

М.Ю. Щербакова¹, Г.И. Порядина²

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

¹ФГБУ «НИИ питания» РАМН, ²ДГП № 23 УЗ ЮАО, Москва

В последние десятилетия отмечается заметное оживление интереса врачей различных специальностей к проблеме ожирения. Это связано, в первую очередь, с увеличением частоты ожирения, как среди мужчин и женщин, так детей и подростков. Кроме того, его осложнения характеризуются изменениями практически всех органов и систем человека, ухудшая качество жизни и уменьшая продолжительность жизни. Согласно современному определению, ожирение – это хроническое, многофакторное заболевание, проявляющееся избыточным развитием жировой ткани, которое при прогрессирующем течении осложняется нарушением различных органов и систем [1].

Ожирение у детей и подростков является одной из актуальных проблем современного здравоохранения. Практически во всех регионах мира количество больных детей неуклонно растет и удваивается каждые три десятилетия. В США в 1976–1980 гг. в возрасте от 6 до 11 лет ожирением страдали 7%, от 12 до 19 лет – 5% детей. А к концу тысячелетия в обеих возрастных группах распространенность ожирения уже превышала 15%. Даже в Японии, где еще сравнительно недавно полные люди встречались относительно редко, частота ожирения среди школьников 6–14 лет в 1993 г. составляла 10%. В настоящее время в развитых странах мира до 25% подростков имеют избыточную массу тела (МТ), а 15% – страдают ожирением. В Российской Федерации ожирение имеют до 5,5% детей, проживающих в сельской местности, и 8,5% детей – в городской [2]. Наиболее неблагоприятная ситуация выявлена среди подростков Москвы, Новосибирска и Красноярска [3]. Тем не менее, несмотря на то, что активно распро-

страняться ожирение стало в последние десятилетия, нельзя сказать, что проблемой ожирения стали заниматься только в современном мире. На самом деле история изучения этого вопроса уходит глубоко в древность. Отрицательное влияние избыточного веса на здоровье человека известно со времен Гиппократов, которому принадлежит афоризм: «Внезапная смерть более характерна для тучных, чем для худых». Но современные представления о нормальной МТ начали формироваться только с 30-х годов XX века после первых успехов борьбы с инфекционными заболеваниями, так как до этого периода при средней продолжительности жизни менее 40 лет так называемые болезни цивилизации не являлись существенной проблемой для медицины, с трудом занимавшейся борьбой с инфекционными заболеваниями [1]. В 1948 г. известный клиницист Е.М. Тареев писал: «представление о гипертонике наиболее часто ассоциируется с ожирелым гиперстеником, с возможным нарушением белкового обмена, с засорением крови продуктами неполного метаморфоза холестерина, мочевой кислоты...».

И несмотря на то, что на сочетание повышенной МТ и внезапной смерти было обращено внимание еще с самых древних времен, вопрос об объединении ожирения и ряда других симптомов в единый синдром серьезно встал только в XX веке. В 30-х годах XX века М.П. Кончаловский объединил избыточную МТ, подагру, склонность к заболеваниям сердечно-сосудистой системы (ССС) и бронхиальной астме термином артритическая конституция (диатез); в 60-х годах Е. Самус выделил метаболический трисиндром (сахарный диабет – СД, гипертриглицеридемия, подагра);



Контактная информация:

Щербакова Марина Юрьевна – д.м.н., проф. ФГБУ «НИИ питания» РАМН

Адрес: 115446 г. Москва, Каширское шоссе, 21

Тел.: (499) 613-10-58, E-mail: scherbakova732@gmail.com

Статья поступила 14.02.12, принята к печати 20.02.12.

далее в 1988 г. G.M. Reaven предложил термин метаболический синдром X (МС), которым обозначил сочетание инсулинорезистентности (ИР), гипер-инсулинемии, нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), дислиппротеинемии, гипертриглицеридемии и артериальной гипертензии (АГ) и это описание, наверное, можно считать самым близким к современным представлениям о МС. В 1989 г. N.M. Kaplan охарактеризовал сочетание абдоминального ожирения, НТГ, АГ и гипертриглицеридемии как смертельный квартет, а в 1998 г. был описан синдром Z – смертельный квартет плюс синдром апноэ во сне.

С пониманием того, что ожирение сопровождается значимым количеством разнообразных осложнений, возрастает интерес и к причинам ожирения. В связи с этим ведется активный поиск биологически активных веществ (чаще всего – гормонов) и генов, кодирующих их синтез на разных этапах. Однако найти какое-либо одно вещество или один ген, которые бы определяли развитие ожирения, до настоящего времени не представляется возможным. Поэтому на сегодняшний день среди основных причин ожирения рассматривают как внутренние факторы (генетические, гормональные), так и средовые (внешние) – изменение образа жизни, неправильное питание и гиподинамия.

Изучение генеалогии лиц, страдающих ожирением, часто выявляло наличие ожирения также и у других членов семьи. Это заставило все подробнее изучать генетические аспекты при ожирении. С точки зрения генетики, ожирение бывает моногенным и полигенным. Среди моногенных форм ожирения наиболее изучены мутации генов лептина (LEP, 7q31.3), рецептора лептина (LEPR, 1p31–p32), проопиомеланокортина (POMC, 2p23.3), рецепторов меланокортинов 3-го и 4-го (MC3R и MC4R, 18q22). Ожирение при этих вариантах болезни морбидное и проявляется с первых лет жизни [4]. Кроме этого, выделяют синдромы, ассоциированные с ожирением: синдром Прадера–Вилли, синдром Барде–Бидля, синдром Бэквита–Видемана, синдром Альстрема и др. Моногенное ожирение встречается крайне редко – до 3–5%.

