

**От редакции.** В последнее время в литературе все чаще приходится сталкиваться с таким понятием, как метаболический синдром (МС). Этот синдром включает абдоминальное ожирение, дислипидемию, нарушенную толерантность к глюкозе и артериальную гипертензию. Отсутствие единого представления о МС привело к возникновению большого количества классификационных критериев, что зачастую затрудняет интерпретацию клинической симптоматики и адекватный подбор терапии. Все это явилось основанием для проведения на страницах журнала «Педиатрия» дискуссии по проблеме МС, оценке значимости отдельных классификационных критериев, возможности выделения клинических форм, правильности трактовки биохимических нарушений, необходимости медикаментозной терапии. Итогом дискуссии, возможно, станет разработка российских рекомендаций по диагностике и лечению детей с МС.

© Коллектив авторов, 2008

Л.В. Козлова, В.В. Бекезин, С.Б. Козлов, И.С. Козлова,  
О.В. Пересецкая, О.М. Коваленко

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ: ДИАГНОСТИКА, КРИТЕРИИ РАБОЧЕЙ КЛАССИФИКАЦИИ, ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия», г. Смоленск, РФ

В статье представлен обзор литературных данных и результатов собственных исследований авторов, посвященных изучению метаболического синдрома (МС) в детском и подростковом возрасте. Описаны кардиоваскулярные и психологические аспекты МС, критерии рабочей классификации, а также особенности его лечения у детей и подростков.

**Ключевые слова:** дети, ожирение, метаболический синдром.

Article presents review of literature data and data of proper study, dedicated to study of metabolic syndrome (MS) in childhood and adolescence. Authors describe cardiovascular and psychological MS aspects, criteria of work classification and peculiarity of MS management in childhood and adolescence.

**Key words:** children, obesity, metabolic syndrome.

Метаболический синдром (МС) в настоящее время является одной из приоритетных и социально значимых проблем медицины, привлекающей внимание широкого круга специалистов всего мира – эндокринологов, кардиологов, терапевтов, педиатров, врачей общей практики и др. [1–11].

Распространенность МС в развитых странах, в том числе и в России, среди лиц старше 30 лет составляет от 10 до 35%, причем число людей из группы риска МС непрерывно растет и приобретает характер эпидемии [12]. Хотя большинство эпидемиологических исследований МС касаются взрослых [1, 10–13], установлено, что при наличии этого синдрома у родителей резко возрастает

его риск у потомства [11]. На сегодняшний день в России проведены лишь единичные исследования частоты встречаемости МС в детской и подростковой популяциях. Между тем, растущая распространенность ожирения у детей и подростков, а также высокая частота нарушений углеводного и жирового обмена на фоне ожирения обуславливают необходимость изучения МС именно в этой возрастной группе [6, 7, 9].

МС – это симптомокомплекс метаболических, гормональных и психосоматических нарушений, являющихся фактором риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит инсулинорезистентность (ИР) и компенса-

### Контактная информация:

Козлова Людмила Вячеславовна – д. м. н., проф., зав. каф. госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС СГМА

Адрес: 214019 г. Смоленск, ул. Крупской, 28

Тел.: (4812) 55-02-75, E-mail: bvvsmolensk@pochta.ru

Статья поступила 28.10.08, принята к печати 10.06.09

торная гиперинсулинемия. Сдвиги гормонально-метаболического статуса при МС обуславливают раннее развитие атеросклеротических изменений сосудов, что создает предпосылки для возникновения и быстрого прогрессирования ряда тяжелых заболеваний, приводящих к ранней инвалидизации и преждевременной смерти [2, 4, 5, 14–18]. В связи с этим особенно важны эпидемиологические, генетические и клинические исследования, направленные на выявление основных ФР возникновения и развития МС.

В ходе эпидемиологических исследований было показано, что именно абдоминальное ожирение (АО) сопровождается наиболее ярко выраженными метаболическими и клиническими нарушениями. Жировая ткань висцеральной области имеет наибольшую плотность  $\beta$ -адренорецепторов, рецепторов глюкокортикоидов и андрогенов, обильную иннервацию и кровоснабжение, что определяет ее высокую метаболическую активность. Вследствие особенностей липоцитов висцеральной жировой ткани при АО возникают и доминируют следующие характерные особенности углеводного и жирового обмена: усиление утилизации глюкозы, активизация липолиза и липогенеза (что приводит к нарастанию уровня свободных жирных кислот) и повышение ИР, компенсируемой гиперинсулинемией [2, 5, 9, 19–21].

К главным («большим») признакам МС относятся следующие (ВОЗ, 1999):

- инсулинорезистентность;
- сахарный диабет 2-го типа и другие нарушения обмена глюкозы (нарушенная гликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе – НТТГ).

Малыми признаками МС являются следующие:

- артериальная гипертензия (АГ) с уровнем АД выше 140/90 мм рт. ст.;
- дислипидемия с повышением уровней холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ) с одновременным снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП);
- АО и/или индекс массы тела (ИМТ)  $>30$  кг/м<sup>2</sup> при окружности талии (ОТ) у мужчин  $>94$  см и женщин  $>80$  см;
- гиперурикемия (ГУ) и микроальбуминурия (МАУ) (важные, но непостоянные признаки МС).

В 2005 г. Международной диабетологической Федерацией приняты новые критерии диагностики МС у взрослых – центральное ожирение (для европейцев рекомендовано считать  $ОТ >94$  см у мужчин и  $>80$  см у женщин), повышение ТГ до 1,7 ммоль/л, сниженный холестерин ЛПВП ( $<1,0$  ммоль/л у мужчин и  $<1,3$  ммоль/л у женщин), повышение АД до 130/85 мм рт. ст. и выше; тощаковая гипергликемия (более 5,6 ммоль/л) или нарушение НТТГ. У подростков 10–16 лет МС диагнос-

тируется при наличии АО ( $ОТ \geq 90$ -й перцентили, либо по взрослым критериям) и не менее двух из следующих признаков: уровни ТГ не ниже 1,7 ммоль/л, холестерина ЛПВП  $<1,03$  ммоль/л, АД – не ниже 130/85 мм рт. ст., глюкозы – не ниже 5,6 ммоль/л (также рекомендуется оральная тест-толерантности к глюкозе), либо при диагностированном сахарном диабете 2-го типа (Международная диабетологическая Федерация, 2007). У подростков старше 16 лет могут использоваться следующие критерии МС для взрослых.

