

## ОЖИРЕНИЕ У ДЕТЕЙ. РОЛЬ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ ОЖИРЕНИЯ

© Мария Ильинична Медяник<sup>1</sup>, Алевтина Алексеевна Похлебкина<sup>1,2</sup>,  
Евгения Борисовна Мильнер<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.  
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

<sup>2</sup> Многопрофильная клиника «Скандинавия» Общество с ограниченной ответственностью «АВА-ПЕТЕР»,  
Санкт-Петербург, Россия. 191186, Санкт-Петербург, Невский пр., д. 22–24, лит. А, пом. 50-н

**Контактная информация:** Мария Ильинична Медяник — лаборант кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: Masharein04061995@gmail.com; ORCID 0000-0001-5717-8641

*Поступила: 10.02.2021*

*Одобрена: 11.03.2021*

*Принята к печати: 22.03.2021*

**РЕЗЮМЕ:** Одной из главных проблем общественного здравоохранения является ожирение. Его диагностика и лечение вызывает много вопросов и требует усовершенствования. В настоящее время много работ посвящено изучению влияния желчных кислот на метаболизм при ожирении. Но механизм их действия до конца не изучен, требуется дальнейшее изучение. В этом обзоре мы уделяем внимание вопросам патогенеза и классификации ожирения, обсуждаем передачу сигналов желчных кислот и взаимодействие с микробиотой кишечника.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ожирение; ИМТ; дети; факторы риска; диагностика детского ожирения; желчные кислоты; кишечная микробиота; лечение ожирения у детей.

## OBESITY IN CHILDREN. THE ROLE OF BILE ACIDS IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF OBESITY

© Maria I. Medyanik<sup>1</sup>, Alevtina A. Pokhlebkina<sup>1,2</sup>, Evgeniya B. Milner<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

<sup>2</sup> Multidisciplinary clinic «Scandinavia» Limited Liability Company «AVA-PETER», Saint-Petersburg, Russia. 191186, Saint-Petersburg, Nevsky pr., 22–24, letter A, pom. 50-n

**Contact information:** Maria I. Medyanik — laboratory Assistant of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general care for children. E-mail: Masharein04061995@gmail.com

*Received: 10.02.2021*

*Revised: 11.03.2021*

*Accepted: 22.03.2021*

**SUMMARY:** Obesity is a major public health problem. Its diagnosis and treatment raises many questions and needs improvement. Currently, many works are devoted to the study of the effect of bile acids on metabolism in obesity. But the mechanism of their action is not fully understood, further study is required. In this review, we focus on the pathogenesis and classification of obesity, discuss bile acid signaling and interactions with the intestinal microbiota.

**KEYWORDS:** obesity; BMI; children; risk factors; diagnosis of childhood obesity; bile acids; intestinal microbiota; treatment of obesity in children.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЖИРЕНИЯ

Ожирение среди детей, подростков и взрослых стало одной из самых серьезных проблем общественного здравоохранения в XXI веке. Распространенность детского ожирения во всем мире значительно возросла за последние три десятилетия [1].

Ожирение является многофакторным состоянием, на которое влияют генетические и негенетические факторы. У детей и подростков состояние избыточной массы тела обычно вызывается недостатком физической активности, нездоровым питанием, приводящим к избыточному потреблению энергии, или сочетанием этих двух факторов

[1–3]. Генетические и социальные факторы (социально-экономический статус, раса / этническая принадлежность, средства массовой информации, маркетинг и физическая среда) также влияют на потребление и расход энергии. Дети в городских районах чаще страдают ожирением, чем дети в сельских районах во многих странах, включая страны с высоким и низким / средним уровнем дохода [38, 53]. Современное население детей в странах с высоким уровнем дохода демонстрирует более высокий уровень ожирения в своих самых низких социально-экономических группах. Дети из стран с низким и средним уровнем дохода, как правило, имеют отставание в росте и недостаточную массу тела, но при достаточном питании набирают здоровую массу тела, а при избыточном питании склонны к ожирению [36, 38]. Некоторые этнические группы (например, латиноамериканцы и выходцы из Южной Азии) имеют тенденцию к избыточному весу [35, 36, 45, 59].

#### ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕ

Современные разработки в области исследования ожирения позволяют определять данное заболевание с помощью индекса массы тела (ИМТ) [46]. ИМТ измеряется путем деления массы тела в килограммах на рост в метрах в квадрате ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ). ИМТ имеет высокую корреляцию с ожирением, а также хорошо коррелирует с избыточной массой тела на уровне популяции [23, 43]. Важно отметить, что рассчитанный показатель ИМТ иногда может быть неточным, потому что он не дает количественной оценки общего ожирения тела, не проводит различия между жиром и мышцами и не предсказывает распределение жира в организме. Следовательно, он может переоценивать ожирение у ребенка с повышенной мышечной массой, как это может быть в случае спортивного ребенка, и недооценивать ожирение у ребенка с пониженной мышечной массой, такого как неспортивный ребенок [11, 19]. На популяционном уровне ИМТ, однако, отслеживает тенденции ожирения, а люди с большой мышечной массой с высокими значениями ИМТ легко отличимы от людей с большим количеством жировой ткани [3, 7, 8].

В педиатрической возрастной группе для определения избыточной массы тела и ожирения используются кривые ИМТ. В них учитывается не только рост, вес, но также пол и возраст ребенка. Это связано с тем, что значение

ИМТ у детей меняется с развитием ребенка: от высокого в первый год жизни, сниженного в период раннего детства (2–5 лет) и постепенно увеличивающегося в период полового развития, что в целом отражает динамику развития жировой ткани. Данные нормативы объединяет общий принцип: перцентили должны быть симметричны относительно медианы (50-й перцентили). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) пользуется стандартными отклонениями  $-1$ ,  $-2$ ,  $-3$  SDS, медиана  $+1$ ,  $+2$ ,  $+3$  SDS [11].

С учетом рекомендаций ВОЗ ожирение у детей и подростков следует определять как  $+2,0$  SDS ИМТ, а избыточную массу тела от  $+1,0$  до  $+2,0$  SDS ИМТ [10, 11].

Международная целевая группа по ожирению разработала международную стандартную диаграмму роста, которая позволяет сравнивать распространенность в мире [10]. Тем не менее многие страны продолжают использовать графики роста по конкретной стране. В Соединенных Штатах для оценки ИМТ у детей в возрасте от 2 до 20 лет используются графики роста CDC с разбивкой по полу [9, 10].

Также используется оценка по шкале Z-значений (Z-score). Метод относится к параметрической оценке физического развития [14, 17, 22], предусматривает расчет числа стандартных отклонений или сигм. Исследуемые масса тела и рост к возрасту, масса к росту, индекс массы тела к возрасту могут отличаться от медианы показателей стандартной популяции на 1, 2 или 3 значения со знаками «+» или «-». Метод основан на сравнении индивидуальных данных с эталонными.  $Z\text{-score} = (M1 - M2) / \sigma$ , где M1 — показатель длины или массы конкретного индивидуума; M2 — медиана эталонной популяции;  $\sigma$  — стандартное отклонение эталонной популяции [18]. Анализ Z-величин имеет важное клиническое значение для диагностики избыточной массы тела и ожирения [10, 21, 34].

#### ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ МАССЫ ТЕЛА

Наследуемость массы тела высока, генетические различия играют основную роль в определении межиндивидуальных различий в восприимчивости или устойчивости к ожирению [13]. Регуляция аппетита и энергетический гомеостаз зависят от большого количества гормонов, часть из которых секретируются желудочно-кишечным трактом. [12, 48, 49, 54]. Желудочно-кишечный тракт

является крупнейшим эндокринным органом, продуцирующим гормоны, которые играют важную чувствительную и сигнальную роль в регуляции энергетического гомеостаза [6, 15, 29, 47].

