



## Ожирение у детей и подростков — проблема здравоохранения XXI века

Ольга Владимировна Бочарова<sup>1\*</sup>, Елена Дмитриевна Теплякова<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Детская городская поликлиника №4, г. Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>2</sup>Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>3</sup>Управление здравоохранения, г. Ростов-на-Дону, Россия

### Реферат

В статье представлен обзор литературных источников, посвящённых одной из важных проблем современного здравоохранения — ожирению у детей и подростков. Подробно описаны последствия ожирения в детском возрасте, методы определения и патофизиология ожирения. Рассмотрены влияние генетических факторов формирования ожирения и влияние микробиоты кишечника в патогенезе данной патологии. Поиск литературы проведён по базам данных NCBI, PubMed, PubMed Central, Elibrary и др. Ожирение среди детей и подростков в современном мире представляет собой одну из важнейших проблем для жителей большинства стран мира. Во всём мире распространённость данной патологии возросла за последние три десятилетия. Ожирение у детей и подростков — сложное многофакторное состояние, в котором можно выделить генетические и негенетические факторы. Хотя в подавляющем большинстве случаев детское ожирение бывает экзогенным, небольшая доля может иметь эндогенные причины. В настоящее время особое значение придается исследованию наследственных предикторов ожирения и его основных осложнений. Будучи сложным и наследуемым признаком (заболеванием), ожирение является следствием взаимодействия генетической восприимчивости, эпигенетики, метагеномики и окружающей среды. Также последние экспериментальные и клинические данные показывают важную роль кишечной микробиоты, которая может стать причиной развития избыточного веса и ожирения у некоторых пациентов. Молекулярно-генетическими исследованиями подтверждено изменение кишечного биоценоза с развитием ожирения у детей и подростков. Ожирение, начавшееся в детском возрасте, влечёт за собой краткосрочные и долгосрочные неблагоприятные последствия для физического и психосоциального здоровья и во многом становится фактором риска развития различных метаболических нарушений и сердечно-сосудистой патологии. Понимание мультифакториальных механизмов, участвующих в формировании ожирения у детей и подростков, предоставляет перспективы для ранней профилактики ожирения и его осложнений.

**Ключевые слова:** обзор, ожирение у детей и подростков, метаболический синдром, генетика, микробиота.

**Для цитирования:** Бочарова О.В., Теплякова Е.Д. Ожирение у детей и подростков — проблема здравоохранения XXI века. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (3): 381–388. DOI: 10.17816/KMJ2020-381.

### Children and adolescents' obesity is the 21st century health problem

O.V. Bocharova<sup>1</sup>, E.D. Teplyakova<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>City Children's Outpatient Clinic №4, Rostov-on-Don, Russia;

<sup>2</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

<sup>3</sup>Department of Health, Rostov-on-Don, Russia

### Abstract

The article presents a literature review which devotes to one of the major issues of healthcare today — obesity in children and adolescents. The consequences of childhood obesity, methods of determination and pathophysiology of obesity are described in detail. It was considered the influence of genetic factors in the formation of obesity, the effect of intestinal microbiota in the pathogenesis of obesity. The literature search was carried out in the databases of NCBI, PubMed, PubMed Central, eLIBRARY.ru, etc. Obesity in children and adolescents is one of the most important issues for people from most countries in today's world. Worldwide, the prevalence of this pathology has

increased over the past three decades. Obesity in children and adolescents is a complex, multifactorial disease in which genetic and non-genetic factors can be identified. Although the vast majority of childhood obesity incidents are exogenous, a small proportion may have endogenous causes. Currently, particular importance is attached to the study of hereditary predictors of obesity and its main complications. Being a complex and inherited trait (disease), obesity is a consequence of the interaction of genetic predisposition, epigenetics, metagenomics, and the environment. Also, recent experimental and clinical data show the importance of intestinal microbiota, which can cause overweight and obesity in some patients. Molecular genetic studies have confirmed changes in intestinal biocenosis with developing obesity in children and adolescents. Obesity, which began in childhood, causes short-term and long-term adverse effects on physical and psychosocial health and largely becomes a risk factor for the development of various metabolic disorders and cardiovascular pathology. Understanding the multifactorial mechanisms involved in the formation of obesity in children and adolescents provides opportunities for the early prevention of obesity and its complications.

**Keywords:** review, obesity in children and adolescents, metabolic syndrome, genetics, microbiota.

**For citation:** Bocharova O.V., Teplyakova E.D. Children and adolescents' obesity is the 21st century health problem. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (3): 381–388. DOI: 10.17816/KMJ2020-381.

Ожирение, определяемое Всемирной организацией здравоохранения как аномальное или чрезмерное накопление жира, представляющее опасность для здоровья, — глобальное заболевание с потенциально разрушительными последствиями [1].

За последние несколько десятилетий отмечают тенденцию к стремительному росту количества детей и подростков с ожирением во всём мире [2]. Количество страдающих ожирением детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет увеличилось с 11 млн в 1975 г. до 124 млн в 2016 г., и 213 млн имели избыточный вес в 2016 г. [3].