Основным и обязательным патогенетическим звеном МС принято считать ИР – нарушение действия инсулина на ткани-мишени, приводящее к снижению инсулинозависимой утилизации глюкозы в первую очередь в мышцах и печени [19–21]. Наличие ИР, которую в повседневной клинической практике трудно измерить (выявить), не является, по мнению Международной диабетологической Федерации, необходимым требованием для диагностики МС. Однако результаты собственных исследований показали, что ИР может регистрироваться и при отсутствии АО у детей и подростков ( $ОТ < 90$ -й перцентили), так как данный показатель является непрямым критерием висцерального ожирения (прямой метод – определение площади висцерального жира методом компьютерной томографии или ЯМРТ).

О наличии ИР при проведении эпидемиологических исследований можно косвенно судить по соотношению уровней глюкозы и инсулина натощак. Это соотношение учитывается в модели гомеостаза глюкозы (Homeostatic Model Assessment) и выражается индексом ИР (НОМА-R), который рассчитывают по формуле:  $НОМА-R = G_o \cdot INS_o / 22,5$ , где  $G_o$  – концентрация глюкозы в плазме натощак (ммоль/л),  $INS_o$  – концентрация инсулина в сыворотке натощак (мкЕД/мл).

Существуют многочисленные исследования, посвященные изучению тонких механизмов влияния ИР и компенсаторной гиперинсулинемии на уровень АД и кардиоваскулярную систему в целом [9–11].

В норме инсулин обладает сосудистым протективным эффектом за счет активации фосфатидил-3-киназы в эндотелиальных клетках и микрососудах, что приводит к экспрессии гена эндотелиальной NO-синтазы, высвобождению NO эндотелиальными клетками и инсулин-обусловленной вазодилатации.

При хронической гиперинсулинемии установлены следующие механизмы воздействия на сосудистый тонус и уровень АД [14–17, 22–30]:

- стимуляция симпатoadренальной системы (САС);
- стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС);
- блокада трансмембранных ионообменных механизмов с повышением содержания внутри-

клеточного  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{++}$ , уменьшением  $\text{K}^+$  (увеличение чувствительности сосудистой стенки к пресорным воздействиям);

- повышение реабсорбции  $\text{Na}^+$  в дистальных канальцах нефрона (задержка жидкости с развитием гиперволеми);

- стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки (сужение артериол и увеличение сосудистого сопротивления).

Инсулин принимает участие в регуляции активности симпатической нервной системы. Предполагается, что инсулин, проходя через гематоэнцефалический барьер, стимулирует захват глюкозы в регуляторных клетках, связанных с вентромедиальными ядрами гипоталамуса. Это уменьшает их тормозящее воздействие на центры симпатической нервной системы ствола мозга, что повышает активность центральных структур симпатической нервной системы. В физиологических условиях этот механизм является регуляторным, а при гиперинсулинемии приводит к стойкой активации САС и стабилизации артериальной гипертензии (АГ) [17, 25].

Повышение активности центральных отделов САС приводит к периферической гиперсимпатикотонии. Гиперсимпатикотония в скелетных мышцах нарушает микроциркуляторное русло в виде разреженности микрососудов, а затем и морфологических изменений (снижение количества функционирующих капилляров). Уменьшение числа адекватно кровоснабжаемых миоцитов, которые являются главным потребителем глюкозы в организме, ведет к нарастанию ИР и гиперинсулинемии. Параллельно в почках активизируются  $\beta$ -рецепторы юкстагломерулярного аппарата, что сопровождается выработкой ренина, активацией ангиотензина II, усилением реабсорбции натрия и воды [14, 17, 31].

Инсулин через митоген-активированную протеинкиназу усиливает повреждающие сосудистые эффекты за счет стимуляции различных факторов роста (тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, трансформирующий фактор роста Р, фактор роста фибробластов и др.), что ведет к пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, пролиферации фибробластов сосудистой стенки, накоплению внеклеточного матрикса. Эти процессы вызывают ремоделирование сердечно-сосудистой системы, приводя к потере эластичности сосудистой стенки, нарушению микроциркуляции, прогрессированию атерогенеза и, в конечном счете, к росту сосудистого сопротивления и стабилизации АГ [32–35].

Некоторые авторы полагают, что нарушение функции эндотелия играет основную роль в патогенезе АГ [34–35], связанной с метаболическими нарушениями. У лиц с ИР и гиперинсулинемией наблюдаются снижение реакции на вазодилатационное и усиление на вазоконстрикторное воздействие, что ведет к кардиоваскулярным осложнениям.

С ростом степени ожирения у взрослых пациентов с клиническими проявлениями МС отмечается прогрессивное снижение суммарного абсолютного уровня волновой активности вегетативных регуляторных систем по данным временного анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР). При этом заслуживают внимания показатели ВСР, отображающие падение индексов активности парасимпатического звена вегетативной регуляции и снижение степени преобладания парасимпатического звена над симпатическим у больных с МС [36]. Подобная динамика показателей типична для развития диабетической вегетативной нейропатии [31], однако структура нарушений углеводного обмена в исследуемых Невзоровой В.А. и соавт. [26] группах пациентов с ожирением достоверно не различалась. Таким образом, выявленная вегетативная дисфункция в рассматриваемых группах пациентов зависела от роста степени ожирения [26]. Пациентам с клиническими проявлениями МС, по мнению многих авторов, показано проведение суточного мониторирования ЭКГ, в частности, исследование ВСР [26].

