018 г.).

Апробация работы проведена на заседании проблемной комиссии по педиатрии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России 10.06.2021 г., протокол №1.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 2 в печатных изданиях, входящих в Перечень изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, Перечень рецензируемых изданий Университета для публикации основных результатов диссертационных исследований, и 2 в журналах, входящих в международную базу данных Web of Science.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных исследований, заключения с обсуждением результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложений. Диссертационная работа иллюстрирована 18 таблицами и 15 рисунками. Указатель литературы включает 203 источника, в том числе 100 отечественных и 103 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования включал несколько этапов:

1. анализ данных официальной статистики относительно распространенности и заболеваемости ожирением детей и подростков на территории УР;
2. проведение эпидемиологического исследования для выявления истинной распространенности избыточной массы тела и ожирения среди детского населения УР;
3. проведение проспективного исследования для оценки трекинга детского ожирения в подростковый возраст;
4. изучение метаболических особенностей ожирения в детском возрасте с определением маркеров костного метаболизма, обеспеченности витамином D.

Исследование проводилось с соблюдением принципов биомедицинской этики и одобрено ЛЭК ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России (заключение от 26 февраля 2019 г. № 643). Конфликт интересов отсутствует.

1 этап. Основные эпидемиологические показатели – распространенность и заболеваемость – ожирения у детей 0-14 лет и подростков 15-17 лет, проживающих на территории УР, изучены по данным официальной статистической формы №12 за 15-летний период с 2005 г. по 2019 г. При оценке динамики показателей учитывался темп прироста: отношение между абсолютным приростом показателя в данный период и абсолютным уровнем предыдущего периода. Составлен прогноз распространенности и заболеваемости ожирением детей 0-14 лет и подростков 15-17 лет в регионе к 2024 г. на основе метода полиномиальной аппроксимации (Григорьев С.Г., 2016).

2 этап. Обследовано 9662 ребенка 1-17 лет, в том числе в возрасте с 1 года до 3 лет – 1403 (14,5%), с 3 до 7 лет – 1891 (19,6%), с 7 до 12 лет – 2966 (30,7%), с 12 до 15 лет – 1843 (19,1%), с 15 до 17 лет – 1559 (16,1%). Состав обследованных с учетом гендерной принадлежности и территории проживания был следующим: мальчики – 4795 (49,7%), девочки – 4867 (50,3%) человек; городские жители – 4832 (50,0%), сельские жители – 4830 (50,0%) человек. Объем фактической выборки превысил расчетную величину (4590 человек), необходимую для получения репрезентативных результатов (Покровский В.И. и соавт., 2010). Обследование детей предполагало определение основных антропометрических показателей: массы тела (кг); роста (м); индекса массы тела (ИМТ) ($\text{кг}/\text{м}^2$). Рассчитывалось стандартное отклонение – SD (standart deviation) ИМТ с учетом пола и возраста детей с использованием программ WHO Anthro, 2009 (<http://who.int/childgrowth/software/en/>) и WHO Anthro Plus, 2009 (<http://www.who.int/growthref/tools/en/>). Диагностика избыточной массы тела и ожирения, степени ожирения проводилась согласно действующим Федеральным клиническим рекомендациям «Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков» (2020 г.). Анализ распространенности ожирения проводился с учетом возрастных, гендерных особенностей и территории проживания (городские и сельские территории).

3 этап. В проспективное исследование для оценки трекинга детского ожирения в подростковый возраст включено 52 пациента (32 девочки и 20 мальчиков) с избыточной массой тела ($n=3$) и экзогенно-конституциональным ожирением разной степени ($n=49$). Средний возраст пациентов на момент первичного обследования составил 8,5 [6,6;10,4] лет. Обследование пациентов в динамике проведено в возрасте 16,9 [15,1; 18,6] лет, период наблюдения составил 8,0 [6,8; 9,1] лет. Трекинг оценивался посредством вычисления

коэффициента корреляции между двумя последовательными измерениями SD ИМТ и подсчета доли лиц, которые сохраняли или изменяли свой нутритивный статус на протяжении периода наблюдения (Александров А.А. и соавт., 2015). Программа обследования включала оценку антропометрических показателей с подсчетом ИМТ, SD ИМТ, а также разности SD ИМТ (Δ SD) в динамике. Клинико-лабораторное и инструментальное обследование позволяло аргументировать возможные метаболические осложнения ожирения с оценкой состояния углеводного (гликемия натощак, пероральный глюкозотолерантный тест, уровень инсулина, индекс инсулинорезистентности НОМА, HbA1c) и жирового (холестерин, триглицериды, фракции липопротеидов) обмена, определением активности трансаминаз по общепринятой методике, УЗИ печени, суточное мониторирование АД. Среди факторов, способных оказать влияние на трекинг ожирения, оценивались наследственность, пищевые привычки, физическая активность. Использован короткий вариант опросника частоты употребления отдельных пищевых продуктов для детей и подростков Youth/Adolescent Food Frequency Questionnaire (Rockett H.R. et al., 1995) в собственной модификации (55 вопросов). Оценка расстройств пищевого поведения проводилась на основании Голландского опросника пищевого поведения (DEBQ) (Strien van T. et al., 1986) с выделением трех типов: ограничительного, эмоциогенного, экстернального. Уровень физической активности определялся по 7-балльной шкале: от минимальной активности (1 балл) до интенсивных регулярных физических нагрузок (7 баллов) (Потемкина Р.А., 2010). Построение прогностической модели для определения индивидуального прогноза последующей динамики заболевания проводилось методом бинарной логистической регрессии (Григорьев С.Г., 2016).