С полигенным ожирением сталкиваются чаще врачи общей практики (терапевты, педиатры), а также узкие специалисты (эндокринологи, кардиологи). В развитии таких форм ожирения имеют значение как генетические факторы, вклад которых составляет 40–75%, так и внешнесредовые, т.е. образ жизни и характер питания [1]. M. Wendorf и I.D. Golfine в 1991 г. сформулировали теорию «генов экономии», в основе которой лежит ИР мышечной ткани, сопровождающаяся уменьшением поглощения глюкозы и играющая ключевую роль в манифестации ожирения [5]. Авторы предположили, что именно ИР мышц является ограничителем утилизации глюкозы

мышцами, предупреждая развитие гипогликемии в период голодания, а в период изобилия пищи – способствует развитию гипергликемии и сохранению энергии в жировой ткани. Т.е., если рассматривать этот механизм в эволюционном аспекте, получается, что для выживания наших предков, которые имели нерегулярные приемы пищи и большие перерывы между ними, необходимым был механизм, который бы сохранял энергию в виде жировых депо и тем самым обеспечивал бы выживание человека в период голодания. Но в период изобилия пищи такой фенотип способствует избыточному отложению жира, развитию гипергликемии и СД 2-го типа (СД2). Существует множество генов-кандидатов в гены ожирения. К наиболее изученным относят гены разобщающего белка, гены транспортера глюкозы, гены меланокортина и его рецептора, гены фактора некроза опухолей α (ФНО α) и ангиотензинпревращающего фермента и др. Таким образом, работы в области генетики ожирения оставляют за собой много вопросов, но в то же время и надежд на решение этой проблемы.

К гормональным факторам развития ожирения относят избыток кортикостероидов, который может быть ятрогенным или связанным с гиперсекрецией кортикостероидов. Эта гиперсекреция может быть обусловлена избыточной секрецией адренкортикотропного гормона, патологией надпочечников. Клиническая картина и гормонально-метаболические сдвиги зависят от того, какие именно гормоны секретируются в избытке. Наиболее известный – это синдром Иценко–Кушинга. Под этим названием объединяют болезни, обусловленные избытком глюкокортикоидов в крови. Клинические проявления у детей включают в себя ожирение туловища, отложение жира над ключицами, на шее и затылке, лунообразное лицо, стрии на животе, груди и внутренней поверхности бедер, петехии, кровоподтеки, АГ, НТГ, задержка роста.

При снижении функции щитовидной железы (гипотиреозе) также отмечается избыточный вес или ожирение, несмотря на сниженный аппетит. К развитию патологии приводят либо сниженная продукция тиреоидных гормонов, либо снижение их биологического эффекта на тканевом уровне [6]. Помимо ожирения, на фоне гипотиреоза (из-за снижения активности липопротеидлипазы) отмечается гиперлипидемия с повышением уровня холестерина и триглицеридов, что создает предпосылки к развитию и прогрессированию атеросклероза. Ожирение может быть также клиническим симптомом таких тяжелых заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы, как краниофарингиома, аденома гипофиза, гиперпролактинемия, недостаточность соматотропного гормона.

В детском возрасте описывают гипоталамический синдром пубертатного периода (можно встре-

тить и другие его названия – пубертатно-юношеский диспитуитаризм, пубертатно-юношеский базофилизм и др.), причины развития которого до настоящего времени остаются не ясными. Одним из ранних симптомов является прибавка в весе в подростковом возрасте (12–16 лет). Одновременно повышаются скачок роста с формированием высокорослости, головные боли, стрии на коже. Внешний вид таких больных довольно характерен: лицо округлое, румяное, распределение подкожно-жировой клетчатки, как правило, равномерное, но иногда бывают тенденции к кушингоидному перераспределению, появляются множественные стрии. Различные психоневрологические проявления обусловлены гипоталамическими нарушениями, проявлениями внутричерепной гипертензии. На электроэнцефалограмме появляются данные о функциональных нарушениях диэнцефальных структур мозга. Однако в последние годы многие авторы не выделяют данный синдром отдельно от алиментарного ожирения.

Тем не менее, несмотря на существующие морфологические причины ожирения, решающими факторами в реализации гормональных и/или генетических особенностей организма при развитии ожирения являются неправильное питание и образ жизни.

В настоящее время абсолютно доказана роль избыточного потребления жиров в развитии ожирения [7]. В некоторых исследованиях даже обнаружена достоверная корреляция между количеством потребляемых жиров и чувствительностью к инсулину, не зависящая от индекса МТ (ИМТ). D.J. Macon и соавт. [8] при исследовании 215 мужчин без СД2, но с установленной ишемической болезнью сердца (ИБС) выявили прямую корреляцию между повышенным потреблением насыщенных жирных кислот и уровнем инсулина натощак, не зависящую от МТ. Очевидно, что у подавляющего большинства людей причины избыточной МТ лежат в особенностях стиля жизни и пищевого поведения (в основном в избыточной калорийности пищи с преобладанием в диете жиров при извращенном суточном ритме приема пищи), а также в недостаточной, по отношению к потребляемой пище, физической активности. У части лиц, страдающих ожирением, имеются психологические проблемы, связанные с приемами пищи и приводящие к перееданию. Часто пациенты, страдающие ожирением, и родители маленьких пациентов не оценивают реальное количество потребленных калорий, жира и углеводов. Их общение с врачом носит элемент конфликта, так как больные искренне убеждены, что едят мало, подчеркивают, что утром они вообще не едят (чай или кофе с сахаром), а также многочисленные дневные перекусы (сдоба, печенье, бутерброды) не рассматриваются ими как еда. При этом до 50–70% калорий приходится на вечернее время. Питание очень одно-

