

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЗНАКИ У ДЕТЕЙ С КОНСТИТУЦИОНАЛЬНО-ЭКЗОГЕННЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Безрукова Д.А.¹, Отто Н.Ю.¹, Джумагазиев А.А.¹, Филипчук А.В.¹, Безрукова Д.Д.¹

¹*Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, e-mail: dina-bezrukova@mail.ru*

Ожирение по праву считается пандемией XXI века в силу многократного увеличения распространенности как среди взрослого, так и среди детского населения планеты. Осложнения, возникающие при ожирении, не позволяют рассматривать его в качестве безобидного заболевания. Целью исследования явилось изучение содержания отдельных маркеров метаболического синдрома (мочевой кислоты в крови и моче, липопротеидов высокой и низкой плотности, бета-липопротеидов, триглицеридов в крови), а также микроальбуминурии у 186 детей (96 девочек и 90 мальчиков) с избыточной массой тела и конституционно-экзогенным ожирением I–IV степени. У 83,3% детей с избыточной массой тела и ожирением выявлено повышение уровня мочевой кислоты в крови, а у 73,3% обследуемых отмечено повышение уровня мочевой кислоты в моче, нарастающие по мере увеличения степени ожирения. Так, процент детей, имеющих повышенные показатели мочевой кислоты в крови, был сопоставим со степенью ожирения и регистрировался при избыточной массе тела только у 8,1% обследуемых, при ожирении I степени – у 17,6%, при ожирении II степени – у 20,4%, при ожирении III степени – у 25,8%, при ожирении IV степени – у 50,0% детей. Гиперурикемия занимала лидирующее положение по частоте регистрации среди лабораторных дисметаболических признаков, обнаруженных у детей с ожирением. Далее в порядке убывания следовали микроальбуминурия (53,3%), гипертриглицеридемия (28,1%), снижение липопротеидов высокой плотности (21,1%), повышение бета-липопротеидов (17,3%) и липопротеидов низкой плотности (16,2%). Лабораторные обменные нарушения у детей с ожирением могут быть ранними предвестниками метаболического синдрома, что позволяет в ближайшем будущем рассматривать эту группу пациентов как угрожаемых по гипертонической и мочекаменной болезням, сахарному диабету 2-го типа, а в отдаленной перспективе – по ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: дети, индекс массы тела, метаболический синдром, мочевая кислота, липопротеиды, триглицериды, микроальбуминурия.

METABOLIC SIGNS IN CHILDREN WITH CONSTITUTIONAL-EXOGENIC OBESITY

Bezrukova D.A.¹, Otto N.Y.¹, Dzhumagaziev A.A.¹, Filipchuk A.V.¹, Bezrukova D.D.¹

¹*Astrakhan State Medical University, Astrakhan, e-mail: dina-bezrukova@mail.ru*

Obesity is a pandemic of the 21st century due to the manifold increase in prevalence among both the adult and child population of the planet. The complications that arise from obesity do not allow us to consider it under the prism of a harmless disease. The purpose of the study was to study the content of individual markers of metabolic syndrome (uric acid in the blood and urine, high and low density lipoproteins, beta lipoproteins, triglycerides in the blood), as well as microalbuminuria in 186 children (96 girls and 90 boys), with excess body weight and constitutional exogenous obesity of I–IV degrees. In 83.3% of children with overweight and obesity, an increase in the level of uric acid in the blood was detected, and in 73.3% of the subjects there was an increase in the level of uric acid in the urine, increasing with increasing degree of obesity. Thus, the percentage of children with elevated levels of uric acid in the blood was comparable to the degree of obesity and was recorded with overweight in only 8.1% of the subjects, with class I obesity – in 17.6%, with class II obesity - in 20.4%, with grade III obesity – in 25.8%, with grade IV obesity – in 50.0% of children. Hyperuricemia occupied a leading position in frequency of registration among laboratory dysmetabolic signs found in obese children. Next in descending order were microalbuminuria (53.3%), hypertriglyceridemia (28.1%), decreased high-density lipoproteins (21.1%), increased beta-lipoproteins (17.3%) and low-density lipoproteins (16.2%). Laboratory metabolic disorders in obese children can be early precursors of metabolic syndrome, which allows us to consider this group of patients in the near future as at risk for hypertension and urolithiasis, type 2 diabetes, and in the long term for coronary heart disease.

Keywords: children, overweight, obesity, uric acid, lipoproteins, triglycerides, microalbuminuria.