4 этап. Исследование метаболических особенностей ожирения с оценкой обмена костной ткани проведено у 60 детей 4,8-17,9 лет с избыточной массой тела и экзогенно-конституциональным ожирением и включало определение в крови маркеров костеобразования (остеокальцин, ИФА, "N-MID Osteocalcin ELISA", IDS, Великобритания) и костной резорбции (β -crosslaps, ИФА, "Serum CrossLaps ELISA", IDS, Великобритания), уровня общего кальция и активности щелочной фосфатазы по общепринятым методикам. Учитывая отсутствие общепринятых нормативов и критериев трактовки показателей ремоделирования костной ткани в детском возрасте, результаты исследования сравнивались со значениями в группе практически здоровых детей (n=30). Контрольная группа была сопоставима по возрасту и гендерному составу. Программа обследования включала оценку D-витаминного статуса по уровню и 25(OH)D в крови (ИФА, "25-OH Vitamin D ELISA",

Euroimmun AG, Германия) с трактовкой показателей в соответствии с Национальной программой Союза педиатров России (2018 г.).

Полученные данные обрабатывались с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 10.0, StatSoft.Inc) и в среде пакета Microsoft Office 2016 for Windows 7. Для оценки нормальности распределения выборок оценивались: критерий Колмогорова-Смирнова и критерий Шапиро-Уилка. В случае доказанного нормального распределения количественных показателей полученные данные анализировались параметрическими методами, при отсутствии нормального распределения – непараметрическими методами. Качественные показатели описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. При сравнении средних величин в совокупностях с нормальным распределением рассчитывался t-критерий Стьюдента. При отсутствии нормального распределения для сравнения качественных признаков использовался критерий χ^2 с поправкой Фишера. При сравнении переменных в независимых выборках применялся U-критерий Манна-Уитни. Связь количественных переменных оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

1. Распространенность избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков в регионе. Проведенный анализ данных официальной статистики за 15-летний период с 2005 по 2019 г.г. свидетельствует о росте распространенности и заболеваемости ожирением детского населения в УР (Рисунки 1 и 2). Показатели распространенности и заболеваемости ожирением выше среди подростков 15-17 лет в сравнении с детьми 0-14 лет. Средний темп прироста распространенности в возрастной группе 0-14 лет составляет 10,8%, 15-17 лет – 17,4%, заболеваемости – 10,7% и 21,5% соответственно. Как правило, более высокие показатели регистрируются в сельских районах республики с колебаниями распространенности ожирения среди детей 0-14 лет – 7,5-19,2 на 1000 населения, 15-17 лет – 9,2-39,7. Метод полиномиальной аппроксимации позволил установить достоверный тренд дальнейшего роста распространенности ожирения у детей 0-14 лет (прогнозируемый уровень к 2024 г. – 28,4 на 1000 населения), заболеваемость у детей 0-14 лет и подростков 15-17 лет (прогнозируемый уровень к 2024 г. – 6,2 и 15,9 на 1000 населения соответственно).

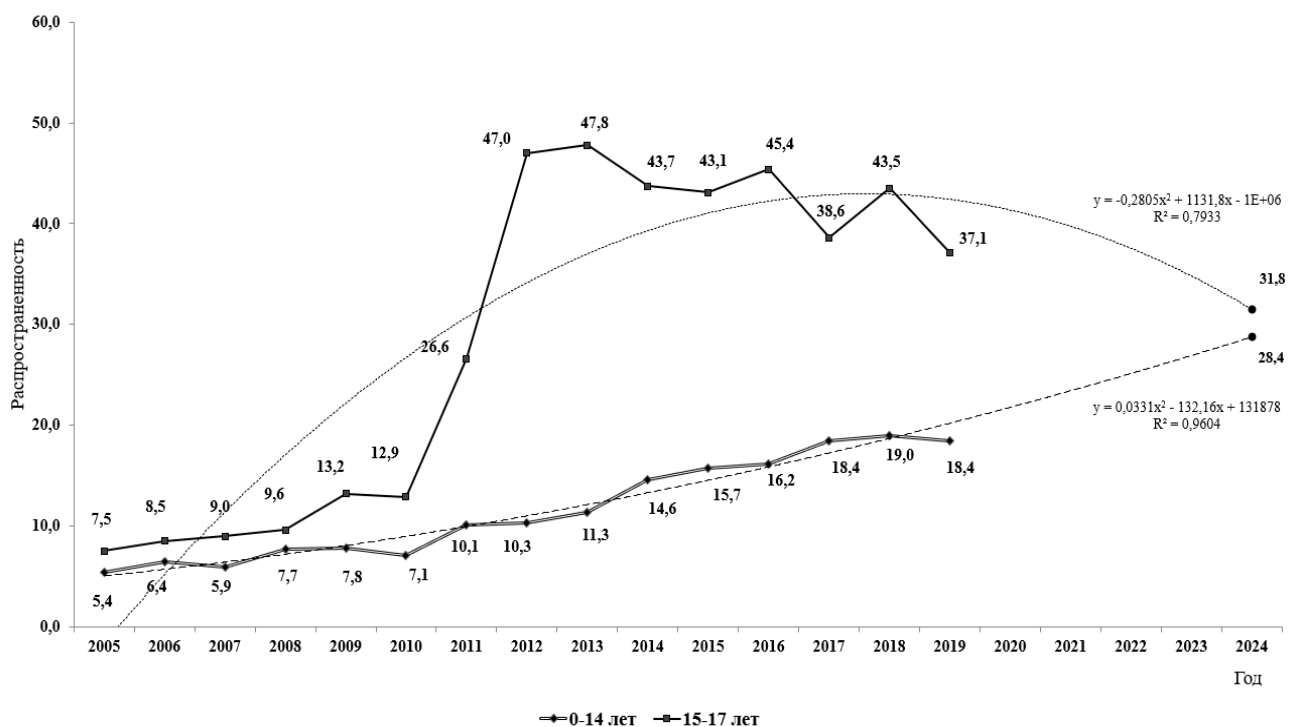


Рисунок 1 – Распространенность ожирения у детей и подростков в УР по данным официальной статистики (на 1000 населения соответствующего возраста) и прогноз к 2024г.