Грелин в настоящее время является единственным известным гормоном кишечника, стимулирующим аппетит, который вырабатывается окислительными железами желудка. Уровень грелина повышается незадолго до еды. Другие кишечные гормоны, выявленные на сегодняшний день, являются анорексигенными (вызывают снижение аппетита и потребления пищи). К ним относятся пептид тирозин-тирозин (PYY), полипептид поджелудочной железы, оксинтомодулин, амилин, глюкагон, глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) и GLP-2. Например, PYY действует как сигнал сытости. Уровень PYY повышается в течение 15 минут после приема пищи, что приводит к снижению потребления пищи [13, 14, 29].

### КЛАССИФИКАЦИЯ ОЖИРЕНИЯ

Согласно классификации Петерковой В.А., Васюкова О.В., созданной в 2013 г., по этиологии ожирение принято подразделять на простое, гипоталамическое, ожирение при нейроэндокринных заболеваниях, ятрогенное, моногенное, синдромальное; по степени ожирения: SDS ИМТ 2,0–2,5 — I степень, SDS ИМТ 2,6–3,0 — II степень, SDS ИМТ 3,1–3,9 — III степень, SDS ИМТ  $\geq 4,0$  — морбидное [17, 42].

Простое (конституционально-экзогенное, идиопатическое) ожирение связано с избыточным поступлением калорий в условиях гиподинамии и наследственной предрасположенности.

### ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ

Структурное повреждение гипоталамуса вследствие инфильтративного заболевания, опухоли или их последующего лечения часто приводят к развитию синдрома ожирения, характеризующегося быстрым, неослабевающим увеличением массы тела, которое может сопровождаться тяжелой гиперфагией. Прибавка массы тела происходит из-за нарушения нормального гомеостатического функционирования центров гипоталамуса, отвечающих за контроль сытости и голода, а также за регулирование энергетического баланса, что приводит к гиперфагии, вегетативному дис-

балансу, снижению расхода энергии и гиперинсулинемии [10, 18, 21, 30].

Гипотиреоз (первичный или центральный), дефицит или резистентность гормона роста и избыток кортизола являются классическими примерами эндокринных состояний, приводящих к ожирению. Синдром поликистозных яичников (СПК) считается следствием, но также и возможной причиной ожирения. Псевдогипопаратиреоз (вызванный мутацией, инактивирующей  $Gs\alpha$ ) также связан с ожирением [1, 15, 16]. Наследственная остео дистрофия Олбрайта (НОО) — это аутосомно-доминантное заболевание, возникающее в результате мутаций зародышевой линии в  $GNAS1$ , которые снижают экспрессию или функцию белка  $Gs\alpha$  ( $Gs\alpha$ ). Материнская передача мутаций  $GNAS1$  приводит к НОО (характеризующемуся низким ростом, ожирением, дефектами скелета и нарушенным обонянием), а также устойчивостью к нескольким гормонам (например, гормону парашитовидной железы), которые активируют  $Gs\alpha$  в тканях-мишенях. Отцовская передача ведет только к фенотипу НОО [19].

Ятрогенное ожирение вызвано длительным приемом таких препаратов, как глюкокортикоиды, антидепрессанты и т.д. [16, 17, 20].

Существуют редкие единичные генные дефекты, при которых ожирение является специфической аномалией. Начало выраженного ожирения в раннем детстве вызывает подозрение на генетические мутации в сигнальном пути лептина или на аномалии рецептора меланокортина-4 [1, 16, 21, 22]. Однако такая ситуация возникает достаточно редко. Наиболее распространенным дефектом одного гена, вызывающим детское ожирение, являются дефекты рецептора меланокортина-4, которые составляют 5–6% раннего детского ожирения [13, 30].

Ожирение является проявлением нескольких генетических синдромов, таких как синдром Прадера–Вилли, синдром Бардета–Бидля, синдром Альстрома и синдром WAGR [1, 13, 16, 18]. Например, синдром Прадера–Вилли — клиническое явление, характеризующееся гипотонией, умственной отсталостью, невысоким ростом, гипогонадизмом, гиперфагией и ожирением. Это вызвано отсутствием экспрессии генов на хромосоме 15q11–13, которые впечатаны таким образом, что они экспрессируются только на отцовской наследственной копии хромосомы [2, 13].

## ОСЛОЖНЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ

Ожирение является провоспалительным состоянием, которое увеличивает риск развития нескольких хронических заболеваний, включая гипертонию, дислипидемию, диабет, сердечно-сосудистые заболевания, астму, апноэ во сне, остеоартрит и некоторые виды рака у взрослых [2, 7]. С ростом распространенности педиатрического ожирения врачи начали выявлять многие из тех же хронических заболеваний и факторов риска, которые наблюдаются у взрослых, в педиатрических возрастных группах [56–58, 60–63]. Детское ожирение может отрицательно влиять почти на все системы органов и часто имеет серьезные последствия, включая гипертонию, дислипидемию, инсулинорезистентность, предиабет, сахарный диабет 2-го типа (СД2), ожирение печени и психосоциальные осложнения [19–21, 27, 44, 45, 63].

Существует множество исследований, показывающих, что висцеральная жировая ткань, в частности, является предиктором сопутствующих заболеваний, таких как резистентность к инсулину, гипертония и стеатоз печени [1, 5, 24, 46]. Распространенность сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением, увеличивается вместе с распространением детского ожирения.

## СВЯЗЬ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ И ОЖИРЕНИЯ

В последние годы особый интерес вызывает метаболизм желчных кислот (ЖК) и их взаимосвязь с обменом веществ при ожирении.

ЖК синтезируются из холестерина в гепатоцитах печени. В организме человека в печени образуются две первичные ЖК — холевая и хенодезоксихолевая, в то время как у грызунов синтезируются холевая, хенодезоксихолевая и мурихолевая кислоты, причем последняя является 6-гидроксилированным производным хенодезоксихолевой кислоты [1, 44]. Желчный пузырь служит резервуаром конъюгированных ЖК, а также фосфатидилхолина и холестерина. При этом ЖК совместно с холестерином формируют смешанные мицеллы [2, 3, 61–63]. Желчные кислоты относятся к группе стероидов и синтезируются из холестерина в гепатоцитах через два доминирующих пути: классический и альтернативный. По оценкам около половины из 800 мг холестерина, синтезируемого ежедневно, используется для синтеза желчных кислот, у людей в

общей сложности около 200–600 мг ежедневно [10, 16, 25].

В классическом (или нейтральном) пути СYP7A1 катализирует начальную и ограничивающую скорость стадии превращения холестерина в 7 $\alpha$ -гидроксихолестерин, а СYP8B1 впоследствии регулирует синтез 12 $\alpha$ -гидроксистеринов, включая холановую кислоту (ХК). В альтернативном (или кислотном) пути СYP27A1 сначала гидроксилирует боковую цепь холестерина, превращая холестерин в 27-гидроксихолестерин, который затем 7 $\alpha$ -гидроксилируется СYP7B1 до действия СYP8B1. У людей классический путь продуцирует первичную холановую кислоту и хенодезоксихолевую кислоту (ХДХК) в приблизительно равных количествах, тогда как альтернативный путь продуцирует в основном ХДХК [10]. Большинство желчных кислот конъюгируются либо с глицином, либо с таурином, и затем через каналикулярную мембрану гепатоцитов попадают в желчные протоки и далее в желчный пузырь [3, 8, 12]. У человека в отличие от мышей отношение конъюгации с таурином и глицином регулируется диетой. Так, преобладание в рационе углеводов сопровождается увеличением количества глициновых конъюгатов, белковая пища наоборот способствует увеличению количества тауриновых соединений [2, 44, 58–60].

