

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
1-я кафедра детских болезней**

А.В. Солнцева

ОЖИРЕНИЕ У ДЕТЕЙ

Минск



РНМБ

2013

УДК 616.43-053.2 (075.8)

ББК 54.15я 73

С-60 Солнцева, А. В.

Ожирение у детей / А. В. Солнцева; Бел. гос. мед. ун-т. — Минск: ГУ РНМБ, 2013. — 272 с. — 98 табл., 35 ил. — Библиогр.: с. 209 (485 назв).

ISBN 978-985-7044-07-8

В монографии приведены современные литературные данные и результаты многолетнего исследования, посвященного изучению проблемы ожирения у детей. Обобщены патогенетические механизмы формирования избыточной массы тела, рассмотрены особенности основных клинических форм ожирения, вопросы скрининга и диагностики с использованием психологических опросников, лабораторных и инструментальных методов исследования. Представлены подходы, направленные на устранение и минимизацию влияния неблагоприятных факторов риска и профилактику ожирения; предложена комплексная программа, направленная на коррекцию метаболических и нейрогормональных нарушений при осложненных формах ожирения у детей.

Предназначена для педиатров, эндокринологов, студентов старших курсов медицинских вузов, врачей-интернов, клинических ординаторов.

УДК 616.43-053.2 (075.8)

ББК 54.15я 73

Утверждено научно-методическим советом
Белорус. гос. мед. ун-та от 30.01.2013 г., протокол № 5

Рецензенты:

зав. каф. эндокринологии Белорусского государственного
медицинского университета, д-р мед. наук, проф. Мохорт Т. В. ;
зав. 2-й каф. детских болезней Гродненского государственного
медицинского университета, д-р мед. наук, проф. Парамонова Н. С.

ISBN 978-985-7044-07-8

© Солнцева, А.В., 2013.

© Оформление. ГУ «Республиканская научная
медицинская библиотека», 2013.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А-ВММ — адипонектин с высокой молекулярной массой
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АР/ГР — коэффициент распределения жировой массы абдоминальный тип/гиноидный тип
АСТ — аспаратаминотрансфераза
ГО — гипоталамическое ожирение
ГТТ — глюкозотолерантный тест
ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1
ГСПП — гипоталамический синдром пубертатного периода
Д — девочки
ДАД — диастолическое артериальное давление
ИЛ — интерлейкин
ИМТ — индекс массы тела
ИР — инсулинорезистентность
ИФР — инсулиноподобный фактор роста
КБР — каннабиноидные рецепторы
КФК — креатинфосфокиназа
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
М — мальчики
МС4 — меланокортин-4
МС — метаболический синдром
НПУ — нейропептид Y
НТГ — нарушение толерантности к глюкозе
ОБ — окружность бедер
ОЖМ — общая жировая масса
ОТ — окружность талии
ОХ — общий холестерин
ПОМК — проопиомеланокортин
САД — систолическое артериальное давление
СЖМ — свободная жировая масса
СТГ — соматотропный гормон
СД 2 типа — сахарный диабет 2-го типа
СЖК — свободные жирные кислоты
СПВ — синдром Прадера–Вилли
ССГ — сексгормон-связывающий глобулин

СЭС — социально-экономический статус
ТГ — триглицериды
ЦНС — центральная нервная система
ФА — физическая активность
ФП — фактор питания
ЭКО — экзогенно-конституциональное ожирение
 α -МСГ — α -меланоцитостимулирующий гормон
АНА — American Heart Association
AgRP — агути-родственный белок
ADIPOQ — ген адипонектина
BBS — ген синдрома Бардет–Бидля
DR — дофаминовый рецептор
IDF — International Diabetes Federation
INS — ген инсулина
НОМА — Homeostatic Model Assessment
LEPR — рецептор лептина
NCEP ATP III — National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
p — достоверность показателей
PPAR- γ — активируемый пролифераторами пероксисом рецептор γ
r — коэффициент корреляции
STAT — переносчики сигнала и активаторов транскрипции

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день детское ожирение рассматривается как серьезная социально-экономическая и медицинская проблема, значимость которой определяется эндокринными и метаболическими осложнениями, ведущими к повышению заболеваемости и смертности у взрослых. Два последних десятилетия характеризуются значительным увеличением распространенности избыточной массы тела среди детей. Результаты эпидемиологических исследований указывают на постоянно возрастающее число случаев ожирения в детском возрасте, что позволяет отнести это заболевание к неинфекционной эпидемии [Cole T. J., 2000; Lissau I., 2004; Lobstein T., Frelut M.L., 2003].