В последние годы проблема ожирения приобрела глобальный масштаб и тревожит общественность больше, чем голод. В городе Астрахани сохраняется высокая

распространенность детей с избыточной массой тела и ожирением. Вызывает тревогу рост детей с ожирением III степени, при котором избыток массы тела превышает 50% от возрастной нормы [1]. Детское ожирение часто связано с вкусовыми пристрастиями в семье. У тучных детей имеется определенное пищевое поведение: тяга к фастфуду, ограничение в рационе растительных продуктов, многократные перекусы, изобилие высококалорийных блюд на основе крахмала, муки, масла, сахара, сладких напитков и подслащенного чая [2]. В качестве подсластителя часто используется фруктоза, поскольку в равных количествах она слаще глюкозы или сахарозы [3]. Учитывая это свойство фруктозы, ее стали широко использовать для подслащивания безалкогольных газированных напитков. Начиная с 1980-х годов в Северной Америке в пищевую промышленность внедрен кукурузный сироп, содержащий фруктозу. Вместе с ростом потребления сладких напитков отмечен рост ожирения. Как известно, фруктоза преимущественно входит в состав семечковых плодов, фруктов, ягод, меда, в меньшей степени она содержится в овощах. Соединение альфа-глюкозы и бета-фруктозы (сахароза) носит бытовое название «столовый сахар». Именно фруктозный компонент в сахарах влияет на уровень мочевой кислоты в крови. Фруктоза почти в полном объеме подвергается экстракции в печени, и только незначительная ее часть поступает в системный кровоток. Поступающая в избытке с пищей фруктоза, стимулирует избыточный синтез и накопление энергетических субстанций, приводя к чрезмерному образованию ацетил-коэнзима А, усилению образования жирных кислот и триглицеридов, а также к сокращению резервов аденозинтрифосфата (АТФ). Надо отметить, что этот процесс протекает независимо от избыточного потребления калорий, приводя к индукции окислительного стресса и дисфункции митохондрий. Следовательно, наряду с энергоемкостью пищи и напитков липогенезу могут способствовать промежуточные продукты их метаболизма. Образованная вследствие обменных процессов фруктозы в печени мочевая кислота становится самостоятельным катализатором липогенеза [4].

Эффекты, вызываемые мочевой кислотой, многочисленны и многогранны. Так, гиперурикемия усиливает адгезию и агрегацию тромбоцитов, вызывает эндотелиальную дисфункцию стенок сосудов, отрицательно воздействует на эндоплазматический ретикулум, реологические параметры крови [5]. Высокий уровень мочевой кислоты коррелирует с риском смерти, создает условия для формирования и прогрессирования заболеваний кровеносных сосудов и сердца, потенцируя воспалительный ответ, метаболический стресс, инсулинорезистентность. Гиперурикемия в данном исследовании занимала четвертое место среди метаболических проявлений, следуя за гипертонией, гипергликемией и гиперлипидемией, связанными с переизбытком и низкой двигательной активностью. Следует отметить, что единых диагностических критериев для определения метаболического синдрома

в детском и подростковом возрасте на сегодняшний день не существует. Принято считать, что основными признаками, определяющими МС, являются: нарушение метаболизма глюкозы, артериальная гипертензия, дислипидемия и абдоминальное ожирение.

В исследовании китайских ученых, изучавших показатели мочевой кислоты и креатинина в сыворотки крови у 4699 взрослых пациентов, проходивших диспансеризацию, было установлено, что уровни мочевой кислоты и креатинина были достоверно связаны ($p < 0,001$) с метаболическим синдромом и его компонентами у взрослых китайцев с избыточной массой тела и ожирением [6]. К похожим заключениям пришли и авторы долгосрочного (9-летнего) исследования, в ходе которого было обнаружено, что более высокий уровень мочевой кислоты связан с повышенным риском ожирения [7]. Появились данные, подтверждающие взаимосвязь чрезмерного употребления фруктозы и метаболических нарушений у детей. Установлено, что развитие неалкогольного стеатогепатита достоверно коррелирует с концентрацией мочевой кислоты и потреблением фруктозы [8]. В свою очередь, резкое похудение пациентов в результате проведения хирургических операций приводило к оптимизации показателей мочевой кислоты. Норвежские исследователи обнаружили, что мальчики чаще ведут нездоровый образ жизни, чем девочки, в том числе потребляют больше калорий и менее физически активны, что подвергает их более высокому риску ожирения [9]. В данном исследовании обращающиеся за лечением мальчики-подростки с ожирением имели значительно худший профиль кардиометаболического риска, чем девочки, включая неблагоприятные показатели окружности талии, артериального давления, триглицеридов и холестерина, липопротеидов высокой плотности. Кроме того, большая доля мальчиков придерживалась нездорового образа жизни (большее количество времени, проведенного перед экраном, более высокое потребление подслащенной газировки и меньшее потребление овощей), чем девочки. Однако распространенность метаболического синдрома существенно не различалась между полами, и более высокая доля девочек, чем мальчиков, регулярно пропускала завтрак. Наконец, большинство кардиометаболических факторов риска не были достоверно связаны с образом жизни.