Синтезированные ЖК хранятся в желчном пузыре и секретируются в двенадцатиперстную кишку (ДПК) в ответ на кормление, способствуя перевариванию липидов и жирорастворимых витаминов. В свою очередь конъюгированные ЖК активируют панкреатическую липазу и формируют смешанные мицеллы с моноглицеридами, холестерином, частично с ионизированными ЖК и жирорастворимыми витаминами (А, D, Е и К). После того как ЖК поступили в ДПК и выполнили свою эмульсифицирующую функцию, примерно 95% их реабсорбируется в дистальной части подвздошной кишки. Реабсорбция ЖК осуществляется посредством апикального натрийзависимого желчного транспортера (apical sodium dependent bile acid transporter — ASBT), который расположен в щеточной камерке микроворсинок. В транспорте ЖК через цитозоль энтероцитов до базолатеральной мембраны важную роль играет подвздошный протеин, связывающий ЖК (ileal bile acid-binding protein — ИВАБП), также известный как протеин, связывающий ЖК 6-го подкласса (fatty acid-binding protein 6 — FABP6)

[4, 33]. После достижения базолатеральной мембраны ЖК переносятся в кровоток с помощью гетеродимерного транспортера OST $\alpha$ /OST $\beta$  (organic solute transporter alpha-beta — органические растворимые транспортеры) [2, 26, 27, 44].

Небольшой процент ЖК не подвергается обратному всасыванию и проходит процесс деконъюгации под действием кишечной микробиоты. В модификации первичных ЖК во вторичные принимают участие анаэробные бактерии [11]. Таким образом, уровни желчных кислот и их относительный состав могут модулироваться в зависимости от кишечной микробиоты [15, 50, 55–57]. В толстой кишке из холевой кислоты образуются дезоксихолевая и урсодезоксихолевая кислоты, из хенодезоксихолевой кислоты — литохолевая.

В терминальном отделе подвздошной кишки ЖК эффективно поглощаются как активным транспортом, так и пассивной диффузией, транспортируются обратно в печень через воротную вену, захватываются синусоидальной мембраной гепатоцитов и снова секретируются в желчь. Каждая молекула ЖК может завершать 4–12 циклов этого энтерогепатического кровообращения в день [1, 16]. Этот процесс очень эффективен, так как только около 5% желчных кислот теряется в кале [3, 17, 28, 29].

Разные ЖК имеют разные структуры, гидрофобность и сродство к мембранным и ядерным рецепторам, межиндивидуальные различия в составе пула ЖК, обусловленные дифференциальной регуляцией пути сложного синтеза ЖК. Это может приводить к функциональным последствиям для системного метаболизма.

Сигнальные действия желчных кислот опосредованы специфическими активированными желчными кислотами, ядерными и мембраносвязанными рецепторами [2, 35, 40]. Эти рецепторы экспрессируются не только в тканях внутрипеченочного кровообращения, таких как печень и кишечник, но и в других органах, где желчные кислоты опосредуют свои системные действия. Два основных рецептора желчных кислот, которые регулируют метаболизм хозяина, являются ядерными фарнезоидами.

X-рецептор (FXR) и связанный с мембраной рецептор белка TGR5, вероятно, оказывают большое влияние на развитие метаболических нарушений. Синтез, метаболизм и распределение желчных кислот в организме регулируются посредством взаимодействия

между желчными кислотами, их рецепторами FXR и TGR5 и микробиотой кишечника [2, 12]. FXR и TGR5 экспрессируются в различных тканях, но их роль в передаче сигналов желчных кислот в основном изучена в печени и кишечнике, где FXR высоко экспрессируется в гепатоцитах и энтероцитах дистального отдела тонкой кишки и толстой кишки, тогда как TGR5 экспрессируется энтероэндокринными клетками, эпителиальными клетками желчного пузыря и желчного протока [1, 2].

Ожирение часто возникает в результате сложных взаимодействий генов с окружающей средой [10]. Предполагается, что желчные кислоты влияют на регулирование расхода энергии и, следовательно, на развитие ожирения из-за их воздействия на ген TGR5. В то же время TGR5 может играть роль в гомеостазе желчных кислот, хотя механизм еще не до конца изучен.

Недавнее исследование продемонстрировало повышенную экспрессию *Cyp7a1* у мышей с дефицитом *Tgr5*, которая была дополнительно индуцирована после кормления желчной кислотой [9], в то время как другое исследование обнаружило уменьшение пула желчных кислот у мышей с дефицитом TGR5 [11, 12].

Взятые вместе исследования на животных показали, что желчные кислоты влияют на обмен веществ и расход энергии, и это привело к многочисленным перекрестным исследованиям на людях с целью установления связи между циркулирующими желчными кислотами, ИМТ, ожирением и инсулинорезистентностью.

Метаболические изменения, связанные с желчными кислотами, наблюдаемые на мышинной модели, до сих пор едва ли отражают аналогичные изменения в профилях желчных кислот у людей; скорее всего из-за существенных различий в составе желчных кислот у мышей и человека [3, 22, 32].

Большинство исследований демонстрируют увеличение общего уровня желчных кислот у людей с ожирением [27]. Усиленная инсулин-терапия СД2 не влияет на увеличение желчных кислот, хотя улучшает метаболический контроль. У пациентов с подтвержденной резистентностью к инсулину наблюдалось усиление синтеза желчных кислот и увеличение соотношения 12 $\alpha$ -гидроксилированных к не-12 $\alpha$ -гидроксилированным желчным кислотам, что указывает на негативные эффекты 12 $\alpha$ -гидроксилированных желчных

кислот в регуляции инсулина [27, 28]. Более того, было показано, что белок Forkhead box (FOX) O1, фактор транскрипции, участвует в регуляции глюконеогенеза, контролирует выработку 12 $\alpha$  гидроксированной желчной кислоты путем регулирования Cyp8b1. Таким образом, изменения в 12 $\alpha$ -гидроксированных желчных кислотах могут влиять на передачу сигнала инсулина через взаимодействие FoxO1/Cyp8b1 [31].

Недавнее исследование показало положительное влияние желчных кислот на расход энергии у людей. 12 $\alpha$ -гидроксированные желчные кислоты, вводимые в дозах 15 мг/кг массы тела в течение двух дней, увеличивали расход энергии всего тела и увеличивали активность коричневой жировой ткани у 12 здоровых женщин [33, 34, 37–39].

### ДИАГНОСТИКА ОЖИРЕНИЯ

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям, диагностика, проводимая всем педиатрическим пациентам с ожирением, включает биохимический анализ крови с липидограммой крови, ферменты печени (АСТ, АЛТ), стандартный пероральный глюкозотолерантный тест с глюкозой (ПГТТ) с определением глюкозы натощак и через 120 минут [35, 36, 42, 43].

В зависимости от показаний пациентам с ожирением могут быть проведены следующие гормональные исследования: анализы на тиреоидные гормоны (ТТГ, Т<sub>4</sub> св.) при подозрении на гипотиреоз; кортизол и АКТГ, лептин (при подозрении на моногенное ожирение); кортизол и АКТГ (суточный ритм, сбор суточной мочи на кортизол, проба с дексаметазоном) — исключение гиперкортицизма; паратгормон, проинсулин (подозрение на синдромальные формы ожирения — псевдогипопаратиреоз, дефицит проконвертазы 1-го типа); ИРФ1 (подозрение на гипоталамическое ожирение); пролактин (гипоталамическое ожирение, гинекомастия у мальчиков, дисменорея у девочек); ЛГ, ФСГ, тестостерон, СССГ, антимюллеров гормон — при синдроме гиперандрогении, дисменорее у девочек и нарушениях полового развития у мальчиков; стимуляционные пробы на выброс СТГ (по показаниям, при подозрении на гипоталамическое ожирение); альдостерон, активность ренина плазмы, метанефрины и норметанефрины суточной мочи и др. — для уточнения генеза впервые выявленной при обследовании пациента с ожирением артери-

альной гипертензии в зависимости от клинических проявлений [40–43, 53, 54].

Всем пациентам проводится оценка артериального давления, дневника питания и двигательной активности.