Быстрое увеличение показателей ожирения было вызвано сочетанием менее активного образа жизни и неспособностью сократить потребление энергии в соответствии со снижением общих энергетических затрат в результате снижения физической активности. С 1980 г. распространённость ожирения удвоилась более чем в 70 странах, причём темпы роста были более быстрыми среди детей. Распространённость детского ожирения увеличилась в 8 раз с 1975 г. [4], и совокупная распространённость избыточного веса и ожирения уже достигает 23% во всём мире, причём частота ожирения значительно возрастает после подросткового возраста. Кроме того, большинство детей с ожирением продолжают страдать этим заболеванием во взрослом возрасте, а риск ожирения во взрослой жизни увеличивается в 5 раз по сравнению с детьми с нормальным весом [5].

В нашей стране также резко выросло количество детей с данной патологией. Так, для детских групп населения северо-запада Европейской части и Приуралья распространённость избыточной массы тела и ожирения в 1994–2005 гг. составляла 4–9%, тогда как в 2008–2018 гг. данный показатель возрос до

12,9–26,1% [6]. Распространённость заболевания в различных регионах Российской Федерации зависела от пола и возраста детей и не зависела от регионов их проживания. В среднем частота избыточной массы тела и ожирения составила 19,9 и 5,6% соответственно [7].

Избыточный вес и ожирение — факторы риска развития метаболического синдрома, и в последние годы они стали основной проблемой здравоохранения во всём мире, затрагивающей как детей [8], так и взрослых практически во всех странах.

В 50–60% случаев избыточный вес и ожирение у детей сохраняются и в последующем, что в свою очередь повышает риск развития сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением, в зрелом возрасте [9]. Сопутствующие заболевания могут быть множественными, а преждевременная смертность и заболеваемость, в первую очередь связанные с кардиометаболическими синдромами, представляют собой наиболее значительную экономическую и социальную опасность общественного здравоохранения в условиях «эпидемии» ожирения [10].

Ожирение у детей и подростков связано с неблагоприятными физическими и психологическими последствиями, которые могут проявиться в детском возрасте и в дальнейшем проследиваться у взрослых [11, 12]. К краткосрочным последствиям относятся метаболические нарушения, такие как повышенное артериальное давление, дислипидемия, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа (СД2), стеатогепатит (неалкогольная жировая болезнь печени) и метаболический синдром [11–13], эндокринные нарушения (например, прогрессирующее пубертатное развитие, поликистоз яичников), респираторные симптомы, включая

одышку и обструктивное ночное апноэ, ортопедические осложнения, такие как смещение основного эпифиза бедренной кости, болезнь Блаунта, вальгусное колено, плоскостопие [14], злокачественные новообразования [12, 13].

Метаболический синдром представляет собой кластер кардиометаболических нарушений, которые в совокупности представляют собой дополнительные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и СД2. Синдром чаще встречается у людей с избыточной массой тела, поражая относительно небольшую долю (3–4%) молодых людей с нормальной массой тела и 26–50% детей и подростков с ожирением. Важно признать, что не у всех тучных молодых людей развивается метаболический синдром, хотя до 90% детей и подростков с ожирением будут иметь хотя бы один компонент. Тем не менее, значительное меньшинство останется метаболически здоровым [15].

В долгосрочной перспективе ожирение у детей увеличивает риск развития таких видов патологии, как сердечно-сосудистые заболевания, СД2 и некоторые виды рака [9, 12]. Психологически дети с ожирением обычно страдают от негативного восприятия тела и низкой самооценки [11], которые часто переходят в тревогу и депрессию во взрослом возрасте [12]. Следовательно, раннюю профилактику избыточной массы тела и ожирения всё чаще признают в качестве жизненно важной стратегии снижения риска осложнений, связанных с этим заболеванием.

*Методы определения ожирения.* Для выявления детей из группы риска необходимы соответствующие методы определения ожирения в детском возрасте. Существует много доступных инструментов оценки состава тела, ни один из которых не является прямым. Каждая техника имеет свои ограничения, и может быть использована комбинация приёмов.

Основными клиническими показателями служат масса тела, рост, индекс массы тела (ИМТ) и окружности разных частей тела, которые обеспечивают достаточную информацию, позволяющую классифицировать избыточный вес или ожирение, когда используют центильные диаграммы роста и соотношения его с массой тела. Толщина кожных складок экономически эффективна, но требует технической подготовки и позволяет оценить только подкожный жир [16].

ИМТ рассчитывают как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста человека, выраженному в метрах. Достоверно подтверждено, что ИМТ имеет прямую корреляцию с количеством жировой ткани в орга-

низме как у взрослых, так и у детей [17]. Степень выраженности избыточной массы тела рассматривают согласно данным перцентильных таблиц или стандартных отклонений ИМТ. В них учитывают рост и массу тела в зависимости от пола и возраста ребёнка. Это связано с тем, что значение ИМТ в детском возрасте меняется с развитием ребёнка: от высокого в первые 12 мес жизни к снижению в промежуток раннего детства (2–5 лет) с постепенным увеличением в пубертатном возрасте, что в целом отображает динамику изменения количества жировой ткани.