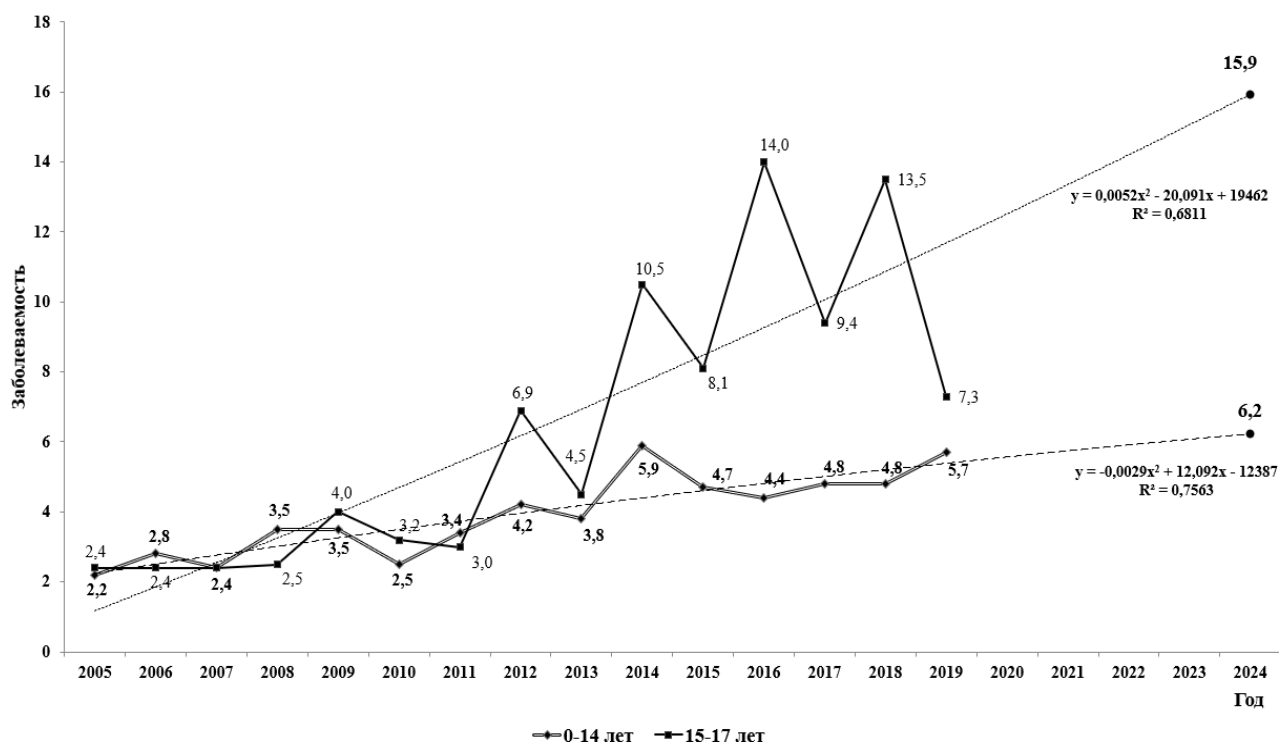


Рисунок 2 – Заболеваемость ожирением детей и подростков в УР по данным официальной статистики (на 1000 населения соответствующего возраста) и прогноз к 2024 г.

Изучение нутритивного статуса детей в соответствии с критериями Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков (2020

г.) показало, что 73,7% (n=7126) обследованных имеют нормальную массу тела, 2,9% (n=279) – недостаточность питания, 16,7% (n=1609) – избыточную массу тела, 6,7% (n=648) – ожирение. Таким образом, распространенность избыточной массы тела (на 1000 обследованных) составила 166,5, ожирения – 67,1, что значительно превышает официальные статистические сведения. В структуре ожирения доминируют I (60,5%) и II степени (26,2%), III степень выявлена у 11,3% обследованных, IV степень у 2,0%. Получены существенные возрастные различия в распространенности избыточной массы тела и ожирения у детей республики (табл. 1). Пик распространенности избыточной массы тела приходится на 1-3 года, достигая уровня 217,4 на 1000 обследованных соответствующего возраста. Максимальное значение распространенности ожирения диагностировано в возрасте 7-12 лет – 93,1 (на 1000 обследованных соответствующего возраста). Наиболее низкие показатели распространенности как избыточной массы тела, так и ожирения зарегистрированы в возрастной группе старше 15 лет (Таблица 1).

Таблица 1 - Возрастные особенности распространенности избыточной массы тела и ожирения у детей (на 1000 обследованных соответствующего возраста)

Нозологическая форма	Возраст					p	
	с 1 года до 3 лет (1)	с 3 до 7 лет (2)	с 7 до 12 лет (3)	с 12 до 15 лет (4)	с 15 до 17 лет (5)		
Избыточная масса тела	217,4	155,5	175,0	164,4	120,6	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₁₋₅ <0,001	p ₂₋₅ <0,001 p ₃₋₅ <0,001 p ₄₋₅ <0,001
Ожирение	65,6	59,2	93,1	65,7	30,8	p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₅ <0,001	p ₃₋₄ <0,001 p ₃₋₅ <0,001 p ₄₋₅ <0,001
<i>Примечание. Указаны лишь достоверные значения p.</i>							

Структура ожирения во все возрастные периоды характеризуется общими закономерностями – преобладают небольшие степени заболевания (Таблица 2). Тем не менее, высокие степени ожирения регистрируются уже с раннего возраста.

Распространенность избыточной массы тела не имеет достоверных отличий у мальчиков (171,9 на 1000 обследованных соответствующего пола) и девочек (161,3 на 1000 обследованных соответствующего пола). Уровень же распространенности ожирения у мальчиков (87,4 на 1000 обследованных соответствующего пола) с высокой степенью достоверности (p<0,001) превышает показатель у девочек (47,1 на 1000 обследованных

соответствующего пола). Высокие степени (III и IV) ожирения существенно чаще встречаются у мальчиков (15,3%, у девочек – 9,6%, $p < 0,05$).