При подозрении на моногенное ожирение и синдромальные формы проводятся молекулярно-генетические исследования для определения кариотипа, поиска мутаций в генах. Пациентов консультируют специалисты: диетолог, врач ЛФК, психолог, невропатолог, кардиолог, оториноларинголог, гастроэнтеролог, гинеколог, генетик [4, 42, 54].

Основу терапии ожирения составляет комплекс мероприятий, включающих коррекцию пищевого поведения, диетотерапию и адекватную физическую нагрузку — мотивационное обучение с привлечением родителей и семьи (школа ожирения) [4, 42, 51, 55, 58, 59].

### ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Всем пациентам рекомендуется диета — стол № 8 по Певзнеру — и физическая нагрузка. Согласно рекомендациям ВОЗ, адекватная физическая активность (ФА) для детей и подростков в возрасте 5–17 лет подразумевает ежедневные занятия продолжительностью не менее 60 минут в день. ФА свыше 60 минут в день дает дополнительные преимущества для здоровья [42–44].

Медикаментозная терапия ожирения у подростков ограничена. Единственный препарат, разрешенный для лечения ожирения у детей старше 12 лет в Российской Федерации, — это орлистат. Орлистат — ингибитор желудочной и панкреатической липаз, которые участвуют в гидролизе триглицеридов и необходимы для всасывания жиров в тонкой кишке. В результате действия препарата нарушается расщепление пищевых жиров и уменьшается их всасывание, поэтому рекомендуется дополнительное применение поливитаминов. После отмены препарата его действие быстро прекращается, а активность липаз восстанавливается [42, 43, 45].

Применение препаратов метформина в педиатрической группе разрешено для пациентов старше 10 лет с установленным диагнозом «сахарный диабет 2-го типа» [42].

Одним из подходов к лечению и профилактике ожирения и связанных с ним заболеваний может быть нацеливание на передачу сигналов желчных кислот с помощью природных, полусинтетических или синтетических препаратов, которые связываются с рецепторами

желчных кислот [1, 3, 16]. Однако до сих пор неясно, активация или ингибирование путей желчных кислотных рецепторов наиболее выгодно при патологических условиях, связанных с ожирением и его осложнениями.

Было показано, что бариатрическая хирургия у взрослых приводит к значительному и устойчивому снижению ИМТ и ряда сопутствующих ожирению заболеваний, а также снижает смертность [49–52]. Как следствие в некоторых странах бариатрическая хирургия проводилась у подростков с тяжелым ожирением в течение нескольких десятилетий [1, 12, 14, 40].

По результатам международных клинических исследований применение бариатрической хирургии у детей и подростков в сравнении со взрослыми сопровождается большим процентом послеоперационных осложнений, низкой комплаентностью в послеоперационном периоде, высоким процентом рецидивов набора массы тела [42, 43, 46–48].

В Российской Федерации проведение бариатрических операций для лечения ожирения у лиц младше 18 лет не разрешено [43].

Таким образом, желчные кислоты в сыворотке крови могут стать одним из биомаркеров в диагностике ожирения, более глубокое изучение которых будет способствовать появлению новых возможностей в лечении этого заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Автомонова Т.С., Алешина Е.И., Афончикова О.Л., Ахметов И.И., Барышникова Н.В., Бельмер СВ, Белоусова Л.Н., Воронцова Л.В., Гуркина Е.Ю., Гурова М.М., Гусева А.А., Егорова Э.С., Калашникова В.А., Калинина Е.Ю., Кедринская А.Г., Комиссарова М.Ю., Комолкин И.А., Косенкова Т.В., Краснов А.И., Кузьмина Д.А., Куприенко Н.Б., Лебедев А.В., Леина Л.М., Леонова И.А., Малявская С.И., Милявская И.Р., Новикова В.П., Образцова Г.И., Павловская Е.В., Петрова Н.В., Петровский А.Н., Протопопова О.А., Рындина Е.С., Смирнова Н.Н., Строкова Т.В., Файзуллина Р.А., Фишман М.Б., Хавкин А.И., Шакирова А.Т. Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. Под ред. В.П. Новиковой, М.М. Гуровой. СПб.; 2019: 582.
2. Алешина Е.И., Ахметов И.И., Барышникова Н.В., Белоусова Л.Н., и др. Воронцова Л.В., Гурова М.М., Гусева А.А., Егорова Э.С., Калашникова В.А., Калинина Е.Ю., Комиссарова М.Ю., Кузьмина Д.А., Новикова В.П., Петровский А.Н., Файзуллина Р.А., Фишман М.Б., Шакирова А.Т. Желудочно-кишечный тракт и ожирение у детей. СПб.: СпецЛит; 2016.
3. Алешина Е.И., Комиссарова М.Ю., Новикова В.П., Калинина Е.Ю. Особенности хронического гастродуоденита у детей с сопутствующим ожирением I–II степени. Врач аспирантуры. 2012. 51 (2.2): 257–65.
4. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Новикова В.П., Балакирева Е.Е., Гречаный С.В., Гурова М.М., Комарова О.Н., Комиссарова М.Ю., Кочергина Т.А., Кошавцев А.Г., Николаева Н.О., Седов В.М., Токаревич К.К., Троицкая Л.А., Тюрин А.Г., Хорошина Л.П., Щербакова М.Ю. Пищевое поведение и пищевое программирование у детей. СПб.; 2015.
5. Брус Т., Васильев А. Современное представление о неалкогольной жировой болезни печени. Russian Biomedical Research. 2020; 5(1): 18–25.
6. Булавко Я.Э., Успенский Ю.П., Александрович Ю.С. и др. Формирование метаболического синдрома в детском возрасте: теоретические и прикладные клинические аспекты. Педиатр. 2019; 10(4): 67–78. DOI: 10.17816/PED10467-78
7. Волкова И.С., Косенкова Т.В., Новикова В.П., Леонова И.А. Психологические особенности детей и подростков при ожирении. In: Актуальные вопросы комплексной реабилитации детей: от теории к практике. Сборник трудов Межрегиональной научно-практической конференции: посвящается 110-летию юбилею ГБУЗ Детский санаторий — Реабилитационный центр «Детские Дюны». 2016: 252–3.
8. Гриневич В.Б., Сас Е.И. Физиологические эффекты желчных кислот. РМЖ. Медицинское обозрение. 2017; 2: 87–91.
9. Гурова М.М. Эпидемиология ожирения у детей на современном этапе. Вопросы детской диетологии. 2014; 12(3): 36–45.
10. Гурова М.М., Новикова В.П., Гусева А.А. Состояние поджелудочной железы при ожирении у детей. В кн.: Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. СПб.: СпецЛит; 2018: 332–43.
11. Гурова М.М., Новикова В.П., Хавкин А.И. Состояние кишечной микробиоты и клинико-метаболические особенности у детей с избыточной массой тела и ожирением. Доказательная гастроэнтерология. 2018; 7(3): 4–10.
12. Евсютина Ю.В., Ивашкин В.Т. Метаболизм желчных кислот, заболевания печени и микробиом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28(2): 4–10.
13. Захарченко В.М., Новикова В.П., Успенский Ю.П., Обуховская А.С. Медведева Т.В. Пищевое поведение у детей школьного возраста и влияющие на него факторы. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2009; 4: 268–73.