образное, и систематическая коррекция пищевого поведения в данном случае дает неплохие результаты. Больные ожирением, недооценивая калорийность съеденной пищи, значительно переоценивают свою физическую активность. Также и родители переоценивают физическую активность своих детей. Типичны рассказы родителей: «он у меня такой активный, на месте совсем не сидит». При этом родители не могут учитывать необходимость регулярных и дозированных физических нагрузок, которыми не являются обыкновенные домашние игры и сезонные виды спорта. Степень энергозатрат, например, в игровых видах спорта, во многом зависит от активности участника, и тучные дети, даже принимая участие в игре, остаются сравнительно малоподвижными. К тому же имеются данные, что у лиц с ИР и их ближайших родственников снижена толерантность к физическим нагрузкам, что в дальнейшем усугубляет развитие ожирения. Помимо этого, современные дети имеют интенсивную умственную нагрузку, при этом до 5–6 ч в сутки проводят перед компьютером или телевизором, что не только усугубляет гиподинамию, но является стрессовым фактором для организма ребенка.

Итак, проблема избыточного веса и ожирения активно изучается как на молекулярно-генетическом, так и на социально-психологическом уровне. И, тем не менее, единой патогенетической классификации ожирения не разработано. В отечественной практике широко использовалась классификация М.Н. Егорова и Л.М. Левитского (1964), основанная на оценке степени превышения в процентах фактической МТ над нормативной, которая определялась с помощью таблиц, учитывающих пол, возраст и энергозатраты. Выделяли следующие степени алиментарного ожирения: I степень (легкой) – МТ превышает идеальную для данного человека на 10–29%; II степень (средняя) – на 30–49%; III степень (тяжелая) – на 50–99%; IV степень – на 100% и более [9]. Однако в последние годы эта классификация утрачивает свою значимость, особенно в педиатрии, в виду того, что у детей с ожирением фактический рост опережает должноствующий, что в свою очередь завышает должноствующую МТ.

Принципиальное значение имеет не только факт наличия ожирения, но и характер распределения жира. В связи с этим выделяют так называемое гиноидное и андроидное ожирение. Для гиноидного ожирения, типичного для женщин, характерно отложение жира преимущественно подкожно, в области бедер и ягодиц. Для андроидного типа ожирения, развивающегося чаще у мужчин, характерна локализация жира в области живота. Именно андроидный тип ожирения чаще сопровождается сердечно-сосудистыми заболеваниями и СД2. Для оценки типа отложения жира используется определение окружности талии (ОТ) и соотношение ОТ и

окружности бедер (ОБ). Измерение ОТ и ОБ у детей используется только для косвенной оценки внутри-абдоминальной жировой ткани. В настоящее время существуют референтные значения для оценки ОТ у детей и подростков 12–20 лет. По характеру течения ожирение может быть стабильным, прогрессирующим и резидуальным (остаточные явления после стойкого снижения веса). Различают общее и местное (локальные липогипертрофии) ожирение. В 2003 г. для детей была предложена достаточно простая классификация нозологических форм ожирения [10]:

1) метаболический синдром у детей и подростков;

2) гипоталамический синдром – ведущим критерием является осложненное течение анте- и интранатального периода с формированием гипоксически-ишемического поражения ЦНС;

3) конституционально-экзогенное ожирение у детей характеризуется отягощенной наследственностью изолированно по ожирению.

В эндокринологии используется этиопатогенетическая классификация ожирения [2]:

1. Экзогенно-конституциональное ожирение (первичное, алиментарно-конституциональное):

- гиноидное (ягодично-бедренное, нижний тип);

- андронидное (абдоминальное, висцеральное, верхний тип);

2. Симптоматическое (вторичное) ожирение (в т.ч. с установленным генетическим дефектом):

2.2. Церебральное (адипозогенитальная дистрофия, синдром Бабинского–Пехкранц–Фрелиха):

2.2.1. опухоли головного мозга;

2.2.2. диссеминация системных поражений, инфекционные заболевания;

2.2.3. на фоне психических заболеваний;

2.3. Эндокринное:

2.3.1. гипотиреоидное;

2.3.2. гипоовариальное;

2.3.3. заболевания гипоталамо-гипофизарной системы;

2.3.4. заболевания надпочечников;

2.4. Ятрогенное.