Таким образом, изменение характера, состава и кратности питания наряду с гиподинамичным образом жизни и стрессовыми факторами явились одними из главных причин пандемии ожирения среди населения планеты в XXI веке. Гиперурикемия у больных с ожирением служит фактором риска ишемической и гипертонической болезни сердца, эндотелиальной дисфункции, стеатогепатита, сахарного диабета, резко увеличивая коморбидные состояния в популяции [10, 11, 12].

Цель исследования. Изучить содержание отдельных маркеров метаболического синдрома (мочевой кислоты в крови и моче, липопротеидов высокой и низкой плотности, бета-липопротеидов, триглицеридов в крови), а также микроальбуминурию у детей с избыточной массой тела и ожирением.

Материал и методы исследования. Проведен анализ биохимических результатов: мочевой кислоты (МК) в крови и моче, липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), бета-липопротеидов (β -ЛП), триглицеридов в крови (ТГ), а также микроальбуминурии у 186 пациентов (96 девочек и 90 мальчиков) с избыточной массой тела (ИзМТ) и конституционально-экзогенным ожирением (КЭО). Группа с ИзМТ составила 37 детей (медиана SDS ИМТ +1,5 [+1,1; +1,9]), с ожирением I степени – 57 человек (+2,3 [+2,0; +2,5] SDS), II степени – 49 детей (+2,75 [+2,6; +3,0] SDS), III степени – 31 ребенок (+3,4 [+3,1; +3,9] SDS), IV степени – 12 детей (+ 4,0 [+4,0; +4,5] SDS). Медиана возраста всех детей составила 13 лет [min 3,9; max 17]. Достоверность различий распределения сравниваемых показателей устанавливали с помощью общепринятых методов математической статистики (критерий Фишера, критерий хи-квадрат). Различия считались значимыми при вероятности принятия гипотезы $p < 0,01$.

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенное исследование обнаружило отклонения в ряде биохимических показателей у детей с ИзМТ и ожирением I–IV степени, что позволяет выделить пациентов с конституционально-экзогенным ожирением в группу риска по метаболическому синдрому (табл. 1).

Таблица 1

Биохимические показатели, ассоциируемые с метаболическим синдромом при избыточной массе тела и ожирении

Наименование лабораторного исследования	Обследуемые дети с избыточной массой тела и ожирением		Нормальные значения	Единица измерения
	Медиана (Me)	Среднее значение (Ср)		
Мочевая кислота, кровь	Все дети – 370,5 [123; 564]; Ж-339,0 [123; 540]; М-391,0 [287;564]	Все дети – 378,4±106,5 Ж-343,0±120,9 М-413,8±78,6	<14 лет 120–320; >14 лет 150–350 (ж); >14 лет 210–420 (м)	мкмоль/л
Мочевая кислота, суточная моча	5,99 [1,49; 12,28]	6,18±2,855	1,48–4,43	мкмоль/л
β -ЛП, кровь	3,46 [1,69; 7,99]	3,59±1,37	< 4,5	г/л
ТГ, кровь	1,02 [0,32; 2,35]	1,146±0,566	< 10 лет менее 1,3; > 10 лет менее 1,7	ммоль/л

ЛПВП, кровь	Все дети – 1,87 [0,6; 4,01]; Ж-1,915 [0,65; 4,01]; М-1,69 [0,6; 2,75]	Все дети – 1,855±0,73; Ж-1,88±0,823; М-1,69±0,665	>1,03 для девочек >0,9 для мальчиков	ммоль/л
ЛПНП, кровь	2,24 [1,0; 3,9]	2,344±0,675	<3,0	ммоль/л

Анализ биохимических параметров крови и мочи демонстрирует у 83,3% пациентов с ИзМТ и ожирением I–V степени гиперурикозурию и у 73,3% – гиперурикемию. Далее в порядке убывания следовали микроальбуминурия (53,3%), триглицеридемия (28,1%), снижение липидов высокой плотности (21,05%), повышение бета-липопротеидов (17,3%) и липидов низкой плотности (16,2%), (рис. 1).