14. Ильенко Л.И., Марьяновский А.А., Бельмер С.В., Денисова С.Н., Сенцова Т.Е., Кисляк О.А., Стародубова А.В., Поляев Б.А., Горбунова В.Р., Хавкин А.И., Новикова В.П. Комплексный подход к снижению массы тела у детей и подростков с избыточной массой тела, ожирением и метаболическим синдромом. 2-е издание, исправленное и дополненное. М.; 2018.
15. Калашникова В.А., Новикова В.П., Смирнова Н.Н., Волкова И.С. Качество жизни у подростков с ожирением и сопутствующими заболеваниями. Профилактическая и клиническая медицина. 2018; 1(66): 38–43.
16. Комиссарова М.Ю., Новикова В.П., Юрьев В.В. Индекс массы тела — отражение развития тощей и жировой массы тела у детей. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2007; 8(4): 33–6.
17. Косенкова Т. В., Новикова В.П. Бронхиальная астма и ожирение у детей. Механизмы взаимосвязи. Медицина: теория и практика. 2019; 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bronhialnaya-astma-i-oz>.
18. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В., Звенигородская Л.А., Конев Ю.В., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Авалуева Е.Б., Айламазян Э.К., Власов Н.Н., Гриневич В.Б., Корниенко Е.А., Новикова В.П., Хорошнина Л.П., Жесткова Н.В., Орешко Л.С., Дуданова О.П., Добраца В.П., Турьева Л.В., Тирикова О.В., Козлова Н.М., Елисеев С.М., Гумеров Р.Р., Венцак Е.В., Алешина Е.И., Гурова М.М., Горячева Л.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, 2-я версия. Терапия. 2017; 3 (13): 6–23.
19. Леонова И.А., Новикова В.П., Протопопова О.А. Значение лечебной физкультуры и физической активности при лечении ожирения у детей. В кн.: Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. СПб.: СпецЛит; 2018: 439–56.
20. Новикова В.П., Алешина Е.И., Комиссарова М.Ю. Состояние толстой кишки при ожирении. В кн.: Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. СПб.; 2018: 343–59.
21. Новикова В.П., Гурова М.М., Хавкин А.И. Микробиота кишечника и ожирение. В кн.: Бельмер С.В., Хавкин А.И., Алешина Е.О., Алешкин А.В., Бехтерева М.К., Богданова Н.М., Бойцова Е.А., Вольтнец Г.В., Гасилина Т.В., Гончар Н.В., Гурова М.М., Ермоленко К.Д., Ипполитов Ю.А., Калинина Е.Ю., Кафарская Л.И., Комарова О.Н., Косенкова Т.В., Новикова В.П., Осмаловская Е.А., Ситкин С.И. и др. Под редакцией С.В. Бельмера и А.И. Хавкина. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушение, коррекция. М.: Медпрактика-М; 2020: 337–48.
22. Новикова В.П., Калашникова В.А. Состояние желчевыводящих путей при ожирении у детей. В кн.: Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. СПб.: СпецЛит; 2018: 303–18.
23. Новикова В.П., Калашникова В.А., Смирнова Н.Н. Диагностика неалкогольной жировой болезни печени у детей с ожирением. В кн.: Хирургия. 2019; 3: 25–9.
24. Новикова В.П., Калашникова В.А. Состояние печени при ожирении у детей. В кн.: Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. СПб.: СпецЛит; 2018: 318–32.
25. Новикова В.П., Косенкова Т.В. Состояние дыхательной системы у детей при ожирении. В кн.: Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. СПб.: СпецЛит; 2018: 212–36.
26. Новикова В.П., Петровский А.Н. Состояние желудка при ожирении у детей. В кн.: Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. СПб.: СпецЛит; 2018: 282–92.
27. Петеркова В.А., Васюкова О.В. К вопросу о новой классификации ожирения у детей и подростков. Проблемы Эндокринологии. 2015; 61(2): 39. <https://doi.org/10.14341/probl201561239-44>.
28. Петренко Ю.В., Герасимова К.С., Новикова В.П. Биологическая и патофизиологическая значимость адипонектина. Педиатр. 2019; 2: 83–7.
29. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков. СПб.; 2004.
30. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Бельгов А.Ю., Чернова Л.А. Ожирение у подростков. СПб.; 2003.
31. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков по ред. О.В. Васюковой.
32. Фишман М.Б., Новикова В.П. Показания к хирургическому лечению ожирения у подростков. Вопросы детской диетологии. 2018; 16(4): 42–9.
33. Фишман М.Б., Новикова В.П. Хирургическое лечение ожирения у подростков. Вопросы детской диетологии. 2018; 16(6): 31–8.
34. Хавкин А.И., Жирнова С.А., Новикова В.П. Биологическое и клиническое значение интестинального белка, связывающего жирные кислоты, в клинической практике. Вопросы детской диетологии. 2020; 18(1): 56–62.
35. Хавкин А.И., Колосова А.Д., Новикова В.П. Биологическая роль и клиническое значение лептина в педиатрии. Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(4): 69–74. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-4-69-74.
36. Хавкин А.И., Новикова В.П., Абдурахманова А.А. Серотонин: биологическая роль и клиническое значение. Вопросы диетологии. 2020; 10(2): 44–50. DOI: 10.20953/2224-5448-2020-2-44-50.
37. Baltasar A., Lantsberg L., Rosental R.J., Scott A. Sh., Алешина Е.И., Агафонов П.В., Барышникова Н.В., Белоусова Л.Н., Беркович О.А., Беляева О.Д., Вартанова И.В., Волкова А.Р., Воронцова Л.В.,

- Галактионов Д.А., Гладышев Д.В., Гурова М.М., Гусева А.А., Дора С.В., Дыгун О.Д., Казаченко А.А. и др. Основы бариатрической медицины. Практическое руководство. СПб.; 2019.
38. Bouchard L. Epigenetics and fetal metabolic programming: A call for integrated research on larger cohorts. *Diabetes*. 2013; 62: 1026–8. DOI: 10.2337/db12-1763
  39. Cummings D.E., Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest*. 2007; 117: 13–23. DOI: 10.1136/bmj.320.7244.1240.
  40. Dabelea D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care*. 2007; 30(Suppl 2): 169–174. DOI:10.2337/dc07-s211.
  41. Dubnov-Raz G., Berry E.M. The dietary treatment of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008; 37(4): 873–86. DOI: 10.1016/j.ecl.2008.08.002.
  42. Freedman D.S., Khan L.K., Serdula M.K., Ogden C.L., Dietz W.H. Racial and ethnic differences in secular trends for childhood BMI, weight, and height. *Obesity (Silver Spring)*. 2006; 14(2): 301–8. DOI: 10.1038/oby.2006.39.
  43. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P., Gurova M.M. Prevalence of obesity among schoolchildren in St. Petersburg. *Archives of Disease in Childhood*. 2019; 104(S3): A366. DOI: 10.1136/archdischild-2019-epa.866.
  44. Higgins V., Adeli K. Pediatric metabolic syndrome: pathophysiology and laboratory assessment. *EJIFCC*. 2017; 28(1): 25–42.
  45. Ho M., Garnett S.P., Baur L.A., Burrows T., Stewart L., Neve M., Collins C. Impact of Dietary and Exercise Interventions on Weight Change and Metabolic Outcomes in Obese Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *JAMA Pediatr*. 2013; 167: 759–68. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.1453.
  46. Hornberger L. L., & Lane M.A. Identification and Management of Eating Disorders in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2020. e2020040279. DOI:10.1542/peds.2020-040279.
  47. Huang J.S., Barlow S.E., Quiros-Tejeira R.E., Scheimann A., Skelton J., Suskind D., Tsai P., Uko V., Warolin J.P. Consensus Statement: Childhood Obesity for Pediatric Gastroenterologists. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 56: 99–109. DOI:10.1210/jc.2016-2573.
  48. Hu X., Bonde Y., Eggertsen G., Rudling M. Muricholic bile acids are potent regulators of bile acid synthesis via a positive feedback mechanism. *Journal of internal medicine*. 2014; 275: 27–38. DOI: 10.1111/joim.12140.
  49. Huang J.S., Chun S., Sandhu A., Terrones L. Quality Improvement in Childhood Obesity Management through the Maintenance of Certification Process. *J Pediatr*. 2013; 163: 1313–6. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.05.011.
  50. Hubbard V.S. Defining overweight and obesity: what are the issues? *Am J Clin Nutr*. 2000; 72: 1067–8. DOI: 10.1093/ajcn/72.5.1067.
  51. Joan C. Han, Ram Weiss. Obesity, Metabolic Syndrome and Disorders of Energy Balance In. *Sperling Pediatric Endocrinology — 5th Edition — Philadelphia PA: Saunders Elsevier; 2020: 939–1004.*
  52. Karra E., Chandarana K., Batterham R.L. The role of peptide YY in appetite regulation and obesity. *J Physiol*. 2009; 587: 19–25. DOI: 10.1113/jphysiol.2008.164269.
  53. Lee M., Korner J. Review of physiology, clinical manifestations, and management of hypothalamic obesity in humans. *Pituitary*. 2009; 12: 87–95. DOI: 10.1007/s11102-008-0096-4.
  54. Li L., Moira A.P., de, Power C. Changing influences on childhood obesity: a study of two generations of the 1958 British birth cohort. *J Epidemiol Community Health*. 2009; 63(Suppl 2): 27–27. DOI: 10.1093/aje/kwq083.
  55. Lobstein T. Commentary: which child obesity definitions predict health risk? *Ital. J Pediatr*. 2017; 43. DOI: 10.1186/s13052-017-0337-0.
  56. Maffetone P.B., Rivera-Dominguez I., Laursen P.B. Overfat and underfat: new terms and definitions long overdue. *Front Public Health*. 2017; 4: 279. DOI: 10.3389/fpubh.2016.00279.
  57. Nicolai J.P., Lupiani J.H., Wolf A.J. An Integrative approach to obesity. In: Rakel D., editor. *Integrative Medicine*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders (Elsevier); 2012: 364–75. DOI: 10.1016/j.pcl.2007.10.006.
  58. Owen C.G., Martin R.M., Whincup P.H., Smith G.D., Cook D.G. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics*. 2005; 115: 1367–77. DOI: 10.1542/peds.2004-1176.
  59. Ramachandrapa S., Farooqi I.S. Genetic approaches to understanding human obesity. *J Clin Invest*. 2011; 121: 2080–6. DOI: 10.1172/JCI46044.
  60. Skinner A.C., Perrin EM{C}, Skelton J.A. Prevalence of obesity and severe obesity in US children, 1999–2014. *Obesity (Silver Spring)* 2016; 24(5): 1116–23. DOI: 10.1002/oby.21497.
  61. Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunencko T., Cantarel B.L., Duncan A, Ley R.E., Sogin M.L., Jones W.J., Roe B.A., Affourtit J.P., Egholm M., Henrissat B., Heath A.C., Knight R., Gordon J.I. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009; 457: 480–4. DOI: 10.1038/nature07540.
  62. Vorontsov P.V., Gurova M.M., Novikova V.P., Procopeva N.E. Proatherogenic composition of istential-microbiota in overweight and obese children. *Obesity Facts*. 2019; 12(S1): 193.
  63. Wang C., Yang C., Chang J.Y., You P., Li Y., Jin C., Luo Y., Li X., McKeenan W.L., Wang F. Hepatocyte FRS2alpha is Essential for the Endocrine Fibroblast