Таблица 2 - Структура ожирения с учетом его степеней у детей разного возраста (%)

Степень ожирения	с 1 года до 3 лет (1)	с 3 до 7 лет (2)	с 7 до 12 лет (3)	с 12 до 15 лет (4)	с 15 до 17 лет (5)	p
I	60,9	46,6	60,1	68,6	72,9	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{2-5} < 0,01$
II	26,1	32,1	26,5	23,1	18,7	
III и IV	13,0	21,5	13,4	8,3	8,4	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-4} < 0,01$ $p_{1-5} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{2-5} < 0,01$
<i>Примечание. Указаны лишь достоверные значения p.</i>						

В ходе исследования отмечена более высокая распространенность ожирения у детей, проживающих в сельских территориях республики. Этот показатель составляет среди сельских жителей 72,7 на 1000 обследованных, у городских жителей – 61,5 на 1000 обследованных ($p < 0,05$), хотя избыточная масса тела у городских и сельских жителей регистрировалась с одинаковой частотой (166,6 и 166,5 на 1000 обследованных соответственно, $p > 0,05$). В структуре заболевания ожирение III и IV степени занимало достоверно больший удельный вес у сельских детей в сравнении с городскими (16,5 и 9,4 на 100 обследованных, $p < 0,05$).

2. Клинические особенности и трекинг ожирения в детском возрасте. Изучение анамнестических данных в ходе первичного обследования детей с ожирением показало, что неблагоприятный перинатальный период имели 39,6% из них ($n=19$), это касалось гестационных осложнений (39,6%) и патологических родов (19,6%). На грудном вскармливании в течение 6 месяцев и более находились 49,0% ($n=25$), остальные - на раннем искусственном или смешанном вскармливании. Дефекты во введении прикорма отмечены в большинстве случаев (67,3%, $n=35$). Цельное коровье молоко в рационе на 1-м году жизни использовалось у 42,9% детей ($n=21$). Грудь матери в возрасте от 1 года до 2,5 лет получали 47,1% ($n=24$).

Характер питания в последующем до момента первичного обследования также имел особенности. В целом те или иные нарушения принципов рационального питания выявлены у подавляющего большинства обследованных (94,2%, n=49).

По нашим данным, значимую роль в формировании ожирения имела отягощенная наследственность (86,0%). Ожирение у матерей зарегистрировано в 20,0%, у отцов - в 24,0%, у обоих родителей - в 42,0%. Сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия выявлены у 52,0% и 88,0% родственников соответственно.

Дебют заболевания приходился в среднем на 4,0 [1,8; 6,2] года, причем в большинстве случаев это произошло в возрасте 1-3 (41,2%) и 3-7 лет (47,1%). На момент первичного обследования медиана SD ИМТ - 3,1 [2,0; 4,2]. В соответствии с классификацией В.А. Петерковой и соавт. (2014 г.), избыточная масса тела диагностирована у 5,8% (n=3) обследованных, ожирение различных степеней - у 94,2% (n=49): I степень - 19,2% II степень - 21,2%, III степень - 34,6%, IV степень - 19,2%.

Осложнения ожирения при первичном обследовании диагностированы у 67,3% (n=35) пациентов, в том числе гипергликемия натощак отмечена у 5,8% обследованных, нарушение толерантности к глюкозе - у 13,5%, инсулинорезистентность - у 46,0%, дислипидемия - у 30,8%, стеатогепатоз (5,8%), артериальная гипертензия (3,8%).

По результатам повторного обследования снижение показателя SD ИМТ отмечалось в 80,8% случаев, стабильный уровень - в 1,9%, нарастание - в 17,3%. Медиана SD ИМТ соответствовала 2,3 [1,3; 3,3] ($p < 0,01$ в сравнении с исходным показателем). Коэффициент корреляции между измерениями SD ИМТ при первичном и повторном обследовании соответствовал 0,577 ($p < 0,001$), что подчеркивает устойчивость ожирения при переходе из детского в подростковый возраст. В числе факторов, определяющих трекинг ожирения в детском возрасте, имеют значение степень ожирения, гендерная принадлежность, наследственность, алиментарные факторы и физическая активность.

Положительная динамика в показателях SD ИМТ при повторном обследовании достигнута при всех степенях ожирения, что иллюстрирует разность значений SD ИМТ при первичном и повторном обследовании (табл. 3). Однако эти значимые изменения у пациентов с исходной III и IV степенями заболевания не реализовались в оптимальные с клинической точки зрения исходы (Таблица 4). Среди детей, сохранивших ожирение, прогрессирующее течение отмечается у 9,7% (n=3), стабильное у 35,5% (n=11) и регрессирующее - у 54,8% (n=17).

Таблица 3 - Показатели SD индекса массы тела в динамике

Степень ожирения при первичном обследовании	SD ИМТ			Δ SD ИМТ
	Первичное обследование	Обследование в динамике	P	
Избыточная масса тела (1)	1,5 [1,3;1,7]	0,6 [-0,1;1,3]	>0,05	0,6 [0,1;1,1]
I степень (2)	2,2 [2,0;2,4]	1,8 [1,0;2,6]	>0,05	0,7 [-0,1;1,5]
II степень (3)	2,9 [2,7;3,1]	1,8 [0,9;2,7]	<0,05	0,8 [0,0;1,6]
III степень (4)	3,6 [3,3;3,9]	2,4 [1,6;3,2]	<0,01	1,1 [0,4;1,8]
IV степень (5)	4,7 [4,0;5,4]	3,3 [2,3;4,4]	<0,01	1,6 [0,5;2,7]
P	p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,01 p ₁₋₄ <0,01 p ₁₋₅ <0,01 p ₂₋₃ <0,01	p ₂₋₄ <0,01 p ₂₋₅ <0,01 p ₃₋₄ <0,01 p ₃₋₅ <0,01 p ₄₋₅ <0,01	p ₁₋₄ <0,05 p ₁₋₅ <0,05 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05 p ₄₋₅ <0,05	p ₁₋₅ <0,05 p ₂₋₅ <0,05 p ₃₋₅ <0,05 p ₄₋₅ <0,05
<i>Примечание. Указаны достоверные значения p.</i>				

