© Аверьянов А.П., Болотова Н.В., 2009

А.П. Аверьянов, Н.В. Болотова

НЕЙРОВЕГЕТАТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ В ПЕРИОД ПУБЕРТАТА И ИХ КОРРЕКЦИЯ

ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет Росздрава», г. Саратов, РФ

Статья посвящена оценке эффективности терапии бегущим импульсным магнитным полем транскраниально для коррекции нарушений нейровегетативной регуляции в рамках комплексного лечения экзогенно-конституционального ожирения у детей 10–16 лет. По данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, включавшего 102 ребенка с двумя и более компонентами метаболического синдрома, доказано преимущество комплексного лечения с использованием мотивационного обучения, терапии метформином и транскраниальной магнитотерапии в отношении нормализации артериального давления, чувствительности к инсулину, показателей липидного состава крови и снижения массы тела, по сравнению с традиционной терапией и плацебо-физиопроцедур в сочетании с метформином и мотивационным обучением.

Authors estimated efficacy of transcranial steamy magnetic field therapy for the correction of automonous regulation disorders as a component of exogenous constitutional obesity complex treatment in children aged 10–16 years. Data of randomized placebo-controlled trial performed in 102 children with two and more metabolic syndrome components showed the advantage of complex treatment including motivation training, Metformin and transcranial magnet therapy in blood pressure normalization, in improvement of insulin sensitivity, in normalization of serum lipid spectrum and in body weight reduction in comparison with routine protocols of therapy and with "placebo" physioprocedures in combination with Metformin and motivation training.

В исследованиях по изучению факторов риска коронарного поражения было обнаружено, что подростки с ожирением (О), становясь взрослыми, сохраняют избыточную массу в 50–70% случаев [1]. О подросткового возраста является мощным предиктором смертности и сердечно-сосудистых заболеваний [2]. По мнению Рабочей группы Международной федерации диабета (IDF), борьба с О и развивающимся метаболическим синдромом (МС) у детей и подростков позволит сократить заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета (СД) 2-го типа у взрослых [3].

В условиях гормональной перестройки, высокой лабильности центральных и периферических механизмов регуляции обмена веществ у детей в пубертате достаточно часто развивается нейроэндокринная дисфункция [4], несомненно, способствующая дальнейшему прогрессированию О с развитием комплекса метаболических нарушений, переходящих в манифестные заболевания взрослых (СД 2-го типа, ИБС, артериальная гипертония).

Одним из перспективных направлений терапии О является коррекция нарушений гипоталамической регуляции энергетического баланса, однако препараты центрального действия (сибутрамин) запрещены к использованию в детском возрасте. Из физических факторов наиболее обоснованным для воздействия на структуры мозга является магнитное поле (МП). Это физиологичное воздействие, так как МП — природный фактор, воздействующий на человека от момента его зачатия. МП беспрепятственно проникает внутрь тканей и не создает эффекта нагрева при любых частотах. Этому воздействию присущи такие свойства, как сосудорасширяющее, спазмолитическое, гипотензивное, противоотечное и нейротропное. Наибольшим числом биотропных параметров обладает бегущее импульсное МП (БИМП) [5].

Цель исследования: определить эффективность физиотерапевтического лечения для коррекции нарушений нейровегетативной регуляции у детей с О в период пубертата.

Материалы и методы исследования

Оценка эффективности лечения проведена в открытом контролируемом рандомизированном исследовании, включавшем 102 ребенка (52 маль-

чика и 50 девочек) 10–16 лет (средний возраст 12,9±1,8 лет) с экзогенно-конституциональным О (ЭКО) и формирующимся МС. Критерии включения: возраст 10 лет и старше, пубертат не менее II стадии по Таннеру, индекс массы тела (ИМТ) более 95-го центиля с учетом возраста и пола, наличие двух и более компонентов МС (абдоминальное О — АО, дислипидемия, артериальная гипертензия — АГ); критерии исключения: проводимая антигипертензивная терапия.