Growth Factor to Limit the Amplitude of Bile Acid Production Induced by Prandial Activity. *Current molecular medicine*. 2014; 14: 703–11.

## REFERENCES

1. Avtomonova T.S., Aleshina E.I., Afonchikova O.L., Ahmetov I.I., Baryshnikova N.V., Bel'mer S.V., Belousova L.N., Voroncova L.V., Gurkina E. Ju., Gurova M.M., Guseva A.A., Egorova Je.S., Kalashnikova V.A., Kalinina E. Ju., Kedrinskaja A.G., Komisarova M. Ju., Komolkin I.A., Kosenkova T.V., Krasnov A.I., Kuz'mina D.A., Kuprienko N.B., Lebedev A.V., Leina L.M., Leonova I.A., Maljavskaja S.I., Miljavskaja I.R., Novikova V.P., Obrazcova G.I., Pavlovskaja E.V., Petrova N.V., Petrovskij A.N., Protopopova O.A., Ryndina E.S., Smirnova N.N., Strokova T.V., Fajzullina R.A., Fishman M.B., Havkin A.I., Shakirova A.T. Mul'tidisciplinarnye problemy ozhireniya u detej. [Multidisciplinary problems of obesity in children]. Pod.red.V.P.Novikovej, M.M. Gurovoj. Sankt-Peterburg; 2019: 582. (in Russian).
2. Aleshina E.I., Ahmetov I.I., Baryshnikova N.V., Belousova L.N., i dr. Voroncova L.V., Gurova M.M., Guseva A.A., Egorova Je.S., Kalashnikova V.A., Kalinina E. Ju., Komissarova M. Ju., Kuz'mina D.A., Novikova V.P., Petrovskij A.N., Fajzullina R.A., Fishman M.B., Shakirova A.T. Zheludочно-kishechnyj trakt i ozhirenie u detej. [Gastrointestinal tract and obesity in children]. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ.; 2016. (in Russian).
3. Aleshina E.I., Komissarova M. Ju., Novikova V.P., Kalinina E. Ju. Osobennosti hronicheskogo gastroduodenita u detej s soputstvujushhim ozhireniem I–II stepeni. [Features of chronic gastroduodenitis in children with concomitant obesity I–II degree]. *Vrach aspirant*. 2012; 51(2.2): 257–65. (in Russian).
4. Bel'mer S.V., Havkin A.I., Novikova V.P., Balakireva E.E., Grechanyj S.V., Gurova M.M., Komarova O.N., Komissarova M. Ju., Kochergina T.A., Koshhavcev A.G., Nikolaeva N.O., Sedov V.M., Tokarevich K.K., Troickaja L.A., Tjurin A.G., Horoshina L.P., Shherbakova M. Ju. Pishhevoe povedenie i pishhevoe programirovanie u detej. [Eating behavior and food programming in children]. Sankt-Peterburg; 2015. (in Russian).
5. Brus T., Vasil'ev A. Sovremennoe predstavlenie o nealkogol'noj zhirovoy bolezni pecheni. [Modern understanding of non-alcoholic fatty liver disease]. *Russian Biomedical Research*. 2020; 5(1): 18–25 (in Russian).
6. Bulavko Ya.E., Uspenskij Yu.P., Aleksandrovich Yu.S., i dr. Formirovanie metabolicheskogo sindroma v detskom vozraste: teoreticheskie i prikladnye klinicheskie aspekty [Formation of the metabolic syndrome in childhood: theoretical and applied clinical aspects]. *Pediatr*. 2019; 10(4): 67–78. DOI: 10.17816/PED10467-78 (in Russian).
7. Volkova I.S., Kosenkova T.V., Novikova V.P., Leonova I.A. Psihologicheskie osobennosti detej i podrostkov pri ozhirenii. [Psychological characteristics of children and adolescents with obesity]. In: Aktual'nye voprosy kompleksnoj rehabilitacii detej: ot teorii k praktike. Sbornik trudov Mezhregional'noj nauchno-prakticheskoy konferencii: posvjashhaetsja 110-letnemu jubileju GBUZ Detskij sanatorij — Reabilitacionnyj centr «Detskie Djuny». 2016: 252–3. (in Russian).
8. Grinevich V.B., Sas E.I. Fiziologicheskie jeffekty zhelchnyh kislot. [Physiological effects of bile acids]. *RMZh. Medicinskoe obozrenie*. 2017; 2: 87–91. (in Russian).
9. Gurova M.M. Jependemiologija ozhireniya u detej na sovremennom jetape. [Epidemiology of obesity in children at the present stage]. *Voprosy detskoj dietologii*. 2014; 12 (3): 36–45. (in Russian).
10. Gurova M.M., Novikova V.P., Guseva A.A. Sostojanie podzheludочноj zhelezy pri ozhirenii u detej. [The condition of the pancreas in obesity in children]. V kn.: Mul'tidisciplinarnye problemy ozhireniya u detej. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ.; 2018: 332–43. (in Russian).
11. Gurova M.M., Novikova V.P., Havkin A.I. Sostojanie kishechnoj mikrobioty i kliniko-metabolicheskie osobennosti u detej s izbytočnoj massoj tela i ozhireniem. [The state of the intestinal microbiota and clinical and metabolic features in children with overweight and obesity]. *Dokazatel'naja gastrojenterologija*. 2018; 7 (3): 4–10. (in Russian).
12. Evsjutina Ju.V., Ivashkin V.T. Metabolizm zhelchnyh kislot, zabojevanija pecheni i mikrobiom. [Bile acid metabolism, liver and microbiome diseases]. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2018; 28(2): 4–10. (in Russian).
13. Zaharchenko V.M., Novikova V.P., Uspenskij Ju.P., Obuhovskaja A.S. Medvedeva T.V. Pishhevoe povedenie u detej shkol'nogo vozrasta i vlijajushhie na nego faktory. [Eating behavior in schoolchildren and factors influencing it]. *Vestnik Sankt Peterburgskogo universiteta. Medicina*. 2009; 4: 268–73. (in Russian).
14. Il'enko L.I., Mar'janovskij A.A., Bel'mer S.V., Denisova S.N., Sencova T.E., Kisljak O.A., Starodubova A.V., Poljaev B.A., Gorbunova V.R., Havkin A.I., Novikova V.P. Kompleksnyj podhod k snizheniju massy tela u detej i podrostkov s izbytočnoj massoj tela, ozhireniem i metabolicheskim sindromom. [An integrated approach to weight loss in children and adolescents with overweight, obesity and metabolic syndrome]. 2-e izdanie, ispravlennoe i dopolnennoe. Moskva; 2018. (in Russian).
15. Kalashnikova V.A., Novikova V.P., Smirnova N.N., Volkova I.S. Kachestvo zhizni u podrostkov s ozhire-