На основании определения массы тела, роста, вычисления ИМТ, перцентиль и Z-score ИМТ определяют нормальную массу тела при показателях Z-score ИМТ от  $-1,00$  до  $+1,00$ , недостаточность питания — при ИМТ  $<-2,0$  SD; избыточную массу тела — от  $+1,00$  до  $+2,00$ , ожирение — при Z-score ИМТ  $>2,00$ .

В настоящее время в клинической практике также широко находит применение анализ биоэлектрического импеданса (биоимпедансометрия). Этот способ основан на различиях электропроводности тканей организма вследствие различного содержания в них жидкости и электролитов, что позволяет по измеренному электрическому сопротивлению (импедансу) оценить количественно различные компоненты состава тела. По результатам биоимпедансометрии в комплексе с методами математического моделирования, которые заложены в программном обеспечении анализатора, возможно определение клинически значимых при идиопатическом ожирении показателей: общего содержания воды в организме, количества активной клеточной массы, количества жировой ткани и скорости основного обмена.

Среди других методов, доступных для оценки ожирения, есть такие, как двойная энергетическая рентгеновская абсорбциометрия, воздушно-вытеснительная плетизмография, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, ультразвуковое исследование [16]. Двойная энергетическая рентгеновская абсорбциометрия и воздушно-вытеснительная плетизмография способны точно определить ожирение, но не дают возможности различить жировые отложения. Магнитно-резонансная и компьютерная томография позволяет отличать внутрибрюшное ожирение от подкожного, их считают «золотыми стандартами», но компьютерная томография не подходит для определения ожирения у детей из-за высокого уровня радиационного воздействия. Ультразвуковое исследование — перспективный метод, позво-

ляющий оценивать внутрибрюшное ожирение у детей, но склонный к вариабельности, зависящей от оператора. Использование этого метода у пациентов с ожирением остаётся предметом дебатов. В дополнение к высокой стоимости некоторых из этих способов многие из них не могут быть применены в детстве из-за особенностей техники, которая требует от ребёнка оставаться неподвижным в течение длительных периодов времени, возможных вторичных эффектов, необходимости совместной работы субъекта и отсутствия действительных эталонных стандартов для детей и подростков [16].

В клинических условиях чаще используют методы, которые, хотя и косвенные, но простые, быстрые, неинвазивные, легко осуществимые, экономически эффективные и не несут риска для пациентов. Эти методы включают антропометрию и биоимпедансометрию [18].

**Патофизиология ожирения.** Масса тела регулируется различными физиологическими механизмами, которые поддерживают баланс между потреблением и расходом энергии. Эти регулирующие системы в нормальных условиях, например положительный энергетический баланс всего лишь 500 кДж (120 ккал) в день (приблизительно одна порция подслащённого сахаром безалкогольного напитка), привели бы к увеличению массы тела на 50 кг в течение 10 лет. Таким образом, факторы, которые могут увеличить потребление энергии или уменьшить её расход, вызывают ожирение в долгосрочной перспективе [19].

Ожирение бывает результатом длительно-го энергетического дисбаланса между потреблением питательных веществ и активностью, причём на последнюю влияют физическая активность и сидячий образ жизни [20]. Поведенческие факторы включают чрезмерное потребление продуктов питания и употребление высококалорийных подслащённых сахаром напитков с низкой пищевой ценностью, которые легко доступны для детей. Недостаток физической активности также способствует ожирению. Дети проводят большое количество времени, используя такие технологии, как мобильные телефоны, телевизор, компьютеры или видеоигры, не имеют физических нагрузок и не участвуют в активных играх. Эти поведенческие факторы могут стать одними из главных факторов профилактики и лечения детского ожирения [21].

Однако ожирение возникает в результате сложного взаимодействия между генетическими, эпигенетическими, экологическими и поведенческими факторами.

Ожирение связано с повышением резистентности к инсулину, что вызывает увеличение образования глюкозы в печени и снижение поглощения глюкозы в мышцах и жировой ткани. В то же время возникает развивающаяся дисфункция  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, которая предотвращает компенсаторное увеличение секреции инсулина. Сочетание инсулинорезистентности и потери компенсаторного ответа на инсулин приводит к развитию СД2. Заболеваемость СД2 изменилась параллельно с заболеваемостью ожирением, и в некоторых клиниках в настоящее время сообщают о 45% всех новых случаев СД2 у детей и подростков. Есть доказательства того, что существует генетическая предрасположенность к развитию инсулинорезистентности с высоким риском, наблюдаемым в группах населения Ближнего Востока и Азии (особенно в Китае и Индии), у которых развивается СД2 при более низком ИМТ и в более молодом возрасте, чем в популяциях Запада. Более подробные генетические исследования в настоящее время показали, что варианты минимум 13 генов связаны со значительными вариациями инсулинорезистентности [22].