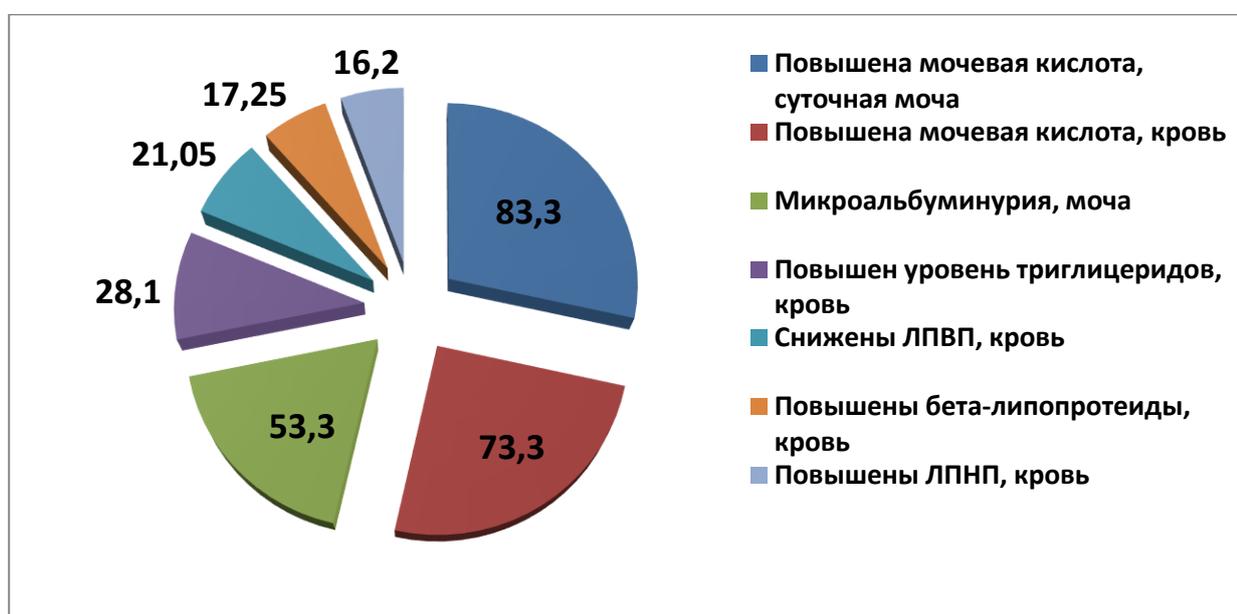


Рис. 1. Распределение отдельных патологически измененных лабораторных показателей у детей с избыточной массой тела и ожирением по частоте их регистрации (%)

Медиана мочевой кислоты в крови всех детей составляла 370,5 [min 123; max 564], а среднее значение соответствовало 378,4±106,5 мкмоль/л. Уровень МК в суточном объеме мочи составил 5,99 [min 1,49; max 12,28], Ср – 6,18±2,855. Эти показатели у детей с ИзМТ и ожирением I–IV степени выше верхней границы референсных значений для здоровых детей в возрасте младше 14 лет (320 мкмоль/л и 4,43 мкмоль/л соответственно) (рис. 2).