Вопрос диагностики ожирения также неоднозначен, хотя, на первый взгляд, визуальный осмотр и общая МТ дают достаточное представление о степени ожирения. Основная трудность заключается в количественной оценке жировой ткани. В настоящее время существует ряд методик, оценивающих жировую ткань. Один из простых и доступных методов – это калиперометрия, по толщине кожной складки. Существенным недостатком этого метода является то, что он не учитывает рост обследуемого. В 2001 г. на основании измерения толщины кожной складки юношам калипером (по методике И.В. Аулика) было показано, что уровень артериального давления (АД) тесно связан с величиной относительной жировой

МТ, толщиной кожно-жировых складок на туловище и тыле кисти, тканевой чувствительностью к инсулину, основными показателями липидного обмена и важнейшими факторами риска заболеваний ССС [11]. Тем не менее, этот метод в широкой практике не применяется. Наиболее информативным показателем для диагностики ожирения является ИМТ, который рассчитывается делением показателя МТ в килограммах на показатель роста человека, выраженный в метрах и возведенный в квадрат ($\text{кг}/\text{м}^2$). Это простой и дешевый способ определения жировой массы. ИМТ коррелирует в равной степени с жировой массой у детей и взрослых [12] и на данный момент ВОЗ использует ИМТ в качестве основного критерия ожирения:

ИМТ 25–30 $\text{кг}/\text{м}^2$ определяется как избыточная МТ с риском для здоровья, ИМТ 30 $\text{кг}/\text{м}^2$ и выше – как ожирение.

В США разработаны пол-специфичные центильные значения ИМТ для лиц от 2 до 19 лет. Ожирение было определено как 95-й перцентиль и выше, ИМТ между 85-м и 95-м перцентилем – как группа риска по развитию избыточного веса. Неудобство данных карт в том, что они основывались на производных статистических оценках, а не на биологических данных связи с риском дальнейшей смертности. Более того, значения основывались на американских данных и могут не подходить для применения к другим национальностям [13]. Также оценка ожирения с использованием ИМТ может быть ошибочной у атлетически сложенных подростков [1]. В 2000 г. Т. Cole и соавт. [13] предложили международные стандарты ИМТ, которые объединяют популяционные исследования нескольких стран и могут быть использованы и в практической оценке ожирения российских детей [14].

В последние годы для оценки жировой массы используются биоэлектрический импеданс-анализ и биоэлектрическая импеданс-спектрометрия. В целом оба метода по точности сопоставимы между собой, но первый, по сравнению со вторым, несколько в большей степени переоценивает жировую массу у детей без ожирения и недооценивает ее у детей с избыточной МТ [1], так как эти показатели зависят от приема пищи, физической активности и других состояний, изменяющих внутреннюю среду организма. Наиболее точными методами для оценки висцерального жира являются компьютерная томография (КТ) и магнитно-ядерная резонансная томография. Однако их широкое применение ограничено высокой стоимостью и риском облучения, связанного с КТ [15].

Таким образом, нерешенные вопросы определения избыточного веса у детей связаны как с отсутствием простого, дешевого и полноценного метода оценки жировой массы у младенцев, детей и подростков, так и с отсутствием доказательной корреляционной связи избытка МТ у детей со средним

или высоким кардиоваскулярным и метаболическим риском во взрослом возрасте [8]. А именно эти осложнения ожирения и приводят к значительной инвалидизации взрослого населения.

Ранее полагалось, что в жировой ткани не существует какой-либо специфической метаболической активности, и лишь сравнительно недавно было показано, что адипоциты вырабатывают большое количество биологически активных веществ, которые влияют на метаболический профиль. Адипоциты функционируют как эндокринные секреторные клетки – в жировой ткани вырабатываются различные гормоны (лептин, резистин), ФНО α , ИЛ6 и соответствующие им растворимые рецепторы. Кроме этого, в жировой ткани вырабатываются липопротеинлипаза, аполипопротеин Е, ангиотензиноген, ингибитор активатора плазминогена 1, тканевой фактор, трансформирующий фактор роста β и индуцируемая синтаза оксида азота iNOS. Таким образом, жировая ткань находится в центре сигнальных путей, при нарушении функционирования которых возникают различные неблагоприятные последствия для организма в целом [16]. Одним из наиболее обсуждаемых таких последствий является ИР. Резистин, вырабатываемый адипоцитами, обладает эффектом снижения чувствительности тканей к инсулину, что приводит к снижению толерантности к глюкозе и СД2. Важное значение в ИР придается также ФНО α и лептину. Экспрессия этих белков повышена у лиц с ожирением [17]. Адипоциты секретируют свободные жирные кислоты (СЖК), продукты неокисленного метаболизма которых в скелетных мышцах приводят к нарушению инсулинозависимой утилизации глюкозы в этих тканях. Показано также, что СЖК оказывают прямое токсическое воздействие на β -клетки поджелудочной железы. ИР на практике оценивается по индексу НОМА r .

НОМА r = инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл) \cdot глюкоза плазмы натощак (ммоль/л) / 22,5.

Чем выше индекс НОМА r , тем ниже чувствительность к инсулину. По данным О.В. Бородиной [18], ИР развивается при НОМА $r > 3,3$. О.В. Васюкова [16] отмечает, что наибольшей диагностической значимостью в оценке ИР у детей обладает индекс Matsuda и максимальный уровень инсулина, определяемый по данным стандартного орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ). Но в широкой практике использовать индекс Matsuda крайне сложно.