Таблица 4 - Исходы ожирения в зависимости от первоначальной степени заболевания

Степень ожирения при первичном обследовании	Исходы		
	Нормальная масса	Избыточная масса	Ожирение
Избыточная масса, I и II степень ожирения	16,7% n=4	45,8% n=11	37,5% n=9
III и IV степень ожирения	3,6% n=1	17,9% n=5	78,5% n=22
P	>0,05	<0,05	<0,05

Анализ гендерных особенностей показал, что в группе обследованных девочек показатель SD ИМТ изменился с 2,9 [2,1; 3,7] до 1,8 [0,9; 2,8] ($p<0,01$), в группе мальчиков - с 3,7 [2,5; 4,9] до 2,9 [1,9; 3,9] ($p<0,01$). При оценке выраженности изменений показателя (Δ SD ИМТ) достоверные гендерные различия не получены, однако в группе девочек сохранили ожирение 46,9% обследованных, в группе мальчиков - 80,0% ($p<0,05$). Достигли нормальной массы тела 18,8% и 10,0% соответственно ($p>0,05$).

Еще одним анализируемым фактором явилась отягощенная наследственность. Оптимальные исходы по контролю массы тела достигнуты у пациентов без отягощенной наследственности: достигли нормальных показателей массы тела – 57,1% (n=30), соответствовали критериям избыточной массы тела – 28,6% (n=15), ожирения – 14,3% (n=7). При отягощенной наследственности большинство детей сохранили ожирение: в случае

заболевания у одного родителя – 59,1%, у обоих родителей – 71,4% ($p < 0,05$ в сравнении со значением у обследованных без отягощенной наследственности).

В ходе исследования проведена оценка характера питания и физической активности. По нашим данным, в рационах обследованных детей с достаточным постоянством (от 2-3 и более раз в неделю) присутствуют продукты, существенно повышающие калорийность питания: сладости (78,4%), мучные изделия (41,2%), сладкие газированные напитки (45,1%), соки (54,9%), традиционные гарниры - картофель (82,4%) и макароны (70,6%), пельмени (31,3%). Дефицит низкокалорийных овощей в рационах опрошенных выявлен в 43,1% случаев. Наиболее рельефно выявленные нарушения регистрировались у пациентов, сохранивших высокую степень (III или IV) ожирения. Нарушения пищевого поведения выявлены у подавляющего большинства обследованных (92,0%), с высокой частотой (43,1%) – сочетанные варианты. При анализе взаимосвязи между баллами пищевого поведения и значением SD ИМТ при повторном обследовании обнаружена достоверная отрицательная корреляция ($\rho = -0,291$, $p < 0,05$) с ограничительным типом пищевого поведения.

Наиболее высокая физическая активность отмечена у пациентов, достигших нормальной массы тела - 6,0 [4,5; 7,5] баллов, наименьшая - в случае ожирения III и IV степеней - 3,0 [2,0; 4,0] балла, промежуточные результаты зарегистрированы у пациентов с избыточной массой тела и ожирением I-II степени - 4,0 [2,4; 5,6] балла. Отмечена достоверная связь между баллами, отражающими регулярность и интенсивность физической активности, и значением SD ИМТ ($\rho = -0,341$; $p < 0,01$).

Итогом динамического наблюдения пациентов явились следующие результаты: достигли нормальной массы тела - 9,6%, сохранили избыточную массу тела или ожирение - 90,4%. При этом снизили степень избытка массы тела - 61,5%, сохранили исходную степень массы тела - 23,1%, увеличили степень ожирения - 5,8%. Осложнения ожирения при обследовании в динамике выявлены у 28,9% ($p < 0,001$ в сравнении с исходной частотой), среди наиболее значимых - артериальная гипертензия (25,0%), дислипидемия (15,4%), инсулинорезистентность (11,5%). В случае достижения нормальной массы тела или регресса степени ожирения частота осложнений соответствовала 15,8%. При сохранении исходной степени ожирения или прогрессирующем течении частота осложнений была существенно выше и достигала 71,4% ($p < 0,001$).

Прогноз сохранения ожирения у детей при первичной диагностике заболевания рассматривался в ходе исследования как практически значимое направление и представлен в виде формулы:

$$p = \frac{\exp(-13,091+a*3,207+b*-2,542+c*2,345+d*-3,207+e*3,734)}{1+\exp(-13,091+a*3,207+b*-2,542+c*2,345+d*-3,207+e*3,734)}$$

где: а – пол (0 – мужской / 1 – женский), b – показатель SD индекса массы тела при первичной диагностике, с – наличие в анамнезе дефектов прикорма (0 – нет / 1 – да), d – наличие нарушений углеводного обмена при первичной диагностике (0 – нет / 1 – да), e – уровень глюкозы плазмы (ммоль/л) при первичной диагностике. При значении рассчитанной вероятности $0,5 \leq p < 1,0$ можно предполагать высокую вероятность положительной динамики заболевания; при $0 < p \leq 0,5$ – вероятность сохранения заболевания считается высокой.

Прогностическая модель реализована в виде компьютерной программы «Программа для прогнозирования исходов детского ожирения в подростковом возрасте» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021662501 от 29 июля 2021 г.), которая представляет собой систему поддержки принятия врачебного решения. Проведен расчет показателей чувствительности и специфичности, которые составили 90,0% и 80,0% соответственно. Результаты ROC-анализа позволяют подтвердить очень хорошее качество модели для данной чувствительности и специфичности (Рисунок 3).