В другом исследовании [22] было также обнаружено, что все показатели ВСР существенно ниже у больных с МС, чем у здоровых лиц. Однако при включении в анализ среднесуточной частоты сердечных сокращений (ЧСС) и возраста, различия для изучаемых показателей ВСР приобретали пограничный уровень значимости. Д.А. Аничков и соавт. [22] делают вывод, что у больных с МС наблюдается дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС), заключающаяся в относительной гиперсимпатикотонии.

У детей с ожирением и выраженной ИР с помощью автоматизированного временного и спектрального анализа разночастотных волновых колебаний межсистолических интервалов при направленном тестировании была выявлена сегментарно-периферическая вегетативная дисрегуляция пейсмекерной активности синусового узла в виде снижения парасимпатического ингибирующего влияния и повышения на этом фоне симпатического воздействия на сердечный ритм, а также умеренное снижение способности ритма реагировать на физические стимулы [37].

С учетом сказанного, констатируем, что имеются достаточно убедительные и обоснованные факты связи между нарушением ВРС и формированием сердечно-сосудистых заболеваний [37–41]; влияния гиперинсулинемии при ожирении и МС на состояние кардиоваскулярной системы, в целом, и САС, в частности [14, 17, 24, 42, 43].

Так, у детей и подростков с ожирением и другими клиническими проявлениями МС регистрируются различные варианты диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), а также структурно-функциональные изменения миокарда, свидетельствующие о начальных процессах его ре-

моделирования [28, 32, 33, 42]. При этом эти изменения ведут у 14,3–37% детей к ремоделированию ЛЖ, что достоверно чаще, чем у подростков с нормальной массой тела [25, 27, 29].

Другой мало изученной в детском и подростковом возрасте остается проблема структурно-функционального состояния сосудов при ожирении и МС.

В последние годы многие работы [34, 35, 44, 45] посвящены исследованию эндотелиальной дисфункции и сосудистого ремоделирования на основе анализа скорости распространения пульсовой волны (СРПВ). В литературе имеются данные, что повышение СРПВ сопровождается увеличением числа сердечно-сосудистых катастроф и общей смертности при АГ, ишемической болезни сердца, атеросклерозе, сахарном диабете, хронической почечной недостаточности у взрослых [30, 34, 46]. Выявленную взаимосвязь жесткости артерий и ИР у больных с поликистозом яичников С. Kelly и соавт. (2002) также объяснили развитием эндотелиальной дисфункции. Прогностическое значение СРПВ артерий наиболее важно при начальной стадии АГ. Р. Lantelme и соавт. [41] исследовали жесткость артерий у пациентов «с гипертонией белого халата». В результате выяснилось, что повышение АД у таких пациентов коррелирует с нарушением растяжимости артерий. Было доказано, что у подростков нарушение эндотелийзависимой вазодилатации свидетельствует в пользу истинной АГ, а определение данной функции эндотелия может быть использовано для дифференциальной диагностики АГ и вегетативной дисфункции в этом возрастном периоде [47].

Нельзя не учитывать также и стимулирующее влияние ангиотензина II на развитие коллагеновых волокон. Данным фактом, очевидно, и объясняется положительное влияние терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) на свойства сосудистой стенки, которое не только связано с их гипотензивным эффектом [48]. С помощью измерения скорости пульсовой волны появляется возможность оценить эффект антигипертензивной терапии на механические свойства сосудов – одного из важных прогностических критериев.

На сегодняшний день наличие эндотелиальной дисфункции и ее негативный вклад в развитие сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ожирением и МС является бесспорным. Учитывая при этом разрозненность и недостаточность научных данных о структурно-функциональном состоянии сердца и сосудов у детей и подростков с ожирением и МС, актуальным является изучение данной проблемы в рамках планирования и проведения лечебно-профилактических мероприятий сердечно-сосудистой патологии в детском и подростковом возрасте. Поэтому, наряду с известными ФР сердечно-сосудистых заболеваний (повышение АД, диастолическая дисфункция ЛЖ, гипертрофия ЛЖ, дислипидемия

и др.), у больных с МС приобретает важное значение оценка механических свойств сосудов: жесткость, растяжимость их стенки [49–51].

Проведенные нами исследования [23, 52–55, 56–60] позволили включить в кардиоваскулярный синдром у детей с ожирением и МС наряду с АГ вегетативную дисфункцию, проявляющуюся, в том числе нарушением ВРС; эндотелиальную дисфункцию; а также систолодиастолическую дисфункцию миокарда ЛЖ. При этом степень выраженности этих нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы у детей и подростков с ожирением варьирует индивидуально и зависит от степени ИР. Полученные нами результаты наряду с известными литературными данными позволяют расширить представление о патогенезе кардиоваскулярного МС у детей и подростков, мотивируя необходимость разработки дифференцированных лечебных мероприятий при МС.

Отметим, что изучение ФР МС, ассоциированных с образом жизни, в большинстве случаев происходит при явном или скрытом игнорировании психосоматической составляющей [21, 61, 62], что резко снижает эффективность превентивных мероприятий. На современном этапе признается наличие биологического субстрата, общего для депрессии и МС. Дисфункция моноаминергической (серотонин, норадреналин, дофамин) синаптической передачи в ЦНС, лежащая в основе депрессивных и тревожных психопатологических расстройств (ПР), играет важную роль и в патогенезе ожирения. Серотонин ускоряет чувство насыщения, влияет на аппетит и выбор макронутриентов, подавляя желание потреблять углеводы и жиры и, возможно, опосредуя некоторые из эффектов лептина на снижение массы тела. Дефицит серотонина при депрессии повышает влечение к углеводам, избыточный прием которых уменьшает вегетативные симптомы депрессии, но при этом увеличивает массу тела. Норадреналин модулирует прием пищи, влияя на нейропептид Y и лептин. Стимуляция дофаминовых рецепторов сопровождается не только снижением объема и количества приемов пищи, но и прямым влиянием на расход энергии. Действие дофамина в nucleus accumbens усиливает приятные ощущения от потребления пищи.