Генез развития АГ у больных ожирением также не ограничивается одной причиной. В норме инсулин вызывает вазодилатацию, которая у здоровых лиц не сопровождается изменением АД. У больных с ИР вазодилатирующий эффект инсулина блокируется. Активация нейрогуморальных систем в условиях гиперинсулинемии приводит к повышению сократимости кардиомиоцитов и

гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к увеличению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Кроме того, накопление массы жировой ткани сопровождается усилением ее васкуляризации и увеличением ОПСС, приводя к постепенному нарастанию объема циркулирующей крови и сердечного выброса. При сохранении прежней частоты сердечных сокращений (ЧСС) повышение сердечного выброса происходит за счет увеличения ударного объема, что приводит к гипертрофии миокарда. Помимо этого, адипоциты секретируют СЖК, регуляторы метаболизма липопротеинов (липопротеинлипазу, аполипопротеин Е). Избыточное накопление СЖК в крови служит источником накопления триглицеридов. Кроме того, развивающаяся ИР и избыток СЖК приводят к изменениям активности липопротеидлипазы и печеночной липазы, в результате чего происходит усиление секреции холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и аполипопротеида В печенью, нарушается катаболизм липидов и развивается атерогенная дислипидемия [19].

Дисфункция эндотелия является механизмом, который связывает между собой ИР, окислительный стресс и атерогенез. Различные гемодинамические нарушения и сосудистое воспаление при ожирении приводят к различным нарушениям функционирования ССС. Изучение этой проблемы привело к понятию «кардиоваскулярный синдром» при ожирении. Этот термин В.В. Бекезин и соавт. [20] определяют как синдром вегетативной дисфункции, нарушение variability ритма сердца, АГ (в т.ч. «белого халата», лабильная, стабильная), систолодиастолическую дисфункцию миокарда и дисфункцию эндотелия.

Кроме проблем метаболического и кардиоваскулярного синдрома, в последние годы все больше возрастает интерес к проблеме неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБ), которая встречается как среди взрослого, так и среди детского населения. Распространенность неалкогольной жировой инфильтрации печени в различных странах Европы у взрослых составляет 10–24%, при избыточной МТ и ожирении ее частота увеличивается до 57–74% [21]. НАЖБ встречается уже в возрасте 10–20 лет. В странах Евросоюза распространенность НАЖБ у детей составляет 2,6%, а при наличии у детей избыточной МТ или ожирения – 22,5–52,8% [22]. В исследовании итальянских ученых оценивалось влияние различных факторов (таких как пол, возраст, ИМТ) и компонентов МС на вероятность развития фиброза печени у детей с НАЖБ у 197 детей (избыточный вес имели 54 (27%) ребенка, ожирение – 143 (73%), из них МС диагностирован у 10% детей). По данным пункционной биопсии, фиброз печени, как правило, легкий, имели 67% пациентов. Многофакторный анализ показал, что

из всех компонентов МС единственным достоверным предиктором фиброза была большая ОТ. Таким образом, абдоминальное ожирение является ценным маркером для выявления среди детей с НАЖБ пациентов, которые имеют фиброз печени. В основе патогенеза формирования НАЖБ лежит дислипидемия [23]. В норме в печени синтезируется большая часть липопротеидов. Биосинтез и распад липидов в организме контролируется с помощью механизма обратной связи – избыточное поступление в печень липидов тормозит их синтез, а недостаточное – усиливает. Основная функция гепатоцита состоит в поддержании липидного гомеостаза, а также в регуляции метаболического баланса апобелков, липопротеидов и их рецепторов. В условиях длительной дислипидемии, а также действия других стрессорных факторов эти функции гепатоцитов нарушаются. При дислипидемии и атеросклерозе клетками-мишенями являются прежде всего гепатоциты, купферовские клетки, эндотелиоциты, а также эндотелиальная выстилка сосудов [23]. Изменения в них развиваются параллельно, постепенно прогрессируют и приводят к формированию хронического гепатита, а также к атеросклерозу. Морфологические перестройки, возникающие при этом в печени, соответствуют явлениям жирового гепатоза. Жировая дистрофия приводит к повреждению гепатоцитов, нарушению преобразования СЖК, затем к холестазу и увеличению синтеза липидов. Многие исследователи, не отрицая относительной безопасности жирового гепатоза, утверждают, что это само по себе не болезнь, а синдром, отражающий существенные метаболические расстройства в печени. Сочетание признаков жировой дистрофии с лобулярным гепатитом и отсутствие алкоголизма и дало основание предложить для таких случаев термин «неалкогольный стеатогепатит» или НАЖБ [24]. У большинства детей и взрослых клинических симптомов не бывает. Некоторые могут иметь боли или дискомфорт в животе, особенно справа, утомление, слабость, иногда может быть гепатомегалия, сосудистые звездочки, желтуха, печеночная энцефалопатия [25]. При биохимическом исследовании могут обнаруживаться 4–5-кратное увеличение печеночных трансаминаз и 2–3-кратное увеличение ЩФ и γ ГТП, в дальнейшем при прогрессировании процесса может нарастать концентрация билирубина, альбумина и протромбина [25].

Ожирение, МС, гиперинсулинемия или, наоборот, быстрое и сильное похудание являются важными факторами для образования камней в желчном пузыре [26]. Кроме того, при ожирении в 5–20% случаев определяется патология желчного пузыря – холестероз. Среди причин развития холестероза желчного пузыря чаще выделяют нарушение метаболизма липопротеидов в организме и локальные изменения со стороны желчно-

го пузыря. Не менее важным фактором, который влияет на физико-химические свойства желчи, является измененное соотношение холестерина и желчных кислот [24]. Среди основных симптомов преобладают боли в правом подреберье, боли в верхней половине живота, ощущение горечи во рту, тошнота, рвота, изжога, отрыжка, вздутие живота [27].

В последние десятилетия активно изучаются во всем мире и другие осложнения ожирения – это овариально-менструальные нарушения, поражение дыхательной, нервной систем и др.