В педиатрической практике увеличивается число пациентов с осложненными формами заболевания, включая нарушение толерантности к углеводам и сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, дислипидемию, артериальную гипертензию, овариальную гиперандрогению [Strauss R., 1999]. В настоящее время в качестве ключевого фактора в формировании осложненных вариантов ожирения рассматривается характер распределения жировой ткани в организме ребенка. Повышение объема абдоминального жира ассоциируется с метаболическими нарушениями: гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, дислипидемией, которые являются причинами ранних атеросклеротических изменений сосудов, создают предпосылки для возникновения и прогрессирования тяжелых заболеваний, ведущих к инвалидизации и преждевременной смерти [Weiss R., 2004]. Полученные нами в ходе пилотного исследования результаты указывают на высокую встречаемость у детей и подростков отдельных составляющих метаболического синдрома [Солнцева А. В., Сукало А. В., 2007]. При этом заслуживает внимания частое сочетание таких основных патогенетических признаков, как инсулинорезистентность, нарушение метаболизма глюкозы, дислипидемия и ожирение, которые являются факторами риска раннего развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Начальные проявления метаболического синдрома в виде минимальных нарушений толерантности к глюкозе при ожирении могут служить адекватными характеристиками предиабетического и преатерогенного статуса у детей.

Инсулинорезистентность является генетически детерминированным фактором приложения внешних воздействий на организм ребенка (избыточного высококалорийного питания, низкой физической нагрузки, индекса массы тела более 90-й перцентили для пола и возраста, пубертатного периода, принадлежности к определенной расе или этнической

группе и др.). В настоящее время активно обсуждается генез постнатального формирования гиперинсулинемии и инсулинорезистентности у детей с избыточной массой тела как следствие задержки внутриутробного развития или макросомии плода. Согласно гипотезе «бережливого гено-типа» механизм формирования инсулинорезистентности рассматривается как компенсаторно-приспособительный ответ организма плода на алиментарный внутриутробный дефицит нутриентов. Сохранение модели эмбриональной инсулинорезистентности в генетической памяти ребенка вызывает постнатальное накопление энергии при избыточном поступлении калорий, ведет к раннему ожирению, нарушению углеводного и жирового обмена [Kaufmann F., 2002]. Сегодня остается много нерешенных вопросов при оценке влияния срока гестации, наличия избыточной массы тела или ожирения и(или) гестационного диабета у матери на риск формирования ожирения у ребенка в препубертатный и пубертатный период, потенциального развития метаболических нарушений [Boney C. M., 2005]. До настоящего времени не определены прогностические факторы развития разных форм ожирения у детей и подростков при различных метаболических нарушениях у матери во время беременности (ожирение, метаболический синдром, гестационный диабет).

Многие аспекты патогенеза ожирения у детей продолжают активно дискутироваться [Strauss R., 1999]. Неоднозначна роль генетических, внешних и гормональных факторов в нарушении биохимической и нейроэндокринной регуляции энергетического баланса детского организма [Wauters M. и соавт., 2000]. В общей популяции ожирение является заболеванием с полигенным типом наследования; в настоящее время известно более 20 генов, определяющих процессы, которые оказывают влияние на энергетический гомеостаз организма и участвуют в генезе избыточной массы тела и ожирения, но их роль в развитии ожирения у детей полностью не определена. Гены-кандидаты повышают риск возникновения избыточной массы тела у ребенка только при условии действия внешних факторов (питание и образ жизни).

Среди патофизиологических звеньев нейроэндокринного механизма развития ожирения у детей и подростков актуальным и перспективным направлением исследования представляется определение взаимосвязи уровня адипоцитокинов и антропометрических индексов, распределения жировой ткани, маркеров метаболического статуса, индексов инсулинорезистентности, нейроэндокринных показателей [Rajala M. W., Scherer P. E., 2003].