Проводили антропометрию, измерение артериального давления (АД) по стандартной методике. Определяли уровни общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) колориметрическим методом, иммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке крови иммуноферментным методом. Состояние инсулинорезистентности (ИР) оценивали по индексу HOMA-R (Homeostatic Model Assessment): HOMA-R = глюкоза плазмы • инсулин плазмы натощак / 22,5. ИР фиксировали при значениях HOMA-R>2,77 (Matthews D.R. et al, 1985). Проводили стандартный оральный глюкозотолерантный тест (ВОЗ, 1999). Дислипидемию определяли при изменениях уровней ТГ ≥1,7 ммоль/л; ЛПВП <1,03 ммоль/л, ЛПНП ≥2,85 ммоль/л в соответствии с критериями NCEP (1991) и ATP III (2001) [6, 7]. АГ устанавливали по общепринятым критериям [8]. Для диагностики АО использовали показатель нормированной по росту окружности талии: ОТн (ОТ(см)/рост(см)) при его значениях от 0,5 и более.

С помощью анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) определяли вегетативный тонус и активность подкорковых нервных центров (АПНЦ). Регистрацию ритмокардиограмм (РКГ) проводили на компьютерном аппаратном комплексе VDC-201 («Волготех», Саратов) в утренние часы, в состоянии покоя, в положении лежа на спине. Длительность регистрации — 5 мин (не менее 300 кардиоциклов). Определяли стандартные показатели вариативности. Вегетативный тонус определяли в зависимости от значения индекса напряжения (ИН) регуляторных систем [9]. Оценивали мощность спектра в области высоких частот — HF (high frequency), низких частот — LF (low frequency) и очень низкочастотных — VLF (very low frequency) колебаний; рассчитывали индекс централизации (IC): IC = (LF + VLF) / HF [10]. АПНЦ определяли по модифицированным критериям Баевского Р.М. и Кириллова О.И. [11]. В качестве референтных значений использовали данные, полученные у 72 практически здоровых детей (ИМТ в пределах 25–75 центилей), подобранных по полу и возрасту.

Родители и дети с 12 лет подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Все пациенты, включенные в исследование, на первом этапе прошли курс мотивационного обучения, были обучены самоконтролю заболевания. Все дети соблюдали субкалорийную диету — 1600–1800 ккал/сут в зависимости от возраста и пола.

После выполнения предусмотренных протоколом исследований дети методом случайных чисел были рандомизированы в 3 группы (дети с АО и без АО рандомизировались отдельно). Пациенты 1-й группы получали традиционную терапию (умеренно гипокалорийная диета, физические нагрузки) в комбинации с метформином (Глюкофаж®, Никомед) в лечебной дозе 1000 мг/сут (у детей с массой до 70 кг) или 1500 мг/сут (при массе более 70 кг), разделенной на 2 приема после еды, и транскраниальной магнитотерапией (ТКМТ). Больные получили два курса лечения БИМП с интервалом в 1 месяц. Во 2-й группе наряду с традиционной терапией и метформином был использован эффект плацебо (имитация МТ отключенными электродами) без «ослепления» исследователя. 3-ю группу составили дети, получавшие только традиционную терапию. В дальнейшем на 2–3-м месяце лечения 15 детей прекратили участие в исследовании: 6 — в связи с нежеланием родителей изменить образ жизни согласно рекомендациям, 9 — в связи с сохраняющимся нарушением самочувствия на фоне стойкой или прогрессирующей АГ (во 2-й и 3-й группах), требовавшей назначения антигипертензивных препаратов. В настоящей статье сопоставление исходных данных и полученных через 6 месяцев лечения (антропометрия, биохимические показатели, АД, РКГ) проводили без учета этих пациентов. Распределение детей в 1-й, 2-й и 3-й группах составило 32, 30 и 25 соответственно (всего 87 детей).