У девушек-подростков и молодых женщин центральное и абдоминальное ожирение связано с гиперандрогенией [28]. Ферменты, участвующие в синтезе половых гормонов, локализованы в жировой ткани, и вплоть до 50% циркулирующего тестостерона у молодых женщин может быть жирового происхождения [29]. Выявлена взаимосвязь между высоким уровнем андрогенной активности и гиперинсулинемией у женщин. ИР стимулирует яичники, как в отношении продукции андрогенов, так и эстрогенов. Эти гормональные перестройки имеют место у девушек с ожирением, увеличивают риск нарушений менструальной функции и раннего развития синдрома поликистозных яичников.

Одним из последних направлений изучения осложнений ожирения является гиперурикемия. Было показано, что концентрация мочевой кислоты в крови коррелирует с уровнем триглицеридов и степенью выраженности абдоминального ожирения [30].

У лиц, страдающих ожирением, при нагрузке могут возникать одышка и хрипы, провоцируя бронхиальную обструкцию и другие дыхательные расстройства. Ожирение может точно воздействовать на механическую функцию дыхательной системы путем изменения эластической отдачи, приводящей в результате к снижению эффективной жизненной емкости легких, диаметру воздухоносных путей или силы дыхательных мышц [31].

Кроме этого, ожирение рассматривается и с точки зрения хронического воспалительного процесса, в генезе которого важную роль играют цитокины жировой ткани, дислипидемия и активация процессов липопероксидации.

Избыточная МТ, в особенности ожирение высокой степени, является фактором риска синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна (СОАГС) [32]. Большинство взрослых пациентов с СОАГС имеют ожирение. Некоторые из них могут быть охарактеризованы как лица с «синдромом Пиквика». Основными критериями этого синдрома являются дневная гиперкапния и гипоксемия, АГ, полицитемия и легочное сердце. Согласно некоторым исследованиям, и у детей с ожирением в 4–6 раз чаще возникает обструктивное апноэ во время сна [32].

Некоторые кожные изменения (acantosis

пигресанс) часто встречаются у юных лиц с ожирением, характеризуются наличием гиперпигментации и гиперкератоза и коррелируют с увеличением концентрации сывороточного инсулина, но при этом могут улучшаться вследствие уменьшения ИР при снижении веса. Развитие акне у лиц, страдающих ожирением, тесно связано с гиперандрогенией [33]. К кожным проявлениям ожирения относят также стрии, которые появляются в области грудной клетки, живота, тазовой и поясничной области, внутренней поверхности бедер и плеч, в подколенной области. На месте этих стрий впоследствии образуются белые рубцы. Кожно-трофические проявления связаны с нарушением метаболических процессов в результате усиленного распада белка, с нарушением обмена гиалуроновой кислоты, изменением проницаемости тканей и микроциркуляции [33].

Ожирение ассоциируется с идиопатической внутричерепной гипертензией, которая манифестирует головными болями, нарушением зрения, парезом 6-й пары черепно-мозговых нервов [32]. Риск развития внутричерепной гипертензии достаточно большой даже у тех лиц, у которых вес больше идеальной для них МТ только на 10% [34].

Этиопатогенетическое единство осложнений ожирения, их угрожающий характер для всего населения и высокая частота встречаемости в детском и взрослом возрасте привели к понятию – МС. За последние 3 десятилетия во всем мире отмечается резкое увеличение распространенности МС. Этому способствует сочетание ряда факторов. Во-первых, в большинстве стран отмечен неуклонный рост числа лиц с избыточной МТ и ожирением. Во-вторых, у части больных, вероятно, имеется наследственная предрасположенность к развитию МС. Это подтверждается также тем, что в определенных этнических группах частота МС выше, даже при отсутствии ожирения. Несмотря на большую значимость наследственных факторов, на развитие МС также оказывает влияние малоподвижный образ жизни, который усугубляется в современной действительности прогрессированием урбанизации и технического прогресса.

Вопросом изучения МС в детском возрасте стали заниматься только в последние годы, поэтому четкие критерии этого диагноза у детей еще не разработаны. В настоящее время происходит адаптация критериев диагноза МС для взрослых на применение их в детской практике. И.И. Дедов и соавт. в 2004 г. [35] предложили следующие составляющие МС – абдоминально-висцеральное ожирение, ИР и гиперинсулинемия, дислипидемия, АГ, НТГ/СД2, ранний атеросклероз/ИБС, нарушения гемостаза, гиперурикемия и подагра, микроальбуминурия, гиперандрогения. О.В. Бородиной [18] были предложены следующие диагностические критерии МС у детей и подростков с ожирением (возраст детей 11–16 лет):

1) ИР (устанавливалась по индексу чувствительности инсулина $ISI < 48$ или по индексу НОМА $> 3,3$);

2) СД2, НТГ или нарушенная гликемия натощак (НГН) (диагностические критерии СД и других категорий гипергликемии) (ВОЗ, 1999);

3) абдоминальное ожирение (ОТ/ОБ у девушек $> 0,85$ и $> 0,9$ у юношей);

4) АГ (АД ребенка более 95-го перцентиля возрастной нормы);

5) дислипидемия.

При отсутствии у ребенка с ожирением клинически значимых маркеров МС рекомендуется также оценить такие анамнестические факторы риска, как отягощенная наследственность по СД, АГ, дислипидемии, МТ при рождении, раннее начало ожирения [18].