Актуальной задачей с точки зрения педиатрической практики является разработка эффективной и адекватной стратегии профилактики и терапии избыточной массы тела у детей и подростков. Лечение ожирения

в детском возрасте включает индивидуальную и семейную психотерапию, изменение образа жизни пациента, постепенное формирование нового стереотипа пищевого поведения, регулярные занятия физическими упражнениями. Используемые сегодня лекарственные препараты (сибутрамин, метформин, орлистат) имеют ограниченные показания и определенную длительность применения. Хирургические методы лечения ожирения у детей применяются в исключительных случаях. Именно поэтому дальнейшее уточнение механизмов нарушения энергетического гомеостаза актуально для разработки методов индивидуальной профилактики и коррекции избыточной массы тела в детском и подростковом возрасте.

Данная монография является результатом многолетних наблюдений. Целью работы было представить заинтересованному читателю возможность ознакомиться с современным пониманием проблемы детского ожирения, обратить внимание на необходимость раннего выявления избыточной массы тела, представить пути минимизации и устранения неблагоприятных влияний, предложить научно обоснованные подходы к лечению разных форм заболевания.

Автор выражает признательность за помощь в проведении исследований сотрудникам ряда учреждений г. Минска: УЗ «2-я городская детская клиническая больница», УЗ «10-я городская клиническая больница», ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения», лаборатории нехромосомной наследственности ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», сотрудникам и лично заведующему 1-й кафедрой детских болезней Белорусского государственного медицинского университета, члену-корреспонденту НАН Беларуси, заслуженному деятелю науки Республики Беларусь профессору А. В. Сукало.

ГЛАВА 1

ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ И МАССА ТЕЛА

1.1. Аппетит. Механизмы регуляции

Ожирение у детей — это многофакторное хроническое прогрессирующее нарушение обмена веществ, для которого характерно превышение индекса массы тела более 95-й перцентили для данного возраста и пола [1–4].

В последнее десятилетие отмечается значительное увеличение распространенности избыточной массы тела в детском возрасте. По данным Всемирной организации здравоохранения и Международной ассоциации изучения ожирения (IASO) у 155 млн детей в мире выявлена избыточная масса тела, 40 млн страдают ожирением [5–7]. Наблюдается смещение манифестации детского ожирения в более ранние возрастные периоды. В настоящее время 22 млн дошкольников имеют проблему избыточной массы тела [8].

Среди патогенетических причин детского ожирения выделяют генетические, метаболические, гормональные и внешние факторы, вызывающие поломку механизма регуляции энергетического баланса организма и развитие заболевания [1–3, 9]. В последнее 20 лет наше понимание физиологической системы, регулирующей потребление пищи и массу тела, претерпело значительные изменения. Установлены ключевые гормоны и рецепторы, которые контролируют энергетический гомеостаз организма, выявлены основные метаболические сигналы в ЦНС.

Организм человека обладает способностью сопоставлять количество поступившей и расходуемой энергии, это приводит к относительной стабильности массы тела в течение длительного периода времени. Достижение такого энергетического равновесия возможно, если за 10 лет жизни потребление энергии не превышает расход более чем на 0,17%. У большинства взрослых пациентов ожирение развивается при увеличении жирового депо более чем на 1 фунт в год или употреблении дополнительных 11 килокалорий в день. Такой энергетический дисбаланс R. Seeley (2003) элегантно назвал «лишним картофельным чипсом в день» [10].

Регуляция аппетита и массы тела является комплексным процессом взаимосвязи и взаимодействия многих систем, контролирующих потребление калорий, расход энергии и процессы метаболизма. В 50-х гг. XX в. G. C. Kennedy предложил гипотезу регулирования массы тела, согласно которой сигнал, связанный с накоплением энергии, инициирует компенсаторные изменения в потреблении пищи и расходе энергии, поддерживая жировую массу на постоянном уровне [11]. Эта теория нашла подтверждение в экспериментальных работах на крысах, у которых повышение мас-

сы тела при принудительном перекармливании вызывало добровольное снижение потребления пищи и увеличение энергетических трат, приводя к восстановлению первоначальной массы тела. При голодании животных отмечалось компенсаторное усиление питания и уменьшение двигательной активности для достижения исходного жирового депо [12–14]. Дальнейшее изучение энергетического гомеостаза от анатомического уровня до нейрональных и молекулярных основ нейроэндокринного контроля аппетита позволило раскрыть полный механизм регуляции энергетического баланса осью «мозг–кишечник–жировая ткань», оценить роль ЦНС и периферических гуморальных факторов (рисунок 1.1, вклейка 1) [15].