ТКМТ БИМП осуществляли с помощью аппарата «АМО-АТОС» с приставкой «Оголовье» (ООО «ТРИМА» г. Саратов, регистрационное удостоверение МЗ РФ № 29/10071001/3132-02 от 12.03. 2002 г.). Напряженность поля на поверхности излучателей 42 мТл, использовали диапазон частот модуляции БИМП 1–12 Гц, движение поля от височной доли к затылочной синхронно на оба полушария мозга. Выбор частот определяли принципом резонансности с физиологическими колебаниями в организме: частотой α-ритма ЭЭГ (8–12 Гц) и частотой сердечного ритма (1–1,5 Гц). Сеансы МТ проводили в положении больного сидя ежедневно, курс — 14 процедур. Частоту модуляции с каждой процедурой увеличивали на один Гц, начиная с минимального значения. В конце курса (2–3 последних сеанса) использовали режим «СТОХАС» — включение соленоидов по случайному закону для предотвращения адаптации больного к воздействию. Время экспозиции 10–12 мин.

Данные исследования представлены в виде M±σ (стандартное отклонение). После проверки гипотез о нормальности распределения и равенстве генеральных дисперсий уровень значимости различий сравниваемых средних определяли с помощью t-критерия. Для сравнения нескольких групп использовали метод дисперсионного анализа (ANOVA), для тестирования межгрупповых различий соотношения в долях применяли двусторонний Т критерий Фишера, критерий Макнемара χ^2. Изучение корреляций проводили с использованием коэффициента r Пирсона и регрессионного анализа. Расчеты проводили с помощью программы XLStats (R. Carr, 1998). Эффект терапевтического вмешатель-

ства оценивали по критериям снижения абсолютного (САР) и относительного риска (СОР), отношения шансов (ОШ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Характер жалоб, предъявляемых детьми с О: головные боли — 90,2%, жажда — 25,5%, повышение аппетита — 65,7%, повышение температуры тела до субфебрильных цифр — 17,6%, свидетельствовал о нарушении функции гипоталамических нейроэндокринных центров. Повышенная потливость (64,7%), головокружение (33,3%), симпатоадреналовые кризы (23,5%) указывали на наличие вегетативной дисфункции, обусловленной, вероятно, той же центральной дисрегуляцией.

По данным клинико-лабораторного обследования АО отмечалось у 71 из 102 детей (69,6%), дислипидемия (ДЛП) выявлена у 81 ребенка (79,4%). АГ регистрировалась у 72 (70,6%) детей и соответствовала I степени, при исследовании глазного дна сосудистых изменений не отмечено. ИР обнаружена у всех обследованных, причем у большинства детей (96,1%) показатель HOMA-R превышал 3,4.

При определении вегетативного тонуса симпатикотония отмечалась у 39 детей с О (38,2%), эйтония — у 43 (42,2%), ваготония — у 20 (19,6%) пациентов. Гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность при активной ортостатической пробе регистрировалась у 49 (48%) детей с О. Дети с нормальной массой тела имели повышение симпатического тонуса и вегетативной реактивности в 8,3% и 15,3% соответственно ($p<0,001$).

По данным спектрального анализа сердечного ритма усиление АПНЦ выявлялось у 52 детей с О (51%), что свидетельствовало о напряжении центральных регуляторных механизмов; при нормальной массе тела повышенная АПНЦ регистрировалось значительно реже — у 18,1% ($p<0,001$).

Корреляционный анализ подтвердил наличие взаимосвязи избыточной массы жировой ткани с изменениями в системе регуляции сердечного ритма. Большая масса тела у детей с О (ИМТ), как правило, ассоциируется с ослаблением вагусной регуляции (отрицательная связь с HF — $r=-0,36$; $p=0,01$), усилением симпатических влияний и АПНЦ (прямая связь с IC — $r=0,48$; $p=0,006$). Обнаружение линейных зависимостей между степенью накопления массы абдоминальной жировой ткани (ОТн) и показателями вклада низкочастотных периодических составляющих сердечного ритма в общую мощность спектра (положительная связь с VLF — $r=0,37$; $p=0,01$), а также с индексом централизации (IC — $r=0,39$; $p=0,008$) доказывает возрастание АПНЦ при АО.