Как известно, при депрессии обнаруживаются признаки гиперреактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с усилением выработки кортизола, увеличением гипофиза и надпочечников, а также активных нейронов, секретирующих кортикотропин-релизинг-фактор. Концентрация кортизола в плазме таких больных прямо коррелирует с тяжестью депрессии. Хроническая гиперкортизолемиа приводит к формированию ИР и следующих за этим АГ, гиперпродукции стероидов, гипергликемии и гиперхолестеринемии, повышающих риск сердечно-сосудистых осложнений [63–66]. Показатели распространенности депрессий

при МС варьируют в широких пределах – от 14,4 до 41,3%, причем тяжесть депрессивных проявлений коррелирует со многими симптомами МС [65–69].

В настоящее время рассматривается несколько возможных патофизиологических механизмов влияния депрессии на состояние сердечно-сосудистой системы. Один из основных – это дисбаланс ВНС с активацией симпатического отдела. Повышенное выделение катехоламинов приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде, метаболитах вследствие возрастания частоты и силы сердечных сокращений, а также сопровождается значимым снижением ВСР [65, 69]. Еще один механизм обусловлен нарушениями в свертывающей системе крови [63], а также нарушением эндотелиальной функции [71].

Анамнестический анализ пищевого поведения позволил исследователям выявить разнообразные психологические факторы, провоцирующие гиперфагические реакции у больных ожирением и МС: 84% из них реагировали перекармливанием на психоэмоциональное напряжение, обусловленное конфликтами в семье и на работе, бытовой неудовлетворенностью; 72% отмечали усиление аппетита при виде еды; у 20% аппетит повышался после тяжелой физической и умственной деятельности. Профили личности обследованных женщин с ожирением, полученные методикой ММРІ, характеризуются наличием «невротической триады» с повышением на 6-й, 7-й и 8-й шкалах, что в совокупности с увеличением профиля по 1-й и 2-й шкале характеризует их как более невротизированных, нерешительных, эмоционально незрелых и неудовлетворенных межличностными контактами. В анамнезе у таких больных отмечается формирование гиперфагического способа реагирования на стрессовую ситуацию начиная с детского возраста, и дальнейшее закрепление этого дезадаптивного и в то же время социально приемлемого защитного механизма, что особенно ярко проявляется во время психологических «кризисных периодов» (начало семейной жизни, рождение ребенка). Кроме того, у больных ожирением установлены выраженное эмоциональное напряжение, высокий уровень тревожности и стресса, ауто- и гетероагрессия, замкнутость, недоверчивость, сдержанность, склонность к легкому возникновению фрустраций, преобладанию отрицательных эмоций над положительными в сочетании с выраженной установкой на достижение высоких целей. Это позволяет говорить о психологических проблемах личности, в качестве компенсаторного и социально приемлемого источника положительных эмоций использующей гипералиментацию и гиподинамию, приводящую к ожирению [62].

Симптомы тревоги и депрессии у тучных лиц нарастают параллельно увеличению балла психосоциальных проблем. Психопатологический дистресс выявляется у 26% лиц с ожирением и ухудшает качество жизни достоверно больше, чем сопу-

ствующие ожирению соматические заболевания. Психотравмирующие события в детстве в 4,6 раза повышают риск ожирения во взрослом возрасте. У детей, перенесших психологическое и физическое насилие или его угрозу, риск ожирения возрастает в 1,46 раза, морбидного ожирения – в 2,5 раза. В литературе описаны эпидемиологические и клинические ассоциации между депрессивными и тревожными расстройствами, с одной стороны, и ожирением, МС и ассоциированными с ними соматическими заболеваниями, с другой [72, 73].

Проведенная нами комплексная оценка психологического статуса у детей и подростков с ожирением выявила различия его состояния в зависимости от уровня ИР. У детей с ожирением и подтвержденной ИР регистрировались более высокие уровни тревоги и депрессии; нарушения в эмоционально-волевой сфере и коммуникативно-межличностных взаимодействиях; ориентация личности на внутренний субъективный мир (интраверсия), акцентуация отдельных черт характера (дистимный, неуравновешенный, тревожный и возбудимый типы) [74–76].

С учетом сказанного можно сделать вывод, что ожирение – это психосоматическое заболевание [77–79], в патогенезе и клинической картине которого взаимодействуют биологические, психологические и социальные факторы.

Несмотря на то, что в МКБ X не предусмотрен диагноз МС в виде самостоятельной нозологической единицы (отдельные маркеры МС шифруются в разных рубриках – АГ, сахарный диабет и др.), разработка рабочей классификации МС (особенно у детей и подростков) является необходимой и направленной на оптимизацию профилактики, диагностики и лечения этой патологии.

На основе собственных результатов, полученных в ходе обследования и лечения более 300 пациентов с МС, а также данных литературы, нами была разработана рабочая классификация МС у детей и подростков.

#### **Рабочая классификация кардиоваскулярного метаболического синдрома**

(Козлова Л.В., Бекезин В.В., Козлов С.Б., 2007 г.)

##### **Форма:**

- полная (4 и более маркеров МС);
- неполная (субклиническая, неосложненная);

##### **Степень выраженности ИР:**

- умеренная ( $4 < \text{НОМА-R} < 8$ );
- высокая ( $\text{НОМА-R} > 8$ ).

##### **Клинико-метаболический вариант:**

- преимущественно с АО;
- преимущественно с кардиоваскулярными нарушениями;
- преимущественно с метаболическими нарушениями;
- преимущественно с психопатологическими нарушениями;
- смешанный вариант.

**Течение:**

- прогрессирующее;
- стабильное;
- регрессирующее;
- рецидивирующее.

**Фаза:**

- компенсации;
- декомпенсации.