Н.В. Болотова и соавт. [36] добавляют к основным критериям нарушения в системе гемокоагуляции и гиперурикемию, а также предлагают выделять тяжелую форму МС (наличие всех 6 признаков), среднетяжелую форму (4–5 признаков) и легкую форму (3 признака).

Американские исследователи предлагают в качестве критериев диагностики МС у детей использовать рекомендации NCEP-АТР III, но в модификации для детского возраста:

1) ожирение (ИМТ > 85 -го перцентиля для возраста);

2) АГ (систолическое или диастолическое АД > 95 -го перцентиля);

3) гипергликемия (глюкоза натощак $> 6,1$ ммоль/л, постпрандиальный уровень $> 7,8$ ммоль/л);

4) гипертриглицеридемия (> 95 -го перцентиля);

5) снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (< 5 -го перцентиля).

Наличие 3 компонентов из 5 позволяет ставить диагноз МС [37].

С целью адаптации критериев МС для подростков (юноши и девушки 12–20 лет) разработаны «отрезные точки» основных критериев диагноза.

В связи с этим в настоящее время назрела необходимость крупномасштабных национальных эпидемиологических исследований основных компонентов МС как для детей, так и для взрослых с целью определения унифицированных критериев диагностики избыточной МТ, ожирения и метаболических расстройств [37]. Необходимо также включение диагноза МС в список Медицинских экономических стандартов. С точки зрения доказательной медицины, необходимо также целенаправленное проведение многоцентрового исследования лекарственных препаратов, применяющихся для лечения МС.

Высокая частота распространения, большое количество самых разнообразных осложнений заставляют активно искать способы лечения ожирения. Так как повлиять на генетическую основу

ожирения невозможно, то наиболее эффективное лечение ожирения – это коррекция образа жизни. Польза от изменения образа жизни может быть достигнута при условии согласованной диеты, пищевого поведения, как индивидуально, так и вместе с семьей. Родители должны обеспечить для детей обстановку, оптимальную для решения проблем, связанных с весом. Образ жизни и питания родителей являются решающими факторами воспитания здорового образа жизни детей. Диеты, строго ограниченные по калориям, в т.ч. высокобелковые и очень низкокалорийные, не могут подходить для обычного стиля жизни, и они потенциально опасны. Жесткое ограничение калорий может быть причиной дефицита минералов, витаминов и микронутриентов. Диета с уменьшением содержания жира в сочетании с физическими упражнениями может значительно уменьшить риск развития СД2 и сердечно-сосудистой патологии у взрослых с НТГ [38].

Однако, прежде чем изменять рацион питания, необходимо оценить реальное потребление калорий с пищей. Оптимальным способом для этого является ведение пищевого дневника. После пересчета потребленной пищи в калории (лучше с расчетом потребленных жиров) родителям детей и самим детям более старшего возраста становится понятным, какие продукты нужно убрать из рациона питания. Очень хорошо в таких случаях помогают консультация диетолога или посещение специальных школ правильного питания для коррекции веса.

Тем не менее, снижение веса часто бывает временным, если уменьшение калорийности питания не сопровождается увеличением потребления энергии. Польза от физических упражнений заключается в том, что при уменьшении запаса общего висцерального жира происходит увеличение тощей массы и расхода энергии. Упражнения повышают

чувствительность жировой ткани к инсулину, снижают уровни СЖК, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов и увеличивают концентрацию ЛПВП. Повышенная чувствительность к инсулину и усиление окисления СЖК улучшают функцию эндотелия сосудов [39].

Рандомизированное модифицированное исследование 79 детей в возрасте 7–11 лет, страдающих ожирением, показало, что физические упражнения, проводимые в течение 4 месяцев (по 40 мин – 5 дней в неделю), уменьшают концентрацию ЛПНП на 5%, концентрацию инсулина натощак – на 10%, триглицеридов – на 17%, даже в отсутствие диеты [40]. Польза от физических упражнений быстро уменьшается в том случае, если физическая активность не поддерживается регулярно. Тем не менее, эффективность от изменения образа жизни возможна только у хорошо мотивированных родителей или самих детей. Это обуславливает активные поиски фармакопрепаратов для лечения ожирения.