Важно отметить, что у детей имеется сходная обратная взаимосвязь ИРИ и HOMA-R с показателями ВСР — дисперсией и вариационным размахом (рис. 1), что указывает на повышение симпатического тонуса по мере нарастания ИР и гиперинсулинемии. Положительная корреляция ИРИ и HOMA-R с показателями IC и ИН свидетельствовала об усилении активности высших вегетативных центров при развитии ИР и гиперинсулинемии у детей.

Основными направлениями терапевтического воздействия определены мотивационное обучение с целью изменения образа жизни, воздействие на ключевое звено в формировании метаболических осложнений — ИР и коррекция нарушений центральной нейрогуморальной регуляции.

На фоне лечения у детей 1-й и 2-й групп уже после первых процедур МТ и плацебо отмечалось уменьшение интенсивности головной боли. Однако стойкая положительная динамика через 6 мес зафиксирована только в 1-й группе: голов-

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели и мощность спектральных составляющих сердечного ритма у детей с ожирением до и после лечения

Показатели	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
SDSИМТ	3,81±0,55	2,18±0,48**	3,75±0,56	2,87±0,49*	3,79±0,47	3,35±0,41
ОТн	0,58±0,06	0,49±0,06*	0,57±0,08	0,52±0,07	0,58±0,07	0,57±0,08
САД, мм рт. ст.	129,5±15,6	112,8±10,3**	129,7±12,9	120,8±13,2*	128,6±13,4	124,2±11,8
ДАД, мм рт. ст.	82,0±10,6	73,5±7,5**	81,6±8,9	77,6±7,8	81,2±10,0	79,3±8,2
ОХС, ммоль/л	6,10±1,09	4,82±0,93**	6,02±0,98	5,21±0,72*	5,97±1,10	5,59±0,85
ТГ, ммоль/л	1,87±0,60	1,08±0,32**	1,85±0,54	1,33±0,38*	1,84±0,59	1,67±0,44
ЛПНП, ммоль/л	3,62±0,86	3,11±0,92*	3,60±0,82	3,35±1,01	3,56±0,81	3,47±0,75
ЛПВП, ммоль/л	1,43±0,62	1,51±0,71	1,41±0,68	1,45±0,66	1,40±0,54	1,42±0,61
ИРИ, мкЕд/мл	34,15±14,3	18,42±13,81**	32,97±12,82	24,51±11,26*	33,20±12,56	30,88±10,62
HOMA-R	6,83±2,74	3,66±1,62**	6,59±2,65	4,75±2,7*	6,72±2,59	6,11±2,71
HF, мс	43,2±18,5	54,0±20,5*	42,8±17,9	49,0±19,4	44,1±19,2	46,2±18,4
LF, мс	33,8±16,4	37,6±17,6	33,6±16,8	35,9±17,8	34,5±17,1	35,7±16,5
VLF, мс	31,7±17,1	28,2±14,5	30,9±16,2	32,7±16,9	32,0±16,6	33,9±17,1

Достоверность различий показателей в результате лечения по сравнению с исходными: * $p<0,05$, ** $p<0,01$.