При этом о неполных (субклинических) формах МС можно говорить при наличии центрального ожирения, ИР и гиперинсулинемии, а также при регистрации не более одного дополнительного метаболического маркера (дислипидемия, ГУ, МАУ и др.). Диагностика 4 и более маркеров, включая 2 обязательных (центральное (висцерально-абдоминальное) ожирение и ИР), свидетельствует о полной форме МС.

Выделение в классификации различных форм МС у детей и подростков целесообразно в связи с тем, что в этом возрасте регистрируются в 75% случаев неполные формы и, соответственно, в 25% случаев – полные формы [8, 9, 11]. Как показывает практика, часто субклиническое течение неполных форм МС сопровождается отсутствием или недостаточной коррекцией уже имеющихся метаболических нарушений у детей и подростков. С нашей точки зрения, эта форма МС требует проведения постоянного клинического и лабораторного мониторинга с целью своевременного выявления и коррекции гормонально-метаболических нарушений.

У детей и подростков с МС важно учитывать и степень выраженности ИР, так как ее уровень, с одной стороны, свидетельствует о риске развития прежде всего сердечно-сосудистых нарушений, а с другой – о необходимости проведения медикаментозной коррекции и о ее особенностях. Таким образом, предлагаемая классификация позволяет акцентировать внимание клиницистов на начальные, обратимые формы МС, а также избежать нерационального назначения препаратов.

В настоящее время целесообразность применения медикаментозной терапии в лечении ожирения у взрослых пациентов не вызывает сомнения. Целью назначения различных лекарственных препаратов является повышение эффективности комплексной терапии и предотвращение рецидивов ожирения. В то же время лекарственная терапия для детей и подростков с ожирением окончательно не разработана, и в настоящее время в этой области имеется больше вопросов, чем ответов. Детским врачам-эндокринологам известно, что бороться с повышенным аппетитом ребенка очень сложно, тем более что аноректики в педиатрической практике не применяются из-за серьезных побочных эффектов.

Нельзя забывать, что возрастными критериями ограничено также применение популярных сегодня современных препаратов центрального действия (сIBUTРАМИН) и лекарств, фармакологическое действие которых направлено на снижение

всасывания жиров в кишечнике (орлистат). Такое положение обуславливает актуальность клинических исследований по оценке эффективности и безопасности применения различных лекарственных средств у детей и подростков, страдающих осложненными формами ожирения. В настоящее время в клинических испытаниях, включающих детей, проводятся изучение орлистата [80], сIBUTРАМИНА [81] и метформина [82].

Одним из перспективных направлений в этой области является исследование эффективности препаратов из ряда бигуанидов – метформина [9, 82–84]. Положительные влияния метформина на сердечно-сосудистую систему можно подразделить на прямые (улучшение фибринолиза, гемореологических показателей, увеличение «питательного» кровотока, снижение скорости развития атеросклероза, неоваскуляризации и тромбообразования, гликирования белков и окислительного стресса) и непрямые (снижение гликемии, инсулинемии и ИР) [9, 82]. При этом необходимо также отметить, что метформин с 2004 г. получил одобрение всех стран Европейского союза для применения у детей старше 10 лет [11].

Другой препарат – сIBUTРАМИН относится к селективным ингибиторам обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и изначально разрабатывался как антидепрессант. Он проявил антидепрессивный эффект у пациентов с ожирением, однако его основное действие – увеличение чувства насыщения и снижение потребности в приеме пищи, ведущее к уменьшению массы тела, которое сохраняется при длительном приеме препарата. По этой причине сIBUTРАМИН является единственным СИОЗСН, зарегистрированным для лечения ожирения. Необходимость целостного психосоматического подхода к ведению пациентов с ожирением и МС, сочетающего в себе традиционные медицинские программы коррекции массы тела с психотерапией, направленной на устранение психологических проблем, послуживших причиной развития ожирения или возникших на его фоне, повышает роль сIBUTРАМИНА как препарата центрального действия для лечения ожирения, который через серотониновые и норадреналиновые системы одновременно влияет как на потребление пищи, так и на психоэмоциональное состояние пациентов с ожирением [81, 85].

Клинико-метаболические особенности течения МС у детей и подростков позволили выделить в классификации несколько его вариантов: преимущественно с АО; преимущественно с сердечно-сосудистыми нарушениями; преимущественно с метаболическими нарушениями; преимущественно с психопатологическими нарушениями; смешанный вариант. Следует еще раз подчеркнуть, что изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (синдром вегетативной дисфункции, АГ, миокардиодистрофия, систолодиастолическая дисфунк-

ция миокарда, увеличение жесткости сосудистой стенки и нарушение функции эндотелия) с клинической точки зрения целесообразно оценивать в виде единого кардиоваскулярного синдрома.

В связи с этим у больных с МС (преимущественно с кардиоваскулярными нарушениями) препаратами выбора должны являться ИАПФ [24, 25, 48]. Это связано, во-первых, с патогенетической обоснованностью их применения (наблюдающаяся активация РААС при ИР) и, во-вторых – с рядом преимуществ препаратов этого класса: снижение ИР и улучшение гликемического контроля; отсутствие отрицательного влияния на липидный и пуриновый обмены (данные исследований FASET (1998), ABCD (1998), CAPPP (1994), HOPE (2000)); вазопротективное и антиатеросклеротическое действие (SECURE-HOPE-substudy (1999–2000)); нефропротекторное действие при диабетической и недиабетической нефропатии (FASET (1998), REIN (1999), EUCLID (1998), AIPRI (1999)); коррекция эндотелиальной дисфункции, благоприятное воздействие на тромбоцитарный гемостаз и фибринолиз (TREND (1996)).

Выявление у ряда детей и подростков с МС выраженной психологической дизадаптации [74, 75, 86, 87] позволило выделить дополнительно в классификации еще один вариант течения МС – преимущественно с психопатологическими нарушениями. Диагностика данного варианта позволяет рекомендовать детям с МС в комплексной терапии психологические методы коррекции (аутогенные тренировки, психотерапия, занятия в школе ожирения и МС и др.).