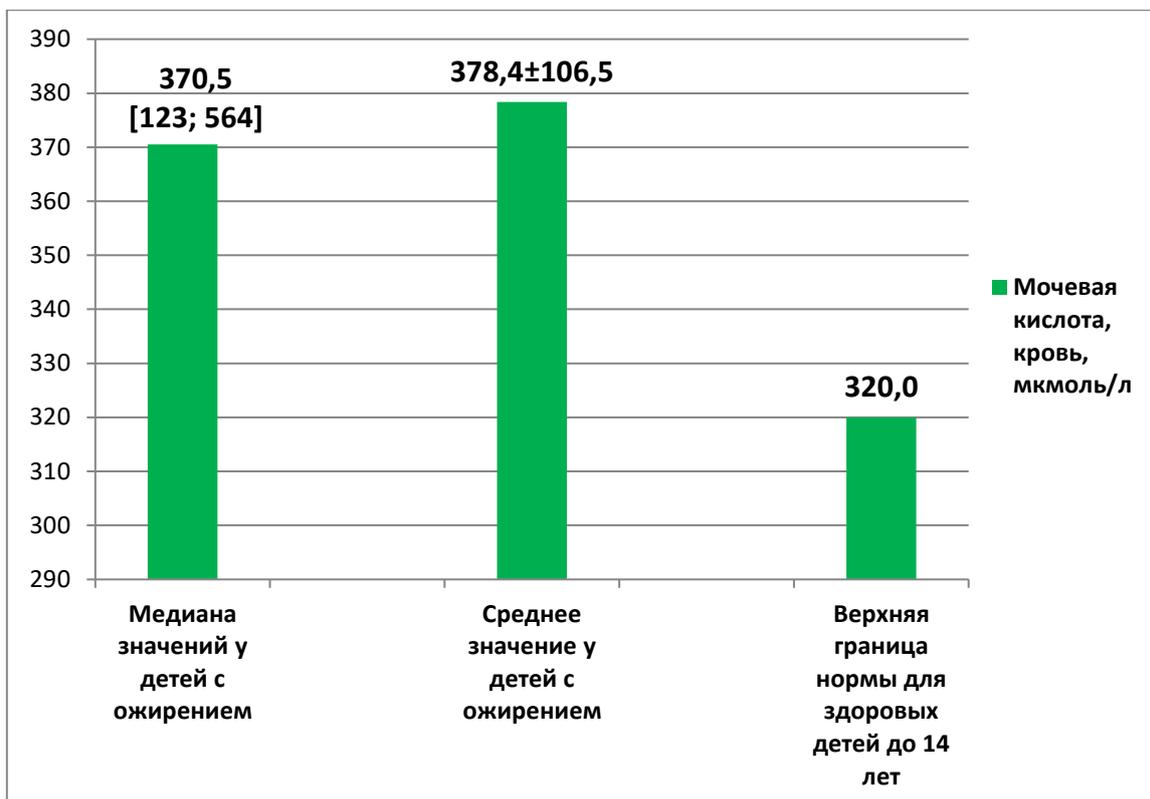


Рис. 2. Показатели мочевой кислоты в крови у детей с избыточной массой тела и ожирением в сравнении с верхней границей нормы

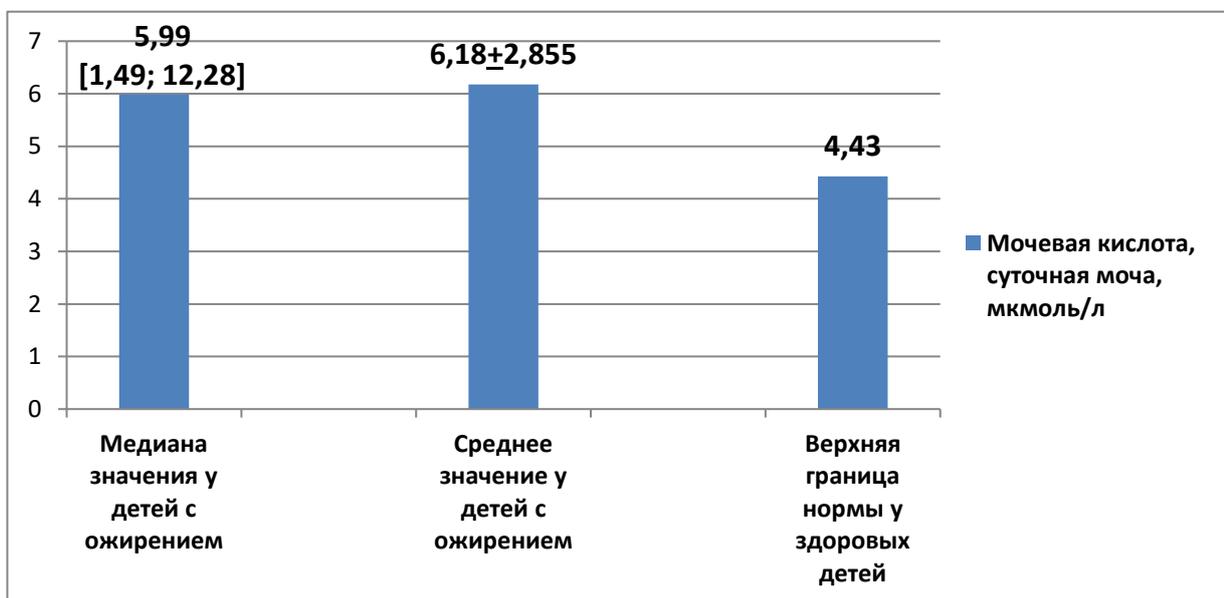


Рис. 3. Показатели мочевой кислоты в моче у детей с избыточной массой тела и ожирением в сравнении с верхней границей нормы