Таблица 2

Показатели оценки эффективности разных вариантов лечения детей с ожирением

Показатели	Абдоминальное ожирение	Артериальная гипертензия	Дислипидемия	Инсулино-резистентность
Метформин и БИМП по отношению к традиционной терапии				
СОР, %	40,0 (14,4 — 62,4)*	88,0 (53,3 — 96,9)	57,6 (26,3 — 75,7)	70,2 (44,5 — 84,0)
САР, %	33,3 (6,2 — 60,4)	63,5 (39,8 — 87,2)	49,0 (24,5 — 73,5)	59,0 (38,2 — 79,8)
ОШ	0,2 (0,04 — 0,89)	0,04 (0,01 — 0,22)	0,1 (0,02 — 0,43)	0,06 (0,02 — 0,24)
χ^2	4,71	14,9	9,02	17,2
p	0,03	<0,001	0,003	<0,001
Метформин и плацебо-физиопроцедуры по отношению к традиционной терапии				
СОР, %	16,0 (н/д)	37,7 (н/д)	41,1 (8,6 — 62,2)	36,5 (7,5 — 56,4)
САР, %	13,3 (н/д)	27,2 (н/д)	35,0 (9,6 — 60,4)	30,7 (7,7 — 53,6)
ОШ	0,47 (н/д)	0,31 (н/д)	0,18 (0,04 — 0,76)	0,22 (0,06 — 0,79)
χ^2	0,91	2,8	5,81	5,72
p	н/д	н/д	0,016	0,017
Метформин и БИМП по отношению к плацебо-физиопроцедуры + метформин				
СОР, %	28,6 (н/д)	80,7 (20,1 — 95,3)	28,0 (н/д)	53,1 (6,2 — 76,4)
САР, %	20,0 (н/д)	36,3 (11,6 — 61,0)	14,0 (н/д)	28,3 (5,0 — 51,7)
ОШ	0,43 (н/д)	0,12 (0,02 — 0,64)	0,56 (н/д)	0,29 (0,1 — 0,85)
χ^2	1,7	7,23	0,96	5,15
p	н/д	0,007	н/д	0,023

* границы 95%-доверительного интервала; н/д — недостоверно.

ная боль прекратилась у 20 из 30 (66,6%) детей, предъявлявших данные жалобы до лечения, во 2-й группе подобный эффект отмечен у 10 из 28 детей (35,7%), в 3-й группе — у 4 из 22 пациентов (18,2%). О нормализации исходно повышенного аппетита в результате лечения сообщали 12 из 21 ребенка (57,1%) 1-й группы, 8 из 22 детей (36,4%) 2-й группы и только 2 из 15 (13,3%) 3-й группы.

Через 6 месяцев лечения зафиксировано достоверное снижение SDSимт в 1-й и 2-й группах (табл. 1). В каждой из трех групп уменьшилось

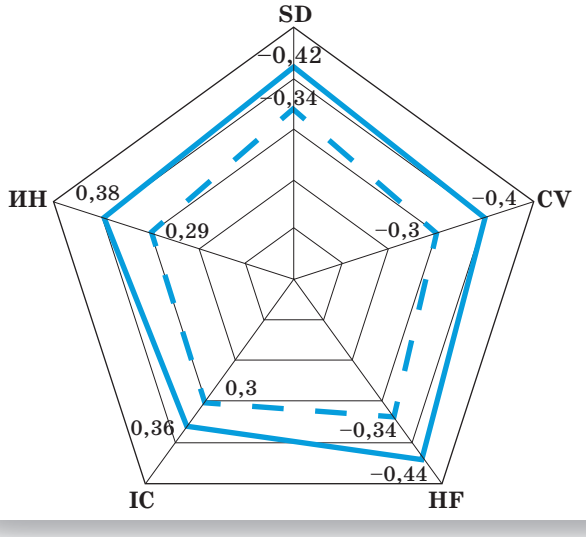

Рис. 1. Взаимосвязи инсулемии и индекса HOMA-R с параметрами РКГ у детей с ожирением.
—— ИРИ, - - - HOMA-R.

количество больных с АО, однако достоверная динамика отмечалась только на фоне комплексной терапии, включающей БИМП — с 68,8% до 34,4% (p=0,03), в группе лечения метформином и плацебо-физиопроцедур — с 66,7% до 46,7% (p>0,05) (рис. 2).

Комплексная терапия позволила устранить атерогенные сдвиги в липидограмме у 16 из 25 пациентов (64%) 1-й группы (p=0,003), у 12 из 24 детей (50%) 2-й группы (p=0,016) и только у 3 из 20 детей (15%) 3-й группы. Показатели ОХС и ТГ сыворотки крови были достоверно ниже исходных в результате лечения в 1-й и 2-й группах в отличие от традиционной терапии (3-я группа). Снижение уровня инсулинемии и показателя HOMA-R также было наиболее выраженным в результате комплексного лечения с МТ, что отражалось в 4-кратном сокращении случаев ИР в этой группе (p<0,001); во 2-й группе частота ИР уменьшилась почти в 2 раза (p=0,017); в 3-й группе изменения были незначительными.