Особенно при таком варианте успеху лечения способствует осознание пациентом связи между особенностями его личности и избыточным весом, что сказывается прежде всего на эффективности коррекции массы тела и на отдаленных результатах терапии. Система задач психокоррекционной работы при ожирении зависит от возрастных, личностных, социально-психологических и мотивационных факторов и должна базироваться на выявлении и коррекции тех личностных характеристик, которые способствуют становлению гипералиментации и гиподинамии, как формы патологического реагирования на психотравму. Психокоррекция должна быть ориентирована на выяснение роли психосоциальных факторов в становлении ожирения, формирование адекватных ме-

ханизмов психической адаптации. В ней должна преобладать ориентация на мотивационную сферу личности, при которой пациент воспринимает нормокалорийную диету не как ограничение, а как единственно возможный, естественный рацион питания [3, 62, 88].

При этом необходимы новые подходы к изменению качества жизни не только ребенка с ожирением и МС, но и всей семьи и разработка для каждого ребенка индивидуальной терапевтической тактики. Использование в комплексной терапии различных научно-обоснованных методик психокоррекции избыточного веса и ожирения позволяет ускорить основной обмен, уменьшить аппетит, выработать стойкую доминанту на похудение, осознать психологическую причину избыточного веса и выработать индивидуальную стратегию похудения. Другими словами – на уровне психофизиологических механизмов у подростка на фоне психокоррекции формируется новое, устойчивое отношение к своему телу и к своему здоровью, вырабатывается доминанта на похудение и дальнейшее поддержание оптимальной массы тела [62]. При этом следует подчеркнуть важную роль в проведении психокорректирующих мероприятий проблемно-целевого образования в виде школ для детей и подростков, а также их родителей. Обучение в таких школах способствует снижению степени выраженности психопатологических нарушений у пациентов с МС, повышению их качества жизни и социальной адаптации [74].

Выделение в рабочей классификации различных стадий течения МС оправдано и с точки зрения выбора терапевтической тактики. При прогрессирующем течении МС целесообразно рекомендовать медикаментозную терапию, а при регрессирующем течении можно ограничиться только немедикаментозной. Подход к лечению должен быть комплексным и сопровождаться рациональным и длительным назначением медикаментозных препаратов с целью коррекции выявленных нарушений.

Таким образом, разработанный и предложенный нами вариант рабочей классификации МС у детей и подростков позволяет, с одной стороны, учитывать всевозможные клинико-метаболические варианты и особенности течения данной патологии, а, с другой – выбирать оптимальные схемы и алгоритмы ведения таких пациентов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алмазов В.А., Благодосклонная Я.Б., Шляхто Е.В., Крайильникова Е.М. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб.: Издательство СПбГМУ, 1999.
2. Балаболкин М.И. Инсулинорезистентность и ее значение в патогенезе нарушений углеводного обмена и сахарного диабета типа 2. Сахарный диабет. 2002; 1 (14): 10–14.
3. Бутрова С.А. Ожирение. Современная тактика ведения больных. Леч. врач. 2000; 5–6: 30–33.
4. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. М.:Медпрактика, 2002.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Патогенетические аспекты ожирения. Ожирение и метаболизм. 2004; 1: 3–9.
6. Клиорин А.И. Атеросклероз в детском возрасте. Л.: Медицина, 1981.
7. Клиорин А.И. Ожирение в детском возрасте. Л.: Медицина, 1989.
8. Козлова Л.В., Бекезин В.В., Козлов С.Б. Метаболический синдром у детей и подростков: клиника, диагностика, лечение и диспансеризация. Медицинские вести регионов. 2006; 2: 21–43.