Влияние внешних факторов на регуляцию аппетита и энергетический баланс организма реализуется через нервную и эндокринную систему (рисунок 1.1) [15–17].

ЦНС: медиальный гипоталамус, латеральный гипоталамус

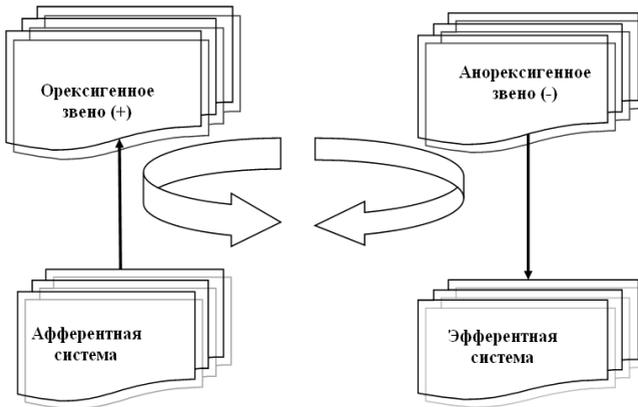


Рисунок 1.1 — Регуляция аппетита и энергетического баланса в организме

Отдельно выделяют подсистемы:

- афферентную, включающую лептин и другие короткодействующие факторы насыщения и пищевые сигналы (грелин, низкий уровень глюкозы в плазме крови, кортизол, белки, гормоны желудочно-кишечного тракта);
- эфферентную, содержащую комплекс факторов аппетита (насыщения), моторики и термогенеза;
- неэндокринную, представленную желудочно-кишечным трактом, ответственную за адсорбцию и метаболизм;
- ЦНС с медиальным и латеральным гипоталамусом.

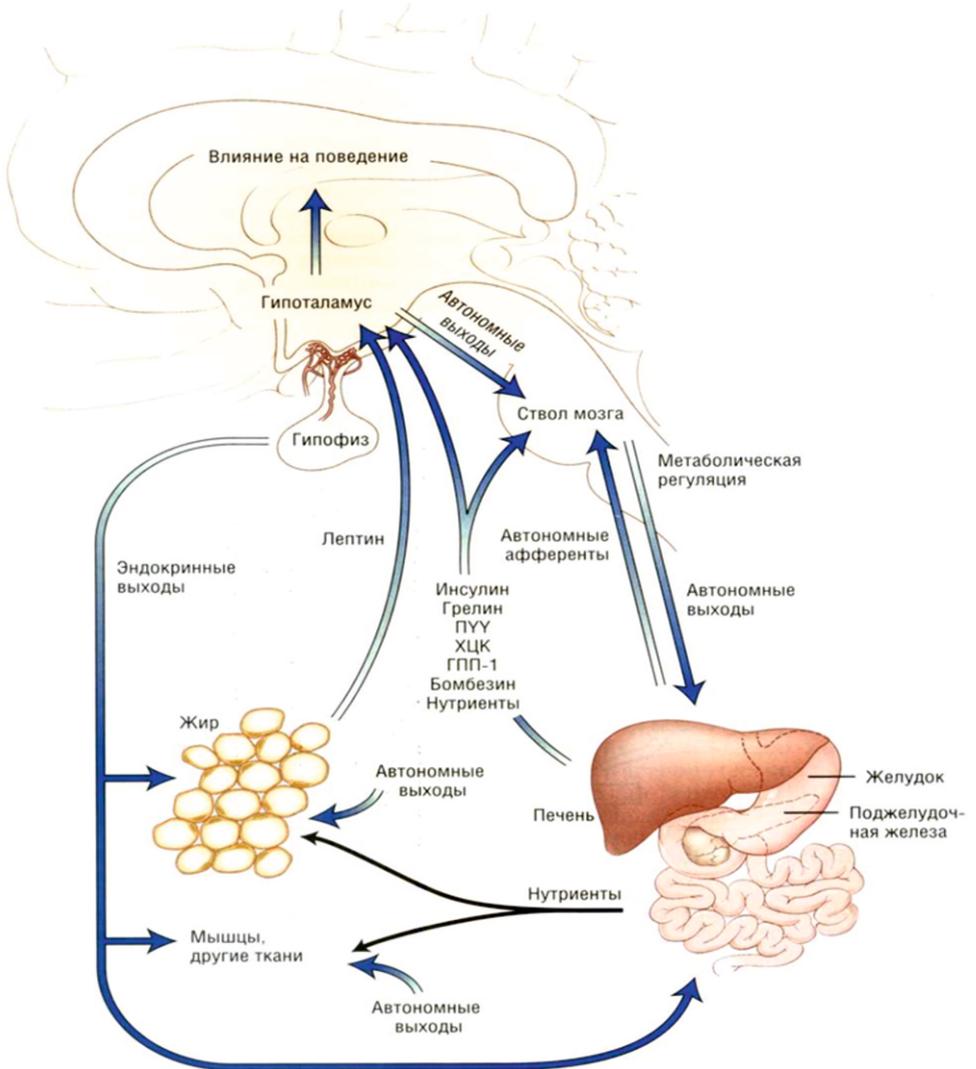
Традиционный взгляд на центральные механизмы контроля аппетита основан на взаимодействии центров голода и насыщения в гипоталамусе. Гипоталамус — основная структура мозга, которая способствует поддержанию энергетического баланса организма, получая сенсорные сигналы от внешних раздражителей (запах, свет, вкус) и внутренних (изменение уровня глюкозы и др.), метаболитов и гормонов (лептин, инсулин, грелин) и объединяя эту информацию (рисунок 1.2, вклейка 1) [15]. Некоторые гормоны (лептин, грелин, глюкокортикоиды, эстрогены), активно участвуя в процессах метаболизма, непосредственно действуют на нейроны гипоталамуса.