В ходе иранских исследований у взрослых доказано, что полиморфные варианты генов APOC3, APOA1, MC4R и циклин D2 могут играть определённую роль [23, 24]. В некоторых случаях избыточный вес и ожирение могут быть обусловлены врождёнными дефектами, такими как генетические аномалии. Многочисленные генетические мутации были связаны с развитием тяжёлого моногенного ожирения (с участием таких факторов, как нейротрофический фактор головного мозга, лептин, рецептор лептина, рецептор меланокортина 4, проопиомеланокортин) [25]. Кроме того, ожирение связано с несколькими генетическими синдромами, включая синдромы Прадера–Вилли, Альстрёма и Барде–Бидля.

Для некоторых из этих редких форм ожирения, на долю которых приходится менее 5% всех случаев, было обнаружено 16 целевых методов лечения (например, лептин при его врождённом дефиците, аналог  $\alpha$ -меланоцитарного стимулирующего гормона 17 при дефиците проопиомеланокортина и синдроме Барде–Бидля) [26]. Однако истинное моногенное ожирение с возможностью применения целевой терапии встречается редко. В большинстве случаев ожирение имеет полигенное происхождение, поэтому целевая терапия в настоящее время невозможна. Кроме того, механизмы, с помощью которых генетические варианты

способствуют развитию ожирения, в значительной степени неизвестны.

В большинстве случаев ИМТ бывает наследственным. В результате метаанализа генетического исследования консорциума Anthropometric Traits (GIANT) выявлено 97 локусов, связанных с ИМТ, у взрослых европейского происхождения, что составляет 2,7% вариабельности ИМТ [27]. В общей сложности было обнаружено более 250 ассоциированных с ИМТ локусов у взрослых людей африканского, восточноазиатского и европейского происхождения [28], причём многие из этих же локусов также идентифицированы у детей [29]. Консорциум GIANT дополнительно обнаружил 941 почти независимый однонуклеотидный полиморфизм (SNP), ассоциированный с ИМТ среди взрослых людей с европейским происхождением, на которые приходится 6% дисперсии ИМТ [30].

Эти выводы предполагают, что, хотя множество локусов и независимых однонуклеотидных полиморфизмов играет определённую роль в наследуемости ИМТ, большинство генетических источников для вариабельности в ИМТ остаются неизвестными. Безусловно, этнические и популяционные различия лежат в основе генетической предрасположенности к развитию ожирения [31]. Исследования близнецов показывают, что ИМТ наследуем и сильно подвержен генетическим факторам. Геномная ассоциация (GWAS) успешно выявила ассоциированные локусы, многие из которых участвуют в контроле массы тела и аппетита через центральную нервную систему [27]. Тем не менее, локусы, идентифицированные с помощью GWAS, составляют менее 10% наследуемости. В последние годы редкие вариации числа копий влияют на этиологию многочисленных состояний, включая расстройства аутистического спектра, сахарный диабет 1-го типа, врождённые пороки сердца и нарушения роста у детей [32]. Вариации числа копий также были описаны в патогенезе ожирения, что подчёркивает потенциальную роль другого типа генетического вклада [33].

Эпидемиологические исследования механизмов, участвующих в генетической наследственности, показали, что полиморфизм гена FTO может быть связан с ожирением, и данные свидетельствуют о том, что дети и подростки с полиморфизмом гена FTO rs9939609, особенно с AA- и AT-аллелями риска, могут быть более склонны к ожирению [34]. Биологические факторы, такие как семейный анамнез ожирения, включая отцовское и материнское жи-

рение, избыточную массу тела при рождении, а также наличие жировой массы и ассоциированного с ожирением полиморфизма rs9939609, были связаны с наличием избыточного веса/ожирения у детей и подростков [35].

Хотя генетические нарушения, действующие изолированно, вряд ли могут объяснить быстрый рост распространённости ожирения в последние десятилетия, вполне возможно, что генетическая предрасположенность в сочетании с экологическими и поведенческими факторами может способствовать развитию ожирения [36]. Кроме того, другие биологические факторы, такие как гормональные, эндокринные и микробиологические нарушения, также могут оказывать независимое и/или синергическое влияние на развитие ожирения [37].

Важно отметить, что перечисленные выше потенциальные причины ожирения нельзя считать исчерпывающими, и с его развитием связаны и другие условия. К ним относятся пренатальное увеличение массы тела и наличие гестационного сахарного диабета в анамнезе у матери, гестационный вес, лекарства, связанные с увеличением массы тела, токсины окружающей среды, а также микробиом, транскриптом и протеом человека [38, 39], психосоциальные детерминанты, например воздействие рекламы «здорового» быстрого питания, после которого детская любовь к фаст-фуду увеличилась [40].

Социально-экономическое положение оказывает непосредственное влияние на качество питания и условия жизни, включая доступ к средствам физической активности и образованию. Самегон и соавт. сообщили, что дети с более низким уровнем социально-экономического положения имели более сильную траекторию прибавки массы тела, которая начиналась при рождении и приводила к большей распространённости ожирения у детей и взрослых.