9. *Одуд Е.А., Бородина О.В., Тимофеев А.В.* Метаболический синдром у детей и подростков с ожирением: возможности диагностики, профилактики и лечения. Фарматека. 2003; 8 (71): 54–59.
10. Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа. Под ред. И.И. Дедова. М.: ЭНЦ РАМН, 2000.
11. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2006.
12. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of WHO Consultation. Geneva, WHO, 2000.
13. *Адашева Т.В., Демичева О.Ю.* Метаболический синдром – основы патогенетической терапии. Леч. врач. 2003; 10: 5–7.
14. *Juhan-Vague I, Alessi MC.* PAI-1, Obesity, Insulin Resistance and risk of Cardiovascular Events. Trombosis and Haemostasis. 1997; 5 (1): 656–660.
15. *Matsuda M, DeFronzo RA.* Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerans testing. Diabetes Care. 1999; 22: 1462–1471.
16. *Rosmond R.* Relationships between personality disorders and anthropometry, hormones and metabolism in women. J. Endocrinol. Invest. 2001; 24 (3): 159–165.
17. *Sowers JR, Standley PR, Ram JL et al.* Hyperinsulinemia, insulin resistance and hyperglycemia: contributing factors in pathogenesis of hypertension and atherosclerosis. Am. J. Hypertens. 1993; 6: 260–270.
18. *Stumvoll M, Mitracou et al.* Use the Oral Glucose Tolerance Test to Assess Insulin Release and Insulin Sensitivity. Diabetes Care. 2000; 23: 295–301.
19. *Elahi D.* In praise of the hyperglycemic clamp. A method for assessment of beta-cell sensitivity and insulin resistance. Diabetes Care. 1996; 19: 278–286.
20. *Manuel J. Castilio.* Simple assessment of insulin sensitivity and secretion. Department of Medical Physiology, School of Medicine, University of Granada, Spain 2003.
21. *McElroy SL et al.* Are mood disorders and obesity related? J. Clin. Psychiatry. 2004; 65 (5): 634–651.
22. *Аничков Д.А., Шостак Н.А., Котлярова Л.А., Иванов Д.С.* Дисфункция вегетативной нервной системы у больных с метаболическим синдромом: исследование variability сердечного ритма. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005; 4: 54–62.
23. *Бекезин В.В., Козлова Л.В.* Артериальная гипертензия у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом по данным суточного мониторирования артериального давления. Вестн. Волгоградского гос. мед. университета. 2006; 1: 45–49.
24. *Кодолова Ю.В., Антюфьев В.Ф.* Особенности суточного холтеровского мониторирования ЭКГ и АД у лиц с ожирением. Функциональная диагностика. 2007; 1: 27.
25. *Мелитицкая А.В.* Взаимосвязи повышенной массы тела, метаболических нарушений и артериального давления у детей подросткового возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2006.
26. *Невзорова В. А., Абрамов Е. А., Власенко А. Н.* Особенности липидного спектра, variability АД и сердечного ритма у больных с клиническими проявлениями метаболического синдрома. Вестн. аритмологии. 2004; 36: 27–30.
27. *Погосова Г.В.* Депрессия – новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти. Кардиология. 2002; 4: 86–89.
28. *Саргсян В.Д.* Функциональное состояние левых отделов сердца у подростков с ожирением и артериальной гипертензией и ее медикаментозная коррекция: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004.
29. *Ушакова С.А., Кузьмина Е.Н., Петрушина А.Д. и др.* Использование расчетного метода оценки гипертрофии миокарда ЛЖ у подростков с АГ и ожирением в педиатрической практике. Материалы V конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2006: 91–92.
30. *Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al.* Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. Hypertension. 2001; 37: 1021–1029.
31. *Михайлов В.М.* Variability ритма сердца. Опыт практического применения. Иваново: ИВГМА, 2000.
32. *Емельянчик Е.Ю.* Состояние систолидиастолической функции сердца у подростков с артериальной гипертензией. Рос. пед. журнал. 2004; 1: 14–18.
33. *Емельянчик Е.Ю.* Структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы у подростков с артериальной гипертензией. Сибирское мед. обозрение. 2002; 2: 10–14.
34. *Кочкина М.С., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А.* Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение (обзор). Кардиология. 2005; 1: 63–71.
35. *Милягина И.В., Милягин В.А., Грекова М.В., Коптева В.В.* Роль раннего ремоделирования сосудов в генезе артериальной гипертензии молодых. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006; 4: 14–21.
36. *Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др.* Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. Методические рекомендации. Вест. аритмологии. 2001; 24: 65–86.
37. *Иванов С.Н.* Вегетативная регуляция и периферическое кровообращение у подростков с нейроциркуляторной дистонией кардиального типа. Вестн. аритмологии. 2003; 32:70–73.
38. *Иванов Д.А., Гнусаев С.Ф., Попов И.И.* Роль холтеровского мониторирования ЭКГ в выявлении нарушений вегетативного гомеостаза у подростков с артериальной гипертензией: Тезисы Всероссийского конгресса «Детская кардиология 2004». М., 2004: 318–319.
39. *Кулешова Э.В.* Частота сердечных сокращений как фактор риска у больных ишемической болезнью сердца. Вестн. аритмологии. 1999; 13: 75–83.
40. *Яковлев Б.Н.* Сравнительная характеристика функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей с сахарным диабетом и ожирением: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тверь, 2006.
41. *Lantelme P, Milon H, Charib C et al.* Cardiovascular and autonomic nervous system responses. Hypertension. 1998; 31: 1021–1029.
42. *Корнеева О.Н., Корнеев Н.В.* Возможности и клиническое значение метода бифункционального суточного мониторирования АД и ЭКГ у пациентов с МС. Функциональная диагностика. 2007; 1: 28.
43. *Felitti VJ et al.* Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. Am. J. Prev. Med. 1998; 14: 245–258.
44. *Милягин В.А., Милягина И.В., Грекова М.В. и др.* Новый автоматизированный метод определения распространения скорости пульсовой волны. Функциональная диагностика. 2004; 1: 33–39.
45. *Милягина И.В., Грекова М.В.* Показатели жесткости артериальной стенки у здоровых людей по данным лодыжечно-плечевого метода определения скорости распространения пульсовой волны. Вестн. Смоленской мед. академии. 2004; 1: 38–40.
46. *Недогода С.В., Илюхин О.В., Иваненко В.В. и др.* Динамика показателей упругости сосудистой стенки у больных сердечной недостаточностью, перенесших острый инфаркт миокарда. Сердечная недостаточность. 2003; 4 (2): 95–97.
47. *Бугун А.В., Долгих В.В., Гольденберг А.Е.* Дополнительные критерии в диагностике стабильной АГ в подростковом возрасте. Материалы V конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2006: 76–77.
48. *Асмар Р.* Обратимость структурных изменений на фоне приема ингибиторов АПФ – исследование COMPLIOR. Клиническое исследование лекарственных средств в России. 2002; 1: 5–12.
49. *Илюхин О.В., Илюхина М.В., Колганова Е.Л. и др.* Скорость распространения пульсовой волны в оценке эндотелиальной дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Сердечная недостаточность. 2005; 6 (1): 16–18.