Применение терапии метформином в комбинации с ТКМТ существенно снижало АД. Гипотензивный эффект в 1-й группе отмечался у всех пациентов уже с первых сеансов, а к 5–6-му сеансу у 18 из 23 (78,3 %) детей наблюдалось стойкое снижение и стабилизация АД. Через 6 месяцев от начала лечения в 1-й группе нормализация АД отмечена у 21 из 23 (91,3%) детей — достоверно чаще по сравнению со 2-й и 3-й группами, что подтверждается и статистически более значимым снижением показателей АД в 1-й группе.

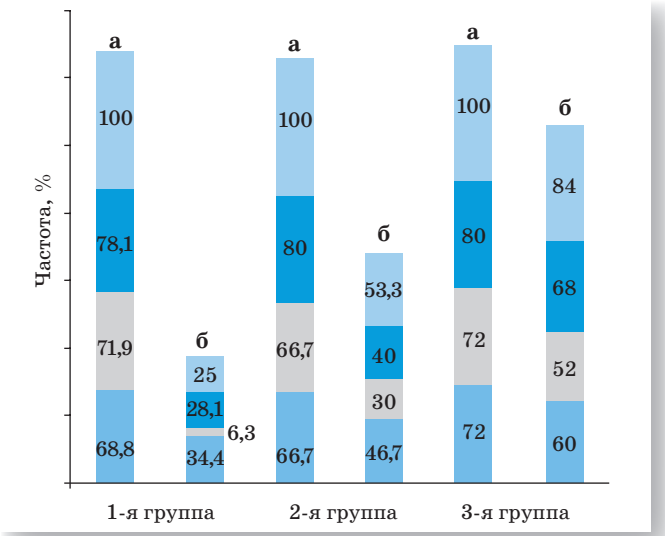

Рис. 2. Частота ИР и компонентов МС у детей с ожирением до и после лечения.
АО, АГ, ДЛП, ИР; здесь и на рис. 3: а —до лечения, б — после лечения.

Анализ ключевых показателей эффективности терапии метформином (2-я группа) в течение 6 месяцев в сравнении с немедикаментозным лечением показал, что применение метформина уменьшает частоту дислипидемии и АГ на 41,1% и 37,7% соответственно относительно группы сравнения (снижение относительного риска), на фоне уменьшения частоты ИР на 36,5%, однако значимого преимущества в отношении снижения АД и АО по сравнению с традиционной терапией не обнаружено (табл. 2). Абсолютный риск сохранения и дальнейшего прогрессирования вышеуказанных нарушений уменьшился (САР) для дислипидемии на 35%, ИР — на 30,7%.

В свою очередь, комплекс лечения, включающий БИМП (1-я группа), оказался эффективен в отношении всех составляющих МС: АО, АГ, дислипидемии и ИР, значительно уменьшая риск каждого компонента. Снижение риска АГ относительно 2-й группы (метформин и плацебо-процедур) (СОР) составило 80,7%, снижение абсолютного риска (САР) — 36,3%, что соответствует клинически значимому преимуществу (табл. 2). Менее выраженное, однако значимое преимущество перед традиционным лечением в сочетании с метформином комплексная терапия с включением БИМП имела в снижении риска ИР примерно в 3 раза. Уменьшение частоты АО и дислипидемии в 1-й группе по сравнению со 2-й группой оказалось недостоверным.

Учитывая воздействие БИМП на центральные механизмы нейроэндокринной регуляции энергетического баланса, можно предположить, что положительный эффект комплексной терапии на