Выявлено, что удельный вес детей с гиперурикемией и гиперурикозурией увеличивался со степенью избытка массы тела: при избыточной массе тела только 8,1% пациентов имеют повышение уровня мочевой кислоты, при ожирении I степени – 17,6% обследуемых, при

ожирении II степени – 20,4% детей, при ожирении III степени – 25,8%, при ожирении IV степени – 50,0% пациентов (табл. 2).

Таблица 2

Гиперурикемия и гиперурикозурия у детей с избыточной массой тела и ожирением

Степень ожирения	Всего пациентов	Число пациентов с гиперурикемией и гиперурикозурией	%
Избыточная масса тела	37	3	8,1
Ожирение I степени	57	10	17,6
Ожирение II степени	49	10	20,4
Ожирение III степени	31	8	25,8
Ожирение IV степени	12	6	50,0

Число обследуемых из группы детей с ожирением IV степени, имевших биохимические дисметаболические «события», достоверно преобладало над ИзМТ ($F=0,004129$, $\chi^2=10,013$, $p=0,002$). Количество детей с ожирением IV степени, у которых обнаружено ≥ 3 измененных лабораторных метаболических показателя у одного пациента, статистически превалирует над группой ИзМТ ($F=0,001430$, $\chi^2=13,970$, $p=0,000186$). По результатам исследования крови и мочи только для группы детей с ожирением IV степени характерно наличие у одного ребенка ≥ 4 метаболических «знаков».

Проведено сравнение трех отдельно взятых групп детей с избыточной массой тела, ожирением I–III степени с самым тяжелым ожирением IV степени по частоте выявления повышенного уровня мочевой кислоты в биологических средах (моча, кровь). Между группами установлены статистические различия. Выявлено, что при ИзМТ и ожирении I степени повышенные показатели мочевой кислоты регистрируются достоверно реже по сравнению с ожирением IV степени ($F=0,0038$, $\chi^2=10,61$, $p=0,00113$; $F=0,025$, $\chi^2=5,86$, $p=0,0156$).

Таким образом, при морбидном ожирении (IV степени) достоверно чаще регистрируется 3 и более биохимических метаболических «знака» у одного пациента. Биохимические дисметаболические признаки статистически чаще выявляются при ожирении IV степени по сравнению с избыточной массой тела.

В группе детей с КЭО определялись также нарушение реполяризации миокарда желудочков на фоне артериальной гипертензии (38,5%), повышение триглицеридов (28,1%), артериальная гипертензия (23,6%), снижение ХС-ЛПВП (21,05%), повышение бета-липопротеидов (17,25%) и ХС-ЛПНП (16,2%) в сыворотке крови, «плоская» сахарная кривая

(14,0%), гипертоническая болезнь (7,7%), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) (7,0%), дисметаболическая нефропатия (3,3%), а также черный акантоз (2,15%).

Лабораторные сдвиги усиливались в возрасте 13 лет (табл. 3).

Таблица 3

Распределение детей с ожирением и лабораторными метаболическими знаками по возрасту

Возраст детей с ожирением и метаболическими знаками	%%
9 лет	22,30%
10 лет	26,10%
11 лет	–
12 лет	25,00%
13 лет	44,50%
14 лет	15,00%
15 лет	–
16 лет	26,70%
17 лет	23,10%

По всей видимости, это связано с тем, что к 14 годам заканчивается формирование всей хронической патологии и возраст детства в официальных документах медицинской статистики характеризуется 0–14 годами жизни. По этой же причине рутинные скрининговые обследования детям проводятся в возрасте 13–14 лет. При сравнении разных возрастных групп детей с метаболическими изменениями на фоне ожирения достоверных различий в присутствии метаболических «знаков» в зависимости от возраста не выявлено ($p > 0,05$) (рис. 4).