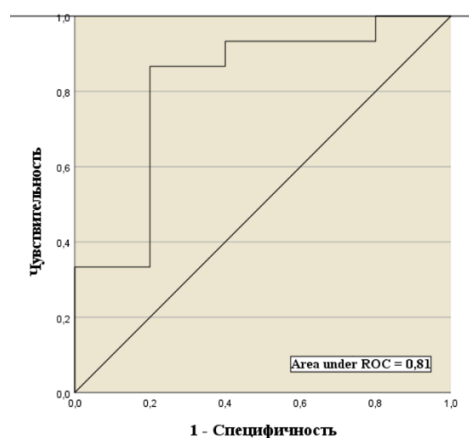


Рисунок 3 – ROC-кривая диагностической способности прогностической модели исходов детского ожирения в подростковом возрасте

3. Метаболизм костной ткани и обеспеченность витамином D при ожирении у детей. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что у пациентов с избыточной массой тела и ожирением отмечаются более низкие уровни маркеров костеобразования и костной резорбции в крови, чем у практически здоровых детей этого же возраста (таблица 5).

Таблица 5 - Показатели метаболизма костной ткани у обследованных

Группы обследованных	Уровень в крови		
	Остеокальцин, нг/мл	β -crosslaps, нг/мл	Остеокальцин/ β -crosslaps
Группа контроля (1)	70,4[38,2; 102,6]	2,05[1,11;2,99]	32,0 [22,9; 41,1]
Пациенты с избыточной массой (2)	24,3 [0; 58,9]	0,69[0,32;1,06]	37,0 [19,9; 54,1]
Пациенты с ожирением (3), в том числе	37,3 [7,8; 66,8]	0,75[0,31;1,19]	54,8 [37,2; 72,4]
I степени (4)	55,6 [25,5; 85,7]	0,56[0,13;0,99]	54,3 [42,9; 65,7]
II степени (5)	36,9 [4,3; 69,5]	0,82[0,36;1,28]	53,1 [40,5; 65,7]
III степени (6)	39,8 [11,9; 67,7]	0,78[0,37;1,19]	55,4 [38,6; 72,2]
IV степени (7)	47,1 [21,6; 72,6]	0,68[0,32;1,04]	54,1 [27,6; 80,6]
P	p ₁₋₂ < 0,01 p ₁₋₃ < 0,01 p ₁₋₆ < 0,05 p ₁₋₇ < 0,05	p ₁₋₂ < 0,01 p ₁₋₃ < 0,01 p ₁₋₄ < 0,01 p ₁₋₅ < 0,01	p ₁₋₃ < 0,01 p ₂₋₃ < 0,05 p ₁₋₄ < 0,01 p ₂₋₄ < 0,05 p ₁₋₅ < 0,01 p ₂₋₅ < 0,05 p ₁₋₆ < 0,01 p ₂₋₆ < 0,05 p ₁₋₇ < 0,01 p ₂₋₇ < 0,05

Выявленные изменения регистрируются уже при развитии избыточной массы тела и не зависят от степени ожирения. Полученные данные расценены как свидетельство низкого уровня костного обмена при детском ожирении. Кроме того, установлен дисбаланс между процессами костеобразования и костной резорбции: именно процессы костной резорбции, необходимые для обновления костной ткани, снижены в большей степени, что реализуется в тенденцию к нарастанию отношения остеокальцин/ β -crosslaps (Таблица 5).

Наиболее значительные изменения маркеров костного обмена наблюдаются у пациентов с длительностью ожирения более 10 лет (Таблица 6). Отмечена достоверная корреляция уровней ОК, β -crosslaps и отношения ОК/ β -crosslaps со стажем ожирения (ρ = -0,507, -0,464, -0,302 соответственно, $p < 0,01-0,001$). Характер выявленных изменений позволяет констатировать определенные особенности костного обмена в зависимости от длительности ожирения: если в первые годы заболевания костный обмен характеризуется преимущественным снижением костной резорбции, то при длительности более 10 лет существенно страдают уже и процессы костеобразования. По нашим данным, степень ожирения и наличие осложнений существенно не влияют на показатели костного обмена, отмечена лишь тенденция к более низким значениям остеокальцина, β -crosslaps, отношения остеокальцин/ β -crosslaps при осложненном заболевании.

Таблица 6 - Показатели метаболизма костной ткани в зависимости от длительности ожирения и избыточной массы тела

Показатель	Практически здоровые дети (1)	Длительность заболевания			P
		Менее 5 лет (2)	5-10 лет (3)	Более 10 лет (4)	
Остеокальцин, нг/мл	70,4 [38,2;102,6]	60,3 [35,0;85,6]	63,9 [38,3;89,5]	23,7 [0;47,8]	p ₂₋₄ < 0,01 p ₃₋₄ < 0,01 p ₁₋₄ < 0,01
β-crosslaps, нг/мл	2,05 [1,11;2,99]	0,96 [0,63;1,29]	1,07 [0,57;1,57]	0,52 [0,12;0,92]	p ₁₋₂ < 0,01 p ₁₋₃ < 0,01 p ₁₋₄ < 0,01 p ₂₋₄ < 0,01 p ₃₋₄ < 0,01
Остеокальцин/ β-crosslaps	32,0 [22,9;41,1]	57,3 [30,3;84,3]	56,4 [38,8;74,0]	43,6 [11,5;75,7]	p ₁₋₂ < 0,01 p ₁₋₃ < 0,01 p ₁₋₄ < 0,01 p ₂₋₄ < 0,01 p ₃₋₄ < 0,01

Средний уровень 25-ОН-витамина D в крови у обследованных соответствовал значениям, обозначаемым в соответствии с Национальной программой Союза педиатров России «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» (2018 г.) понятиями «недостаточность» или «дефицит витамина D». Тенденция к наиболее низким показателям отмечена при ожирении высоких степеней и наличии осложнений (Таблица 7). При анализе индивидуальных значений нормальная обеспеченность витамином D зарегистрирована у 23,3% (n=14) обследованных. Частота низкого D-витаминного статуса нарастает по мере увеличения степени ожирения. Уровень 25(ОН)D менее 30 нг/мл зарегистрирован у 63,6% пациентов с избыточной массой тела, 73,3% - с ожирением I и II степеней, 84,8% - с ожирением III и IV степеней. Уровень кальция и активность щелочной фосфатазы в крови у всех обследованных находились в пределах референсных значений, не выявлено какой-либо зависимости от степени ожирения или наличия осложнений.