ИМТ матери до беременности, сахарный диабет, диета перед беременностью, курение во время беременности, низкая масса тела при рождении, начало и продолжительность грудного вскармливания, раннее введение твёрдых веществ в пищу, качество рациона матери и ребёнка, а также некоторые аспекты домашней пищевой среды являются предикторами ожирения, связанного с социально-экономическим положением. Кроме того, отсутствие физической активности — дополнительный фактор риска развития ожирения [41]. Доступ к ресурсам физической активности напрямую связан с более высокой физической активностью в свободное время у детей и подростков и снижает риск развития ожирения.

Один из потенциальных показателей, который может способствовать развитию ожирения, — желудочно-кишечный микробиом, оказывающий значительное влияние на метаболизм всего организма и развитие ожирения. Повышенное содержание *Firmicutes* и пониженное содержание *Bacteroidetes* коррелируют с избыточной массой тела и ожирением у детей [42]. *Bacteroidetes* оказались лучшим предиктором ИМТ, чем *Firmicutes*, возможно, из-за более высокой изменчивости *Firmicutes*. Это явление может объяснить результаты исследования профилирования микробиома у 8 детей с ожирением, которое показало, что у бактерий типа *Bacteroidetes* была отмечена вышеупомянутая тенденция, тогда как у *Firmicutes* зарегистрированы незначительные изменения по сравнению с контрольной группой [43].

Использование метагеномных анализов для установления связи между ожирением и микробиотой кишечника позволяет идентифицировать специфические бактериальные штаммы в качестве потенциальных биомаркёров ожирения и развития или прогрессирования ожирения.

Доминирующие бактериальные типы, которые последовательно идентифицируют в кишечнике здоровых людей, включают *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria*, причём *Verrucomicrobia* и *Proteobacteria* присутствуют в более низком количестве [44]. Недавно было описано, что маркёры микробиоты у подростков и взрослых пациентов с ожирением проявляют различные возраст-зависимые черты [45]. Особенно к микробиоте тучных подростков отнесены *Faecalibacterium prausnitzii* и *Actinomyces*, а к микробиоте подростков с нормальной массой тела — *Bacteroides caccae*, *Barnesiellaceae*, *Parabacteroides*, *Rikenellaceae* и *Oscillospira*. *F. prausnitzii* участвует в ферментации неусвоенных углеводов, и обилие этого микроорганизма в кишечнике тучных подростков может способствовать повышению энергетического восстановления, приводя к более высокому потреблению диетической энергии, что в свою очередь может способствовать более низкому успеху диет для потери веса, предлагаемых людям с более высоким содержанием *F. prausnitzii* [46].

Воздействие антибиотиков оказывает подавляющее влияние на микробиоту кишечника. Эпидемиологические исследования показали, что приём антибиотиков у детей связан с риском развития ожирения. Кроме того, в нескольких исследованиях сообщают о корреляции между ИМТ в детском возрасте и риском развития ожирения в более позднем возрасте при употреблении антибиотиков [47].

Было показано, что содержание короткоцепочечных жирных кислот, конечных продуктов ферментации пищевых волокон анаэробной кишечной микробиотой, выше у детей с ожирением [48], что свидетельствует о дисбактериозе кишечника и его усилении, поэтому кишечную ферментацию следует рассматривать в качестве одного из факторов, влияющих на этиологию ожирения у детей. В исследовании Nicolucci и соавт. было показано использование пребиотиков, чтобы изменить кишечную микробиоту и уменьшить жировые отложения у детей с ожирением или избыточной массой тела [49].

Персонализированное питание, применение пребиотиков, пробиотиков, постбиотиков и синбиотиков [50], трансплантация фекальной микробиоты [51], диетическое образование и физическая активность [52] представляют собой основные подходы, направленные на использование кишечной микробиоты в качестве терапевтической мишени при ожирении у детей. Проспективное исследование 70 детей с ожирением показало, что дисбиоз кишечника и диетические привычки коррелировали с избыточной прибавкой массы тела [53].

Этиология ожирения была связана с различными факторами, такими как диетические, экологические, образовательные и генетические. Однако эти факторы не в полной мере объясняют глобальный постепенный рост частоты ожирения, и недавно было показано, что особенности микробиоты играют причинную роль в ожирении [54], демонстрируя потенциал микробиоты в терапевтической мишени при ожирении.

**Заключение.** Избыточный вес и ожирение у детей и подростков — одна из самых больших проблем здравоохранения XXI века. Ожирение представляет собой сложное заболевание, с множеством способствующих экологических, биопсихосоциальных, генетических и эпигенетических факторов. Оно вызывает значительные медицинские, психосоциальные и нейрочувствительные нарушения в детском возрасте. Сохранение ожирения во взрослом возрасте делает понимание причин ожирения в детском возрасте чрезвычайно важным — для предотвращения его влияния на долгосрочное здоровье и качество жизни [55].