Таким образом, проблема ожирения в детском возрасте широко изучается, однако не всегда и не все современные подходы к диагностике, как самого ожирения, так и его осложнений, легко применимы на практике. Требуют уточнения методы определения количества жировой ткани в детском возрасте и доказательства корреляции ожирения с риском метаболических, сердечно-сосудистых и других осложнений. Необходим активный поиск генов, ответственных за проявления тех или иных осложнений при ожирении, для определения критериев, направленных на раннее выявление групп детей (возможно, даже на доклиническом этапе), угрожаемых по высокому риску метаболических, сердечно-сосудистых и других осложнений ожирения с целью создания программы профилактики ранней манифестации кардиальной и метаболической патологии при ожирении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бородина О.В. Ожирение в детском возрасте. Диабет. Образ жизни. 2007; 3: 18–20.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Петеркова В.А., Ремизов О.В. Ожирение. М.: МИА, 2004: 456 с.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А., Савельева Л.В. Ожирение в подростковом возрасте. Результаты российского эпидемиологического исследования. Тер. архив. 2007; 79 (10): 28–32.
4. Vaisse C, Clement K, Durand E, et al. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. J. Clin. Invest. 2000; 106: 253–262.
5. Wendorf M, Goldfine ID. Archaeology of NIDDM. Excavation of the «thrifty» genotype. Diabetes. 1991; 40 (2): 161–165.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пронин В.С. и др. Клиника и диагностика эндокринных нарушений. М.; Тверь: Трида, 2005: 248 с.
7. Koyama K, Chen G, Lee Y, Unger RH. Tissue triglycerides, insulin resistance, and insulin production: implication for hyperinsulinemia of obesity. Am. J. Physiol. 1997; 273: 708–713.
8. Maron DJ, Fair JM, Haskell WL. Saturated fat intake and insulin resistance in men with coronary artery disease. Circulation. 1991; 84: 2020–2027.
9. Потемкин В.В. Эндокринология. М.: Медицина, 1986: 432 с.
10. Миняйлова Н.Н. Клинико-параclinical характеристика нозологических форм ожирения у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2003.
11. Килейников Д.В. Жировая масса тела и тканевая чувствительность к инсулину у юношей с артериальной гипертонией: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Тверь, 2001.
12. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, et al. Interrelationships among childhood BMI, childhood height, and adult obesity: the Bogalusa heart study. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2004; 28: 10–16.
13. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ. 2000; 320: 1–6.
14. Витебская А.В. Ожирение в детском возрасте: возможности применения американского консенсуса в российской практике. Ожирение и метаболизм. 2009; 4: 14–19.
15. Stanforth PR, Jackson AS, Green JS, et al. Generalized abdominal visceral fat prediction models for black and white adults aged 17–65 years: the Heritage Family Study. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2004; 28: 925–932.
16. Васюкова О.В. Инсулин, лептин, липиды и перифе-

рические ростовые факторы при ожирении у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2006.

17. *Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, et al.* IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha and obesity-induced insulin resistance. *Science*. 1996; 271: 665–668.

18. *Бородина О.В.* Ожирение у детей и подростков (факторы риска метаболического синдрома): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004.

19. *Matsubara Y, Funahashi T, Nacamura T.* Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocyte-derived bioactive substances. *Ann. NY Acad. Sci.* 1999; 892: 146–154.

20. *Безезин В.В., Козлова Л.В., Козлов И.С. и др.* Особенности сосудодвигательной функции эндотелия у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом. *Педиатрия*. 2008; 87 (2): 32–36.

21. *Leuschner U, James OFW, Dancygier H.* Steatohepatitis (NASH and ASH). *Dr. Falk Pharma GmbH*, 2005: 35 p.

22. *Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Белоусова Л.Н., Петренко В.В.* Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению. *Эксп. и клин. гастроэнтерология*. 2008; 2: 92–96.

23. *Клименко Е.Д., Позднякова О.М.* Роль дислипидопротеидов в генезе хронического гепатита. *БЭМ*. 1992; 114 (10): 437–438.

24. *Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А.* Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, 2009: 184 с.

25. *Boland LL, Folsom AR, Rosamond WD.* Hyperinsulinemia, dyslipidemia, and obesity as risk factors for hospitalized gallbladder disease. A prospective study. *Ann. Epidemiol.* 2002; 12: 131–140.

26. *Yanovski JA.* Pediatric obesity. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2001; 2: 371–383.

27. *Ильченко А.А.* Заболевания желчного пузыря и желчных путей. М.: Анахарсис, 2006: 448 с.

28. *Wabitsch M, Hauner H, Heinze E, et al.* Body fat distribution and steroid hormone concentrations in obese adolescent girls before and after weight reduction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 3469–3475.

29. *Horton R, Tait JF.* Androstenedione production and interconversion rates measured in peripheral blood and studies on the possible site of its conversion to testosterone. *J. Clin. Invest.* 1966; 45: 301–313.

30. *Ровда Ю.И., Миняйлова Н.Н., Бунина Е.Г. и др.* Метаболические нарушения как факторы риска прогрессирования артериальной гипертензии у детей и подростков. *Педиатрия*. 2010; 89 (3): 6–9.

31. *Schachter LM, Peat JK, Salome CM.* Asthma and atopy in overweight children. *Thorax*. 2003; 58: 1031–1035.

32. *Gupta NK, Mueller WH, Chan W, Meininger JC.* Is obesity associated with poor sleep quality in adolescents? *Am. J. Human Biol.* 2002; 14: 762–768.

33. *Саудова Р.А.* Клинические аспекты применения комбинации ципротерона ацетат-этинилэстрадиол. *РМЖ*. 2001; 9 (6): 232–237.

34. *Giuseffi V, Wall M, Siegel PZ, Rojas PB.* Symptoms and disease associations in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): a case-control study. *Neurology*. 1991; 41: 239–244.

35. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцева Т.И.* Патогенетические аспекты ожирения. *Ожирение и метаболизм*. 2004; 1: 3–9.

36. *Болотова Н.В., Лазебникова С.В., Аверьянов А.П.* Особенности формирования метаболического синдрома у детей и подростков. *Педиатрия*. 2007; 86 (3): 35–39.

37. *Леонтьева И.В.* Метаболический синдром как педиатрическая проблема. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2008; 53 (3): 4–16.

38. *Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al.* A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2082–2090.

39. *Goodpaster BH, Katsiaras A, Kelley DE.* Enhanced fat oxidation through physical activity is associated with improvements in insulin sensitivity in obesity. *Diabetes*. 2003; 52: 2191–2197.

40. *Ferguson MA, Gutin B, Le NA, et al.* Effects of exercise training and its cessation on components of the insulin resistance syndrome in obese children. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1999; 23: 889–895.