Таблица 7 – Уровень 25-ОН-витамина D у обследованных

Показатель	Изб.масса тела (1)	Ожирение (2)	I степень (3)	II степень (4)	III степень (5)	IV степень (6)	P
25(ОН)D, нг/мл	27,9 [19,3; 36,5]	17,8 [6,5; 29,1]	26,0 [9,9;42,1]	18,3 [9,3;27,3]	14,4 [3,4;25,4]	14,6 [4,7;24,5]	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₅ <0,05 p ₁₋₆ <0,05

В ходе научного исследования получены приоритетные данные относительно клинко-метаболических аспектов ожирения у детей: региональные, возрастные и гендерные

характеристики его распространенности, закономерности эволюции к подростковому возрасту, метаболические особенности, касающиеся костного обмена и обеспеченности витамином D. Практическим итогом выполненной работы является разработка модели оптимизации амбулаторного наблюдения пациентов с ожирением с учетом индивидуального прогноза эволюции заболевания и клинко-метаболических особенностей (Рисунок 3).

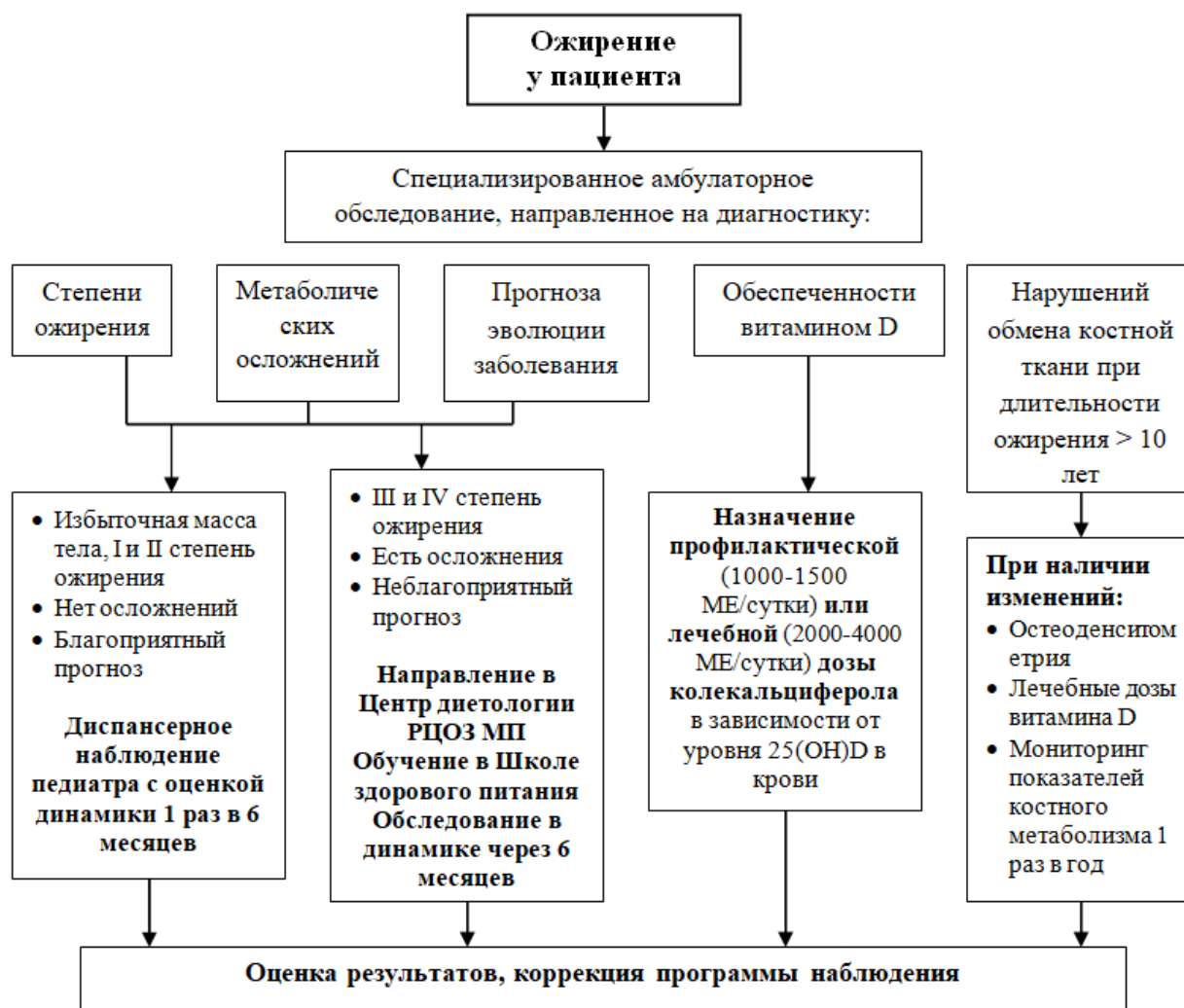


Рисунок 3 – Модель оптимизации амбулаторного наблюдения пациентов с ожирением (в сокращенном варианте).

ВЫВОДЫ

1. По данным официальной статистики, за последние 15 лет (2005-2019 г.г.) в Удмуртской Республике регистрируется рост распространенности и заболеваемости ожирением детей и подростков. В соответствии с прогнозом динамика заболеваемости будет характеризоваться дальнейшим ростом с достижением к 2024 г. в группе детей 0-14 лет

уровня 6,2 (на 1000 населения соответствующего возраста), в группе подростков 15-17 лет – 15,9.

2. Истинная распространенность избыточной массы тела и ожирения у детей 1-17 лет соответствует 166,5 и 67,1 (на 1000 обследованных), превышая показатели официальной статистики. Показатели распространенности ожирения зависят от возраста, гендерной принадлежности и территории проживания с наиболее высоким уровнем у детей раннего и препубертатного возраста (65,6 и 93,1 на 1000 обследованных), мальчиков (87,4), жителей сельских районов (72,7).