Ожирение у детей ассоциируется с высоким риском кардиометаболических синдромов, а также свидетельствует о субклиническом атеросклерозе, СД2 и инсулинорезистентности, которая начинается в детском возрасте. Кумулятивная тяжесть и тяжесть ожирения признаны первичными медиаторами ухудшения сердечно-сосудистых и метаболических исходов.

Уменьшение выраженности ожирения положительно влияет на маркёры сердечно-сосудистого риска и задерживает или предотвращает наступление в будущем кардиометаболических заболеваний [56].

Существуют данные, которые свидетельствуют о том, что изменения в микробиоте кишечника могут способствовать патогенезу ожирения и развитию метаболических нарушений, связанных с ожирением, включая СД2, неалкогольную жировую болезнь печени, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания. Изменение состава микробиоты кишечника потенциально может обеспечить дополнительный механизм для достижения стабильного снижения массы тела [57].

Лечение ожирения на ранних стадиях до появления сопутствующих заболеваний может предотвратить его перерастание в серьёзные клинические и психосоциальные проблемы [58].

**Участие авторов.** О.В.Б. проводила поиск и анализ литературных источников, писала статью; Е.Д.Т. — научный руководитель работы.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Gregg E.W., Shaw J.E. Global health effects of overweight and obesity. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (1): 80–81. DOI: 10.1056/NEJMe1706095.
2. Ogden C.L., Carroll M.D., Lawman H.G. et al. Trends in obesity prevalence among children and adolescents in the United States, 1988–1994 through 2013–2014. *JAMA.* 2016; 315: 2292–2299. DOI: 10.1001/jama.2016.6361.
3. Abarca-Gómez L., Abdeen Z.A., Hamid Z.A. et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 1289 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017; 390: 2627–2642. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
4. Weihrauch-Blüher S., Wiegand S. Risk factors and implications of childhood obesity. *Curr. Obes. Rep.* 2018; 7: 254–259. DOI: 10.1007/s13679-018-0320-0.
5. Simmonds M., Burch J., Llewellyn A. et al. The use of measures of obesity in childhood for predicting obesity and the development of obesity-related diseases in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Health Technol. Assess.* 2015; 19: 1–336. DOI: 10.3310/hta19430.
6. Лир Д.Н., Козлов А.И., Вершубская Г.Г. и др. Избыточная масса тела и ожирение у детей 7–17 лет северо-запада РФ и Приуралья. *Вестн. Московского ун-та. Серия XXIII. Антропология.* 2018; (3): 55–60. [Lir D.N., Kozlov A.I., Ver-shubsky G.G. et al. Overweight and obesity in children 7–17 years old in Northwestern Russia and the Cis-Urals. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seria XXIII. Antropologia.* 2018; (3): 55–60. (In Russ.)] DOI: 10.32521/2074-8132.2018.3.055-060.
7. Тутельян В.Л., Батуринов А.К., Конь И.Я. и др. Распространённость ожирения и избыточной массы тела среди дет-

ского населения РФ: мультицентровое исследование. *Педиатрия.* 2014; (5): 28–31. [Tutelyan V.L., Baturin A.K., Kon I.Ya. et al. Prevalence of overweight and obesity in child population of Russia: multicenter study. *Pediatr.* 2014; (5): 28–31. (In Russ.)]

8. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A., Forouzanfar M.H., Reitsma M.B. et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 13–27. DOI: 10.1056/NEJMoal614362.

9. Ward Z.J., Long M.W., Resch S.C. et al. Simulation of growth trajectories of childhood obesity into adulthood. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (22): 2145–2153. DOI: 10.1056/NEJMoal703860.

10. Llewellyn A., Simmonds M., Owen C.G. et al. Childhood obesity as a predictor of morbidity in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 2016; 17 (1): 56–67. DOI: 10.1111/obr.12316.

11. Mirza N.M., Yanovski J.A. Prevalence and Consequences of Pediatric Obesity. In: *Handbook of obesity: Epidemiology, etiology, and physiopathology.* Taylor & Francis Ltd.; Boca Raton, FL, USA. 2014; 55–74.

12. Kelsey M.M., Zaepfel A., Bjornstad P. et al. Age-related consequences of childhood obesity. *Gerontology.* 2014; 60: 222–228. DOI: 10.1159/000356023.

13. Güngör N. Overweight and obesity in children and adolescents. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2014; 6 (3): 129–143. DOI: 10.4274/Jcrpe.1471.

14. Bout-Tabaku S., Shults J., Zemel B.S. et al. Obesity is associated with greater valgus knee alignment in pubertal children, and higher body mass index is associated with greater variability in knee alignment in girls. *J. Rheumatol.* 2015; 42: 126–133. DOI: 10.3899/jrheum.131349.

15. Gregory J.W. Prevention of obesity and metabolic syndrome in children. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019; 10: 669. DOI: 10.3389/fendo.2019.00669.

16. Horan M., Gibney E., Molloy E. et al. Methodologies to assess paediatric adiposity. *Ir. J. Med. Sci.* 2015; 184: 53–68. DOI: 10.1007/s11845-014-1124-1.