50. Илюхин О.В., Лопатин Ю.М. Скорость распространения пульсовой волны и эластические свойства магистральных артерий: факторы, влияющие на их механические свойства, возможности диагностической оценки. Вестн. ВолГМУ. 2006; 1: 3–8.
51. Kelly CJ, Speirs A, Gould GW et al. Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome. Clin. Endocrinol. Metabol. 2002; 87 (2): 742–746.
52. Бекезин В.В., Козлова Л.В. Нарушения сердечного ритма у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом. Функциональная диагностика. 2007; 1 (спец. выпуск): 71.
53. Бекезин В.В., Козлова Л.В. Сравнительная эффективность гипотензивной терапии у детей и подростков с метаболическим синдромом. Вестн. Волгоградского гос. мед. университета. 2006; 3: 23–27.
54. Бекезин В.В., Козлова Л.В., Милягин В.А. Особенности скорости распространения пульсовой волны у детей и подростков с ожирением в зависимости от уровня инсулинорезистентности. Материалы V Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2006: 119–120.
55. Бекезин В.В., Козлова Л.В., Милягин В.А., Козлова И.С. Особенности сосудодвигательной функции эндотелия у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом. Рос. кардиологический журнал. 2007; 3: 46–50.
56. Козлова Л.В., Бекезин В.В. Особенности динамики вариабельности ритма сердца у детей с ожирением и артериальной гипертензией на фоне физической нагрузки. Вестн. аритмологии, 2006 (спец. выпуск). Приложение А:136.
57. Козлова Л.В., Бекезин В.В. Особенности состояния вариабельности ритма сердца у детей и подростков с ожирением в зависимости от уровня инсулинорезистентности. Функциональная диагностика. 2007; 1 (спец. выпуск): 76–77.
58. Козлова Л.В., Бекезин В.В. Особенности структурно-функционального состояния сердца у детей и подростков с ожирением в зависимости от уровня инсулинорезистентности. Материалы V Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2006: 119.
59. Козлова Л.В., Бекезин В.В. Состояние систолической функции сердца у детей и подростков с метаболическим синдромом в зависимости от уровня артериального давления. Вестн. аритмологии. 2005; 39 (Приложение А): 14–15.
60. Козлова Л.В., Бекезин В.В., Цурицелина Е.А., Плещакеева Т.А. Вариационная пульсометрия и спектральный анализ в оценке вариабельности ритма сердца у детей с ожирением и метаболическим синдромом. Вестн. Смоленской мед. академии. 2006; 2: 143.
61. Рожков С.А., Сериков А.Л., Ротов А.В. Психодинамические и клинические аспекты избыточного веса. Психотерапия. 2003; 9: 40–41.
62. Ротов А.В., Балановский Д.А., Ротов В.А. Социальные и психологические детерминанты избыточного веса (психотерапевтический подход). Психотерапия. 2003; 10: 36–41.
63. Оздоева Л.Д. Взаимосвязь факторов риска атеросклероза и тревожно-депрессивных состояний у мужчин из неорганизованной популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003; 2 (1): 59–64.
64. Bjorntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obes. Reviews*. 2001; 2: 73–86.
65. Carney RM, Freedland KE, Rich MW, Jaffe AS. Depression as a risk factor for cardiac events in established coronary heart disease: a review of possible mechanisms. *Ann. Behav. Med.* 1995; 17: 142–149.
66. Peters A et al. The selfish brain: competition for energy resources. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2004; 28 (2): 143–180.
67. Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. Body Mass Index reference curves for the UK. *Arch. Dis. Child.* 1995; 73: 25–29.
68. Coodnick PJ, Henry JH, Buki VM. Treatment of depression in patient with diabetes mellitus. *J. Clin. Psychiatry.* 1995; 56 (4): 128–136.
69. Coodnick PJ, Kumar A, Henry JH et al. Sertraline in coexisting major depression and diabetes mellitus. *Psychopharmacol. Bull.* 1997; 17: 142–149.
70. Apollinario JC, Bueno JR, Coutinho W. Psychotropic drugs in the treatment of obesity. What promise? *CNS Drugs.* 2004; 18 (10): 629–651.
71. Омеляненко М.Г. Роль эндотелиальной дисфункции и метаболического синдрома в патогенезе ранней ишемической болезни сердца у женщин. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002; 1: 47–52.
72. Старостина Е.Г. Особенности диагностики и лечения психосоматических расстройств в работе врача общей практики. В сб.: Альманах клинической медицины, т. VII. Под ред. В.И. Шумского. М.: МОНКИ, 2004: 239–249.
73. Старостина Е.Г. Расстройства приема пищи: клинико-эпидемиологические аспекты и связь с ожирением. *Врач.* 2005; 2: 28–31.
74. Бекезин В.В., Козлова Л.В. Роль проблемно-целевого обучения в психологической адаптации детей и подростков с метаболическим синдромом. Вестн. Санкт-Петербургской гос. мед. академии им. И.И. Мечникова. 2004; 4 (5): 56–59.
75. Бекезин В.В., Козлова Л.В. Состояние тревоги и депрессии у детей и подростков с ожирением в зависимости от уровня инсулинорезистентности. Материалы 1-го международного научного конгресса «Психосоматическая медицина-2006». СПб., 2006: 30–31.
76. Козлова Л.В., Бекезин В.В. Взаимосвязь некоторых показателей психологического и вегетативного статусов у детей с ожирением и метаболическим синдромом. Материалы 1-го международного научного конгресса «Психосоматическая медицина-2006». СПб., 2006: 29–30.
77. Александр Ф. Психосоматическая медицина. М.: Геррус., 2000.
78. Задюченко В.С. Психологические особенности и качество жизни больных артериальной гипертензией с метаболическими факторами риска. *Кардиология.* 2002; 9: 15–19.
79. Любан-Плоцца Б., Пельдингер В., Крегер Ф. Психосоматические расстройства в общей медицинской практике. СПб., 2000.
80. Hill JO, Hauptman J, Anderson JW et al. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-y study. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 69: 1108–1116.
81. Wirth A, Krause J. Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001; 286: 1331–1339.
82. DeFronzo RA, Goodman AM, Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 541–549.
83. Козлова Л.В., Бекезин В.В. Алгоритм дифференцированного назначения медикаментозной терапии ожирения у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом. Сборник материалов XI конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». М., 2007: 68.
84. Козлова Л.В., Бекезин В.В., Алимова И.Л. Влияние метформина на состояние сердечно-сосудистой системы у детей и подростков с метаболическим синдромом. Вестн. пед. фармакологии и нутрициологии. 2005; 4: 20–23.
85. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes. Res.* 1999; 7: 189–198.
86. Morosin A, Riva G. Alexithymia in a clinical sample of obese women. *Psychol. Rep.* 1997; 80 (2): 387–394.
87. Stunkard AJ, Faith MS, Allison KC. Depression and obesity. *Biol. Psychiatry.* 2003; 54: 330–337.
88. Бутрова С.А. Терапия ожирения. Ожирение. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Медицинское информационное агентство, 2004: 378–406.