3. Основным исходом детского ожирения в подростковом возрасте является сохранение той или иной степени заболевания (90,4%), достижение нормальной массы тела регистрируется лишь в 9,6% случаев. В числе факторов, определяющих трекинг ожирения из детского в подростковый возраст, имеют значение наследственные, алиментарные факторы и физическая активность, исходная степень ожирения, гендерная принадлежность. Разработана модель индивидуального прогноза исходов ожирения у детей.

4. Ожирение в детском возрасте сопровождается низким уровнем костного метаболизма и дисбалансом в процессах костеобразования и костной резорбции. Определяющее влияние на показатели метаболизма костной ткани оказывает длительность заболевания, а не степень ожирения или наличие осложнений. При длительности заболевания менее 10 лет изменения характеризуются преимущественно подавлением костной резорбции, более 10 лет – угнетением обеих фаз ремоделирования кости, особенно костной резорбции.

5. Установлена низкая обеспеченность витамином D детей с избыточной массой тела (медиана 25(ОН)D в крови – 27,9 нг/мл) и ожирением (17,8 нг/мл). Частота недостаточности и дефицита витамина D нарастает с увеличением степени заболевания, составляя при избыточной массе тела 63,6%, I и II степени ожирения – 73,0%, III и IV степени 84,8%.

6. Разработана модель по совершенствованию амбулаторного наблюдения детей и подростков с ожирением с учетом не только традиционных клинико-метаболических показателей заболевания, но и маркеров D-витаминного статуса, костного ремоделирования и индивидуального прогноза исхода заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Региональные закономерности в динамике показателей распространенности и заболеваемости ожирением детей и подростков, прогнозируемый дальнейший рост заболеваемости диктует целесообразность принятия организационно-управленческих

решений с увеличением числа «Школ здорового питания», формированием регистра пациентов с осложненными формами ожирения высокой степени.

2. В практической деятельности педиатров и детских эндокринологов рекомендовано использование модели индивидуального прогноза исхода заболевания для оптимизации диспансерного наблюдения детей и подростков с ожирением.

3. Пациентов детского возраста с ожирением с длительностью заболевания более 10 лет следует относить к группе риска по развитию метаболических нарушений костной ткани, с целью диагностики рекомендуется проводить исследование маркеров костеобразования и костной резорбции. В стандарт обследования и медицинского наблюдения детей и подростков с ожирением рекомендуется включать исследование уровня 25(ОН)D с последующим назначением профилактических (1000-1500 МЕ/сутки) или лечебных (2000-4000 МЕ/сутки) доз витамина D.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Ларионова М.А.** Ожирение у детей и подростков: состояние проблемы в Удмуртской Республике / **М.А. Ларионова**, О.В. Кунаева, Т.В. Коваленко // Вопросы детского ожирения: материалы X Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы детской диabetологии и эндокринологии». – 2014. – С.137
2. **Ларионова М.А.** Ожирение у детей и подростков: состояние проблемы в Удмуртской Республике / **М.А. Ларионова**, О.В. Кунаева // Труды Ижевской государственной медицинской академии. Сборник научных статей. – 2014. – С.22-24.
3. Kovalenko T.V. The prevalence of obesity in children and adolescents in the Udmurt Republic / T.V. Kovalenko, **M.A. Larionova** // **Hormone Research in Paediatrics**. – 2015. – V.84. – NS1. – P.442 [Web of Science].
4. **Ларионова М.А.** Официальная статистика о распространенности ожирения среди детского населения Удмуртской Республики / **М.А. Ларионова**, Т.В. Коваленко // Труды Ижевской государственной медицинской академии. Сборник научных статей. – 2015. – С.72-73.
5. **Larionova M.** The prevalence of obesity in boys in the Region of the Russian Federation / **M. Larionova**, T. Kovalenko // **Hormone Research in Paediatrics**. – 2018. – V.90. – NS1. – P.351 [Web of Science].

6. **Ларионова М.А.** Костный метаболизм у детей и подростков с ожирением / **М.А. Ларионова**, Т.В. Коваленко // Сахарный диабет – пандемия XXI. Сборник тезисов VIII(XXV) Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием. – 2018. – С.514-515.
7. Коваленко Т.В. Особенности эпидемиологии ожирения у детей в Удмуртской Республике / Т.В. Коваленко, **М.А. Ларионова** // Актуальные проблемы педиатрии. Сборник тезисов XX Конгресса педиатров России с международным участием. – 2018. – С.137.
8. **Ларионова М.А.** Эпидемиологические особенности ожирения у мальчиков в Удмуртской Республике / **М.А. Ларионова**, Т.В. Коваленко // Труды Ижевской государственной медицинской академии. Сборник статей. – 2018. – С.34-36.
9. **Ларионова М.А.** Эпидемиологические особенности ожирения у детей и подростков в Удмуртской Республике / **М.А. Ларионова**, Т.В. Коваленко // **Ожирение и метаболизм.** – 2019. – Т.16. – N1. – С.47-54.
10. Коваленко Т.В. Трекинг ожирения в детском возрасте / Т.В. Коваленко, **М.А. Ларионова** // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** – 2019. – Т.98. – N4. – С.128-135.
11. **Ларионова М.А.** Распространенность ожирения у девочек в Удмуртской Республике / **М.А. Ларионова**, Т.В. Коваленко // Актуальные проблемы педиатрии. Сборник тезисов XXI Конгресса педиатров России с международным участием. – 2019. – С.130.
12. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ 2021662501** Российская Федерация. Программа для прогнозирования исходов детского ожирения в подростковом возрасте / **М.А. Ларионова**, А.Д. Юдицкий; правообладатель **М.А. Ларионова.** - №2021618917; заявл. 07.06.2021; **опубл. 29.07.2021.**