17. Сорокман Т.В. Антропометрические стандарты и клинические особенности ожирения у детей. *Международ. эндокринолог. ж.* 2014; (8): 25–28. [Sorokman T.V. Anthropometric standards and clinical features of obesity in children. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskij zhurnal.* 2014; (8): 25–28. (In Russ.)]

18. Cornier M.A., Després J.P., Davis N. et al. Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011; 124 (18): 1996–2019. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318233bc6a.

19. Shumei X.U., Ying Xue. Pediatric obesity: Causes, symptoms, prevention and treatment. *Exp. Ther. Med.* 2016; 11 (1): 15–20. DOI: 10.3892/etm.2015.2853.

20. Campbell M.K. Biological, environmental and social influences on childhood obesity. *Pediatr. Res.* 2016; 79 (1–2): 205–211. DOI: 10.1038/pr.2015.208.

21. Seburg E.M., Olson-Bullis B.A., Bredeson D.M. et al. A review of primary care-based childhood obesity prevention and treatment interventions. *Curr. Obes. Rep.* 2015; 4 (2): 157–173. DOI: 10.1007/s13679-015-0160-0.

22. Tagi V.M., Giannini C., Chiarelli F. Insulin resistance in children. *Front. Endocrinol.* 2019; 10: 342. DOI: 10.3389/fendo.2019.00342.

23. Hosseini-Esfahani F., Mirmiran P., Daneshpour M.S. et al. Western dietary pattern interaction with APOC3 polymorphism in the risk of metabolic syndrome: tehran Lipid and Glucose Study. *J. Nutrigenet. Nutrigenom.* 2014; 7: 105–117. DOI: 10.1159/000365445.

24. Hosseini-Esfahani F., Hosseinpour-Niazi S., Asghari G. et al. Nutrition and cardio-metabolic risk factors: findings from