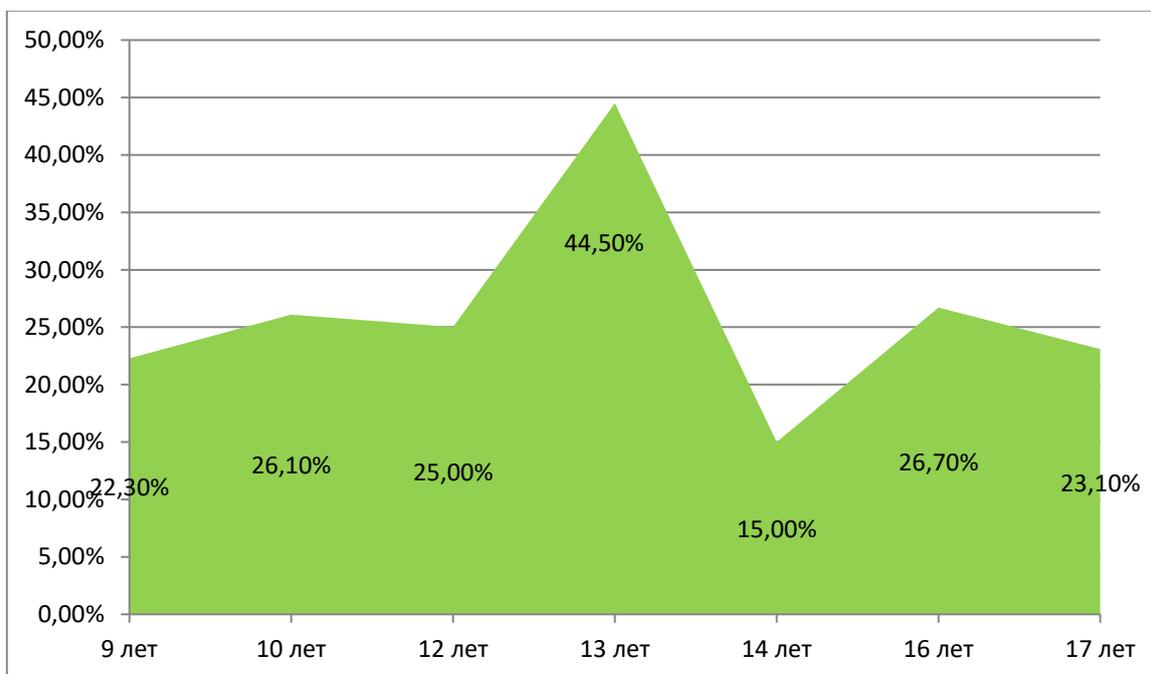


Рис.4. Распределение детей с метаболическими знаками на фоне ожирения по возрасту (%)

Проведенный в ходе исследования корреляционно-регрессионный анализ между возрастом и частотой регистрации метаболических «знаков» также не выявил достоверных различий ($r = -0,03143, p > 0,05$). Скорее всего, это связано с тем, что на частоту возникновения метаболического синдрома влияет не столько возраст, сколько степень ожирения и наследственные факторы.

Таким образом, профилактика ожирения и метаболического синдрома должна начинаться уже в детском возрасте. Проведенные исследования подтвердили, что патологический процесс метаболического синдрома начинается в детском и подростковом возрасте [13, 14]. Детское и подростковое ожирение, как правило, переходит во взрослое состояние. Следовательно, ранняя диагностика и профилактика метаболического синдрома в детском и подростковом возрасте имеют решающее значение для предотвращения метаболических сдвигов и связанных с ними хронических заболеваний во взрослом возрасте. Учитывая уникальные, специфичные для пола характеристики физического роста и изменений в развитии детей и подростков, очень важно учитывать гендерные и возрастные различия, чтобы понять влияние этих изменений на распространенность метаболических сдвигов при ожирении и обеспечить индивидуальное ведение детей и подростков.

Заключение. У детей с избыточной массой тела и ожирением наблюдаются существенные отклонения в лабораторных показателях, составляющих основу метаболического синдрома (повышение мочевой кислоты в крови и моче, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности), микроальбуминурия. Максимальные лабораторные сдвиги отмечаются в группе детей с морбидным ожирением. Наиболее часто у обследуемых регистрируется повышение мочевой кислоты в крови и моче, что позволяет отдельно выделить данный маркер в списке метаболических знаков у детей с конституционально-экзогенным ожирением. Раннее выявление и лечение конституционально-экзогенного ожирения у детей и подростков, основанное на наиболее значимых и предсказуемых сопутствующих факторах, может оказывать долгосрочное влияние на показатели здоровья во взрослом возрасте.