- niem i soputstvujushimi zabojevanijami. [Quality of life in adolescents with obesity and comorbidities]. *Profilaktičeskaja i kliničeskaja medicina*. 2018; 1 (66): 38–43. (in Russian).
16. Komissarova M. Ju., Novikova V.P., Jur'ev V.V. Indeks massy tela-otrazhenie razvitija toshhej i zhirovoj massy tela u detej. [Body mass index is a reflection of the development of lean and fat body mass in children]. *Vestnik Sankt-Peterburgskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii im. I.I. Mechnikova*. 2007; 8(4): 33–6. (in Russian).
  17. Kosenkova T.V., Novikova V.P. Bronhial'naja astma i ozhirenie u detej. *Mehanizmy vzaimosvjazi. [Bronchial asthma and obesity in children. Interconnection mechanisms]*. *Medicina: teorija i praktika*. 2019; 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bronhialnaya-astma-i-oz> (in Russian).
  18. Lazebnik L.B., Radchenko V.G., Golovanova E.V., Zvenigorodskaja L.A., Konev Ju.V., Selivertov P.V., Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Avalueva E.B., Ajlamazjan Je.K., Vlasov N.N., Grinevich V.B., Kornienko E.A., Novikova V.P., Horoshinina L.P., Zhestkova N.V., Oreshko L.S., Dudanova O.P., Dobrica V.P., Tur'eva L.V., Tirikova O.V., Kozlova N.M., Eliseev S.M., Gumerov R.R., Vencak E.V., Aleshina E.I., Gurova M.M., Gorjacheva L.G. Nealkogol'naja zhirovaja bolezn' pecheni: klinika, diagnostika, lečenje (rekondacii dlja terapevtov, 2-ja versija). [Non-alcoholic fatty liver disease: clinical picture, diagnosis, treatment (recommendations for therapists, 2nd version)]. *Terapija*. 2017; 3 (13): 6–23. (in Russian).
  19. Leonova I.A., Novikova V.P., Protopopova O.A. Znachenie lečebnoj fizkul'tury i fizicheskoj aktivnosti pri lečenii ozhirenija u detej. [The importance of physical therapy and physical activity in the treatment of obesity in children]. V kn.: *Mul'tidisciplinarnye problemy ozhirenija u detej*. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ.; 2018: 439–56. (in Russian).
  20. Novikova V.P., Aleshina E.I., Komissarova M. Ju. Sostojanie tolstoj kishki pri ozhireнии. [The condition of the large intestine in obesity]. V kn.: *Mul'tidisciplinarnye problemy ozhirenija u detej*. Sankt-Peterburg; 2018: 343–59. (in Russian).
  21. Novikova V.P., Gurova M.M., Havkin A.I. Mikrobiota kischehnika i ozhirenie. [Gut microbiota and obesity]. V kn.: *Bel'mer S.V., Havkin A.I., Aleshina E.O., Aleshkin A.V., Behтереva M.K., Bogdanova N.M., Bojčova E.A., Volyneč G.V., Gasilina T.V., Gonchar N.V., Gurova M.M., Ermolenko K.D., Ippolitov Ju.A., Kalinina E. Ju., Kafarskaja L.I., Komarova O.N., Kosenkova T.V., Novikova V.P., Osmalovskaja E.A., Sitkin S.I. i dr. Pod redakciej S.V. Bel'mera i A.I. Havkina. Kishechnaja mikrobiota u detej: norma, narušenie, korekciija*. Moskva: Medpraktika-M; 2020: 337–48. (in Russian).
  22. Novikova V.P., Kalashnikova V.A. Sostojanie zhelčevyvodjashhijh putej pri ozhireнии u detej. [The state of the biliary tract in obesity in children]. V kn.: *Mul'tidisciplinarnye problemy ozhirenija u detej*. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ.; 2018: 303–18. (in Russian).
  23. Novikova V.P., Kalashnikova V.A., Smirnova N.N. Diagnostika nealkogol'noj zhirovoj boleznii pečeni u detej s ozhireнием. [Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease in obese children]. V kn.: *Hirurgija*. 2019; 3: 25–9. (in Russian).
  24. Novikova V.P., Kalashnikova V.A. Sostojanie pečeni pri ozhireнии u detej. [Liver condition in obesity in children]. V kn.: *Mul'tidisciplinarnye problemy ozhirenija u detej*. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ.; 2018: 318–32. (in Russian).
  25. Novikova V.P., Kosenkova T.V. Sostojanie dyhatel'noj sistemy u detej pri ozhireнии. [The state of the respiratory system in children with obesity]. V kn.: *Mul'tidisciplinarnye problemy ozhirenija u detej*. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ.; 2018: 212–36. (in Russian).
  26. Novikova V.P., Petrovskij A.N. Sostojanie zheludka pri ozhireнии u detej. [Stomach condition for obesity in children]. V kn.: *Mul'tidisciplinarnye problemy ozhirenija u detej*. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ.; 2018: 282–92. (in Russian).
  27. Peterkova V.A., Vasjukova O.V. K voprosu o novej klassifikacii ozhirenija u detej i podrostkov. [On the issue of a new classification of obesity in children and adolescents]. *Problemy Jendokrinologii*. 2015; 61(2): 39. <https://doi.org/10.14341/probl201561239-44>. (in Russian).
  28. Petrenko Ju.V., Gerasimova K.S., Novikova V.P. Biologičeskaja i patofiziologičeskaja znachimost' adiponektina. [Biological and pathophysiological significance of adiponectin]. *Pediatr*. 2019; 2: 83–7. (in Russian).
  29. Stroev Yu.I., Churilov L.P. Endokrinologija podrostkov. [Endocrinology of adolescents]. Sankt-Peterburg; 2004. (in Russian).
  30. Stroev Yu.I., Churilov L.P., Bel'gov A. Yu., Chernova L.A. Ozhirenie u podrostkov. [Obesity in adolescents]. Sankt-Peterburg; 2003. (in Russian).
  31. Federal'nye kliničeskie rekomendacii po diagnostike i lečeniju ozhirenija u detej i podrostkov pod red. O.V. Vasjukovoj. [Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Obesity in Children and Adolescents, ed. O.V. Vasjukova]. (in Russian).
  32. Fishman M.B., Novikova V.P. Pokazanija k hirurģičeskomu lečeniju ozhirenija u podrostkov. [Indications for surgical treatment of obesity in adolescents]. *Voprosy detskoj dietologii*. 2018; 16(4): 42–9. (in Russian).
  33. Fishman M.B., Novikova V.P. Hirurģičeskoe lečenje ozhirenija u podrostkov. [Surgical treatment of obesity]