- 20 years of the tehran lipid and glucose study. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2018; 16: e84772. DOI: 10.5812/ijem.84791.
25. Fairbrother U., Kidd E., Malagawuma T. et al. Genetics of severe obesity. *Curr. Diab. Rep.* 2018; 18: 1–9. DOI: 10.1007/s11892-018-1053-x.
26. Haws R.M., Fletty K.L., McIntee T.J. Obesity and hyperphagia therapy in Bardet Biedl syndrome with a melanocortin-4 receptor agonist. *Obesity Week 2017*. <https://2017.obesityweek.com/abstract/obesity-and-hyperphagia-therapy-in-bardet-biedl-syndrome-with-a-melanocortin-4-receptor-agonist/index.html> (access date: 15.02.2020).
27. Locke A.E., Kahali B., Berndt S.I. et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015; 518: 197–206. DOI: 10.1038/nature14177.
28. Yengo L., Sidorenko J., Kemper K.E. et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~700,000 individuals of European ancestry. *Hum. Mol. Genet.* 2018; 27: 3641–3649. DOI: 10.1093/hmg/ddy271.
29. Goodarzi M.O. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6: 223–236. DOI: 10.1016/S2213-8587(17) 30200-0.
30. Turcot V., Lu Y., Highland H.M. et al. Protein-altering variants associated with body mass index implicate pathways that control energy intake and expenditure underpinning obesity. *Nat. Genet.* 2018; 50: 26–41. DOI: 10.1038/s41588-017-0011-x.
31. Stryjecki C., Alyssa A., Meyre D. Ethnic and population differences in the genetic predisposition to human obesity. *Obesity Rev.* 2018; 19: 62–80. DOI: 10.1111/obr.12604.
32. Baskin B., Choufani S., Chen Y.A. et al. High frequency of copy number variations (CNVs) in the chromosome 11p15 region in patients with Beckwith–Wiedemann syndrome. *Hum. Genet.* 2014; 133: 321–330. DOI: 10.1007/s00439-013-1379-z.
33. Selvanayagam T., Walker S., Gazzellone M.J. et al. Genome-wide copy number variation analysis identifies novel candidate loci associated with pediatric obesity. *Eur. J. Hum. Genet.* 2018; 26: 1588–1596. DOI: 10.1038/s41431-018-0189-0.
34. Quan L.L., Wang H., Tian Y. et al. Association of fat-mass and obesity-associated gene FTO rs9939609 polymorphism with the risk of obesity among children and adolescents: a meta-analysis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015; 19 (4): 614–623. PMID: 25753879.
35. Reuter C.P., de Mello E.D., da Silva P.T. et al. Overweight and obesity in schoolchildren: Hierarchical analysis of associated demographic, behavioral, and biological factors. *J. Obes.* 2018; 2018: 6128034. DOI: 10.1155/2018/6128034.
36. Schwartz M.W., Seeley R.J., Zeltser L.M. et al. Obesity pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr. Rev.* 2017; 38 (4): 267–296. DOI: 10.1210/er.2017-00111.
37. Varnaccia G., Zeiher J. Factors influencing childhood obesity — the establishment of a population-wide monitoring system in Germany. *J. Heal. Monit.* 2017; 2 (2): 85–97.
38. Demerath E.W., Guan W., Grove M.L. et al. Epigenome-wide association study (EWAS) of BMI, BMI change, and waist circumference in African American adults identifies multiple replicated loci. *Hum. Mol. Genet.* 2015; 24: 4464–4479. DOI: 10.1093/hmg/ddv161.
39. Stols-Gonçalves D., Schiliro Tristao L., Henneman P. et al. Epigenetic markers and microbiota/metabolite-induced epigenetic modifications in the pathogenesis of obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and non-alcoholic fatty liver disease. *Curr. Diab. Rep.* 2019; 19: 1–9. DOI: 10.1007/s11892-019-1151-4.
40. Boyland E.J., Kavanagh-Safran M., Halford J.C.G. Exposure to ‘healthy’ fast food meal bundles in television promotes liking for fast food but not healthier choices in children. *Br. J. Nut.* 2015; 113: 1012–1018. DOI: 10.1017/S0007114515000082.
41. Cameron A.J., Spence A.C., Laws R. et al. A review of the relationship between socioeconomic position and the early-life predictors of obesity. *Curr. Obes. Rep.* 2015; 4 (3): 350–362. DOI: 10.1007/s13679-015-0168-5.
42. Riva A., Borgo F., Lassandro C. et al. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environ. Microbiol.* 2017; 19: 95–105. DOI: 10.1111/1462-2920.13463.
43. Del Chierico F., Nobili V., Vernocchi P. et al. Gut microbiota profiling of pediatric nonalcoholic fatty liver disease and obese patients unveiled by an integrated meta-omics-based approach. *Hepatology.* 2017; 65: 451–464. DOI: 10.1002/hep.28572.
44. Hollister E.B., Riehle K., Luna R.A. et al. Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome. *Microbiome.* 2015; 3: 36. DOI: 10.1186/s40168-015-0101-x.
45. Del Chierico F., Abbati F., Russo A. et al. Gut microbiota markers in obese adolescent and adult patients: Age-dependent differential patterns. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 1210. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01210.
46. Le Chatelier E., Nielsen T., Qin J. et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature.* 2013; 500: 541–546. DOI: 10.1038/nature12506.
47. Ignacio A., Fernandes M., Rodrigues V. et al. Correlation between body mass index and fecal microbiota from children. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016; 22: 258. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.10.031.
48. Murugesan S., Nirmalkar K., Hoyo-Vadillo C. et al. Gut microbiome production of short-chain fatty acids and obesity in children. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2018; 37: 621–625. DOI: 10.1007/s10096-017-3143-0.
49. Nicolucci A.C., Hume M.P., Martinez I. et al. Prebiotics reduce body fat and alter intestinal microbiota in children who are overweight or with obesity. *Gastroenterology.* 2017; 153: 711–722. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.055.
50. Barendolts E. Gut microbiota, prebiotics, probiotics, and synbiotics in management of obesity and prediabetes: Review of randomized controlled trials. *Endocr. Pract.* 2016; 22: 1224–1234. DOI: 10.4158/EP151157.RA.
51. Marotz C.A., Zarrinpar A. Treating obesity and metabolic syndrome with fecal microbiota transplantation. *Yale J. Biol. Med.* 2016; 89: 383–388. PMID: 27698622.
52. Bai J., Hu Y., Bruner D.W. Composition of gut microbiota and its association with body mass index and lifestyle factors in a cohort of 7–18 years old children from the American Gut Project. *Pediatr. Obes.* 2019; 14 (4): e12480. DOI: 10.1111/ijpo.12480.
53. Rampelli S., Guenther K., Turroni S. et al. Pre-obese children’s dysbiotic gut microbiome and unhealthy diets may predict the development of obesity. *Commun. Biol.* 2018; 1: 222. DOI: 10.1038/s42003-018-0221-5.
54. Gerard P. Gut microbiota and obesity. *Cell. Mol. Life Sci.* 2016; 73: 147–162. DOI: 10.1007/s00018-015-2061-5.
55. Yanovski J.A. Pediatric obesity. An introduction. *Appetite.* 2015; 93: 3–12. DOI: 10.1016/j.appet.2015.03.028.
56. Chung S.T., Onuzuruike A.U., Magee S.N. Cardiometabolic risk in obese children. *Ann. NY Acad. Sci.* 2018; 1411 (1): 166–183. DOI: 10.1111/nyas.13602.
57. Muscogiuri G., Cantone E., Cassarano S. et al. Gut microbiota: a new path to treat obesity. *Int. J. Obes. Suppl.* 2019; 9 (1): 10–19. DOI: 10.1038/s41367-019-0011-7.
58. Farpour-Lambert N.J., Baker J.L., Hassapidou M. et al. Childhood obesity is a chronic disease demanding specific health care — a position statement from the Childhood Obesity Task Force (COTF) of the European Association for the Study of Obesity (EASO). *Obes. Facts.* 2015; 8 (5): 342–349. DOI: 10.1159/000441483.