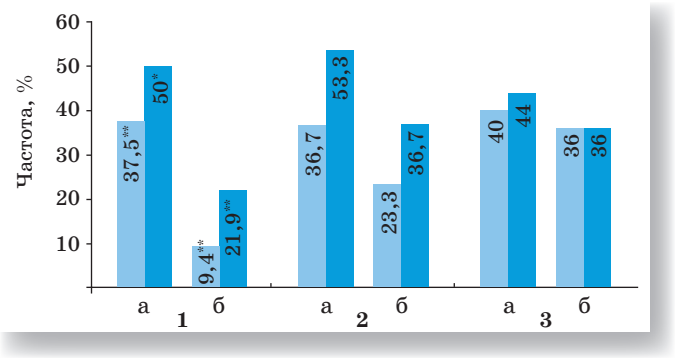

Рис. 3. Частота повышенной АПНЦ и симпатикотонии у детей с ожирением до и после лечения.
* p=0,022, ** p=0,01 при сравнении показателей до и после лечения; ■ симпатикотония, ■ повышенная АПНЦ; 1 —1-я группа, 2 — 2-я группа, 3 — 3-я группа.

метаболические показатели опосредован изменением соотношения управляющих сигналов в сторону уменьшения запаса энергии за счет улучшения нейросинаптической передачи и повышения чувствительности центров гипоталамуса к нейромедиаторам. Кроме того, изменение активности высших вегетативных центров должно оказывать воздействие как на регуляцию сосудистого тонуса и АД, так и на механизмы энергетического гомеостаза, в частности инсулиновую секрецию и липолиз.

Изучение динамики параметров РКГ на фоне комплексной терапии с использованием БИМП показало уменьшение симпатической активности и усиление автономного контура регуляции сердечного ритма. При этом у пациентов отмечалось сокращение доли симпатикотонии с 37,5% до 9,4% (p=0,01) с нормализацией вегетативного тонуса. Существенное влияние комплексная терапия оказала и на нормализацию АПНЦ (рис. 3). Количество детей с напряжением центральных регуляторных механизмов уменьшилось более чем в 2 раза — с 16 (50%) до 7 (21,9%). Уменьшение доли симпатического тонуса и повышенной АПНЦ отмечалось и во 2-й группе, однако было статистически недостоверным. В группе традиционной терапии изменений не произошло.

Выводы

1. В период полового созревания у 51% детей с О и наличием признаков МС отмечается усиление АПНЦ и у 48% — повышение симпатического тонуса ВНС, ассоциирующиеся с ИР и абдоминальным характером О.

2. Применение ТКМТ в лечебном комплексе детей с О приводит к нормализации АПНЦ: количество детей с напряжением центральных регуляторных механизмов уменьшилось более чем в 2 раза, доля детей с симпатикотонией снизилась с 37,5% до 9,4%. Данные изменения сопровождались снижением ИМТ, нормализацией АД, улучшением липидного спектра плазмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Guo SS, Wu W, Chumlea WC, Roche AF.* Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence. American Journal of Clinical Nutrition. 2002; 76: 653–658.

2. *Must A, Strauss RS.* Risks and consequences of childhood and adolescent obesity. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1999; 23 (2): 2–11.

3. *Zimmet P, Alberti KGMM, Kaufman F et al.* On behalf of International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes. The metabolic syndrome in children and adolescents — how should it be defined? Lancet. 2007; 369: 2059–2061.

4. *Строев Ю.И., Чурилов Л.П.* Ожирение у подростков. СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2003.

5. Райгородский Ю.М. Серянов Ю.В. Лепилин А.В. Форетические свойства физических полей и приборы для оптимальной физиотерапии в урологии, стоматологии и офтальмологии. Саратов: Изд. Саратовского университета, 2000.

6. National Cholesterol Education Program Coordinating Committee. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol in Children and Adolescents. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute, 1991.

7. *Steinberger J, Daniels SR.* Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). Circulation. 2003; 107 (10): 1448–1453.

8. *Автандилов А.Г., Александров А.А., Кисляк О.А. и др.* Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Методические рекомендации. Педиатрия, 2003; Приложение 1.

9. *Кубергер М.Б., Белоконь Н.А., Соболева Е.А. и др.* Кардиоинтервалография в оценке реактивности и тяжести состояния больных детей. Методические рекомендации. М.: Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Минздрава РСФСР, 1985.

10. *Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др.* Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). Вестн. аритмологии. 2001; 24: 65-87.

11. *Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З.* Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука, 1984.