- ty in adolescents]. *Voprosy detskoj dietologii*. 2018; 16(6): 31–8. (in Russian).
34. Havkin A.I., Zhirnova S.A., Novikova V.P. Biologicheskoe i klinicheskoe znachenie intestinal'nogo belka, svyazyvajushhego zhirnye kisloty, v klinicheskoy praktike. [Biological and clinical significance of intestinal fatty acid binding protein in clinical practice]. *Voprosy detskoj dietologii*. 2020; 18(1): 56–62. (in Russian).
  35. Havkin A.I., Kolosova A.D., Novikova V.P. Biologicheskaja rol' i klinicheskoe znachenie leptina v pediatrii. [The biological role and clinical significance of leptin in pediatrics]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2020; 15(4): 69–74. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-4-69-74. (in Russian).
  36. Havkin A.I., Novikova V.P., Abdurahmanova A.A. Serotonin: biologicheskaja rol' i klinicheskoe znachenie. [Serotonin: biological role and clinical significance]. *Voprosy dietologii*. 2020; 10(2): 44–50. DOI: 10.20953/2224-5448-2020-2-44-50. (in Russian).
  37. Baltasar A., Lantsberg L., Rosental R.J., Scott A. Sh., Aleshina E.I., Agafonov P.V., Baryshnikova N.V., Belousova L.N., Berkovich O.A., Beljaeva O.D., Vartanov I.V., Volkova A.R., Voroncova L.V., Galaktionov D.A., Gladyshev D.V., Gurova M.M., Guseva A.A., Dora S.V., Dygun O.D., Kazachenko A.A. i dr. Osnovy bariatricheskoy mediciny. Prakticheskoe rukovodstvo. [Fundamentals of Bariatric Medicine. A practical guide]. Sankt-Peterburg; 2019. (in Russian).
  38. Bouchard L. Epigenetics and fetal metabolic programming: A call for integrated research on larger cohorts. *Diabetes*. 2013; 62: 1026–8. DOI: 10.2337/db12-1763.
  39. Cummings D.E., Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest*. 2007; 117: 13–23. DOI: 10.1136/bmj.320.7244.1240
  40. Dabelea D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care*. 2007; 30(Suppl 2): 169–174. DOI:10.2337/dc07-s211.
  41. Dubnov-Raz G., Berry E.M. The dietary treatment of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008; 37(4): 873–86. DOI: 10.1016/j.ecl.2008.08.002.
  42. Freedman D.S., Khan L.K., Serdula M.K., Ogden C.L., Dietz W.H. Racial and ethnic differences in secular trends for childhood BMI, weight, and height. *Obesity (Silver Spring)*. 2006; 14(2): 301–8. DOI: 10.1038/oby.2006.39.
  43. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P., Gurova M.M. Prevalence of obesity among schoolchildren in St. Petersburg. *Archives of Disease in Childhood*. 2019; 104(S3): A366. DOI: 10.1136/archdischild-2019-epa.866
  44. Higgins V., Adeli K. Pediatric metabolic syndrome: pathophysiology and laboratory assessment. *EJIFCC*. 2017; 28(1): 25–42.
  45. Ho M., Garnett S.P., Baur L.A., Burrows T., Stewart L., Neve M., Collins C. Impact of Dietary and Exercise Interventions on Weight Change and Metabolic Outcomes in Obese Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *JAMA Pediatr*. 2013; 167: 759–68. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.1453.
  46. Hornberger L.L., Lane M.A. Identification and Management of Eating Disorders in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2020. e2020040279. DOI:10.1542/peds.2020-040279.
  47. Huang J.S., Barlow S.E., Quiros-Tejiera R.E., Scheimann A., Skelton J., Suskind D., Tsai P., Uko V., Warolin J.P. Consensus Statement: Childhood Obesity for Pediatric Gastroenterologists. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 56: 99–109. DOI:10.1210/jc.2016-2573.
  48. Hu X., Bonde Y., Eggertsen G., Rudling M. Muricholic bile acids are potent regulators of bile acid synthesis via a positive feedback mechanism. *Journal of internal medicine*. 2014; 275: 27–38. DOI: 10.1111/joim.12140.
  49. Huang J.S., Chun S., Sandhu A., Terrones L. Quality Improvement in Childhood Obesity Management through the Maintenance of Certification Process. *J Pediatr*. 2013; 163: 1313–6. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.05.011.
  50. Hubbard V.S. Defining overweight and obesity: what are the issues? *Am J Clin Nutr*. 2000; 72: 1067–8. DOI: 10.1093/ajcn/72.5.1067.
  51. Joan C. Han, Ram Weiss. Obesity, Metabolic Syndrome and Disorders of Energy Balance In. *Sperling Pediatric Endocrinology — 5th Edition — Philadelphia PA: Saunders Elsevier; 2020: 939–1004.*
  52. Karra E., Chandarana K., Batterham R.L. The role of peptide YY in appetite regulation and obesity. *J Physiol*. 2009; 587: 19–25. DOI: 10.1113/jphysiol.2008.164269.
  53. Lee M., Korner J. Review of physiology, clinical manifestations, and management of hypothalamic obesity in humans. *Pituitary*. 2009; 12: 87–95. DOI: 10.1007/s11102-008-0096-4.
  54. Li L., Moira A.P., de, Power C. Changing influences on childhood obesity: a study of two generations of the 1958 British birth cohort. *J Epidemiol Community Health*. 2009; 63(Suppl 2): 27–27. DOI: 10.1093/aje/kwq083.
  55. Lobstein T. Commentary: which child obesity definitions predict health risk? *Ital. J Pediatr*. 2017; 43. DOI: 10.1186/s13052-017-0337-0.
  56. Maffetone P.B., Rivera-Dominguez I., Laursen P.B. Overfat and underfat: new terms and definitions long overdue. *Front Public Health*. 2017; 4: 279. DOI: 10.3389/fpubh.2016.00279.
  57. Nicolai J.P., Lupiani J.H., Wolf A.J. An Integrative approach to obesity. In: Rakei D., editor. *Integrative Medicine*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders (Elsevier); 2012: 364–75. DOI: 10.1016/j.pcl.2007.10.006.
  58. Owen C.G., Martin R.M., Whincup P.H., Smith G.D., Cook D.G. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics*. 2005; 115: 1367–77. DOI: 10.1542/peds.2004-1176.

59. Ramachandrappa S., Farooqi I.S. Genetic approaches to understanding human obesity. *J Clin Invest.* 2011; 121: 2080–6. DOI: 10.1172/JCI46044.
60. Skinner A.C., Perrin EM{C}, Skelton J.A. Prevalence of obesity and severe obesity in US children, 1999–2014. *Obesity (Silver Spring)* 2016; 24(5): 1116–23. DOI: 10.1002/oby.21497.
61. Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T., Cantarel B.L., Duncan A, Ley R.E., Sogin M.L., Jones W.J., Roe B.A., Affourtit J.P., Egholm M., Henrissat B., Heath A.C., Knight R., Gordon J.I. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009; 457: 480–4. DOI: 10.1038/nature07540.
62. Vorontsov P.V., Gurova M.M., Novikova V.P., Procopeva N.E. Proatherogenic composition of intestinal-microbiota in overweight and obese children. *Obesity Facts.* 2019; 12(S1): 193.
63. Wang C., Yang C., Chang J.Y., You P., Li Y., Jin C. et al. Hepatocyte FRS2alpha is Essential for the Endocrine Fibroblast Growth Factor to Limit the Amplitude of Bile Acid Production Induced by Prandial Activity. *Current molecular medicine.* 2014; 14: 703–11.