Список литературы

1. Джумагазиев А.А., Брысина Н.Р., Лихачева Н.С., Безрукова Д.А., Богданьянц М.В., Акмаева Л.М., Усаева О.В. Динамика распространенности избыточной массы тела и ожирения у детей города Астрахани // Актуальные вопросы современной медицины: Материалы Международной конференции Прикаспийских государств. Астрахань, 2016. С. 84-85.

2. Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А., Богданьянц М.В., Орлов Ф.В., Акмаева Л.М., Усаева О.В. Пищевые предпочтения у детей с избыточной массой тела и ожирением // Вопросы питания. 2016. Т. 85. № S2. С. 47-48.
3. Шептулина А.Ф., Голубева Ю.А., Драпкина О.М. Фруктоза и ее влияние на обмен веществ и риск развития неалкогольной жировой болезни печени // Доказательная гастроэнтерология 2023, Т. 12, № 1. С. 85-92. DOI: 10.17116/dokgastro20231201185.
4. Миронова О.Ю. Гиперурикемия и поражение почек у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Терапевтический архив. 2022. Т. 94, № 12. С. 1426-1430. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201999.
5. Yunyi Ding, Zhuohan Xu, Xue Zhou, Yichen Luo, Ruijie Xie, Yayu Li. Association between weight-adjusted-waist index and the risk of hyperuricemia in adults: a population-based investigation // Front Endocrinol. (Lausanne). 2023 Vol. 11. Is. 14. DOI: 10.3389/fendo.2023.1236401.
6. She D., Xu W., Liu J., Zhang Z., Fang P., Li R., Kong D., Xuan M., Liu Q., Pan M.Y., Wang Y., Xue Y., She D, et al. Serum uric acid to creatinine ratio and risk of metabolic syndrome in patients with overweight // Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy. 2023. Vol. 28. Is. 16. P. 3007-3017. DOI: 10.2147/DMSO.S427070.
7. Jie Zeng, Wayne R Lawrence, Jun Yang, Junzhang Tian, Cheng Li, Wanmin Lian, Jingjun He, Hongying Qu, Xiaojie Wang, Hongmei Liu, Guanming Li, Guowei Li. Association between serum uric acid and obesity in Chinese adults: a 9-year longitudinal data analysis // BMJ Open 2021. Is. 11. P. 1-9. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-041919.
8. Mosca A., Nobili V., De Vito R., Crudele A., Scorletti E., Villani A., Alisi A., Byrne C.D. Serum uric acid concentrations and fructose consumption are independently associated with NASH in children and adolescents // Journal of Hepatology. 2017. Vol. 66. Is. 5. P. 1031-1036. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.025.
9. Barstad L.H., Júlíusson P.B., Johnson L.K., Hertel J.K., Lekhal S., Hjelmæsæth J. Gender-related differences in cardiometabolic risk factors and lifestyle behaviors in treatment-seeking adolescents with severe obesity // BMC Pediatrics. 2018. Vol. 18 Is. 1. DOI: 10.1186/s12887-018-1057-3.
10. Maruhashia T., Hisatomeb I., Kiharaa Y., Yukihiro Higashic. Hyperuricemia and endothelial function: From molecular background to clinical perspectives // Atherosclerosis. 2018. Vol. 278, Is. 11. P. 226-231. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.007.
11. Молчанова О.В., Бритов А.Н., Платонова Е.В. Значение повышенного уровня мочевой кислоты в развитии и профилактике хронических неинфекционных заболеваний // Профилактическая медицина. 2020. Т. 23, № 2. С. 102-108. DOI: 10.17116/profmed202023021102.

12. Драпкина О.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И., Гайдукова И.З., Дупляков Д.В., Невзорова В.А., Остроумова О.Д., Чесникова А.И. "В фокусе гиперурикемия". Резолюция Совета экспертов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023. Т. 22. № 4. С. 77-84. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3564.
13. Agirbasli M., Tanrikulu A.M., Berenson G.S. Metabolic syndrome: Bridging the gap from childhood to adulthood // Cardiovascular Therapeutics. 2016. Vol. 34. Is. 1. P. 30–36. DOI: 10.1111/1755-5922.12165.
14. The GBD 2015 Obesity Collaborators Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years // New England Journal of Medicine. 2017. Vol. 377. Is. 1. P. 13–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1614362.