В гипоталамусе выделяют несколько основных зон, которые участвуют в контроле энергетического гомеостаза: медиальный гипоталамус (дугообразное, вентральное и дорсальное медиальные и паравентрикулярные ядра) и латеральный гипоталамус (латеральная и перифорникальная области). Повреждение медиальных ядер приводит к постоянной гиперфагии и развитию морбидного ожирения, нарушение целостности латерального гипоталамуса сопровождается потерей аппетита, адипсией и снижением массы тела.

Гипоталамическая регуляция аппетита заключается во взаимодействии орексигенных и анорексигенных аминов и пептидов, связанных с афферентной и эфферентной системой. К орексигенным факторам относят: нейропептид Y, опиоидные пептиды, орексины А и Б, галанин, глутамат, норэпинефрин, меланокортикотропный гормон, соматотропин-рилизинг-гормон, β -эндорфин, грелин, пептид YY, агути-родственный пептид. Анорексигенные факторы представлены проопиомеланокортином и α -меланоцитостимулирующим гормоном, рецепторами меланокортина, дофамином, серотонином, нейротензином, кортикотропин-рилизинг-гормоном, кокаин-регулируемым и амфетамин-регулируемым транскрипторами, амилином, норадренолином, соматостатином, тиреотропин-рилизинг-гормоном, панкреатическим полипептидом.

Одним из звеньев гипоталамического контроля аппетита и гомеостаза является дугообразное ядро, которое играет важную роль во взаимосвязи периферических метаболических сигналов, регулирующих аппетит [16, 18]. В нем расположены 2 группы нейронов: ПОМК/CART (проопиомеланокортин/кокаин- и амфетамин-чувствительная транскрипция) (анорексигенные) и НПУ/AgRP (орексигенные), участвующие в регуляции потребления пищи и гомеостазе глюкозы [10, 17, 19, 20].

Нейропептид Y — это значимый долговременный стимулятор аппетита и пищевого поведения. Уровни и секреция НПУ в гипоталамусе отражают изменения в энергетическом балансе организма. Например, концентра-



Примечания – ХЦК – холецистокинин; ПYY– пептид YY.

Рисунок 1.1 – Регуляция энергетического гомеостаза осью «мозг–кишечник–жировая ткань»

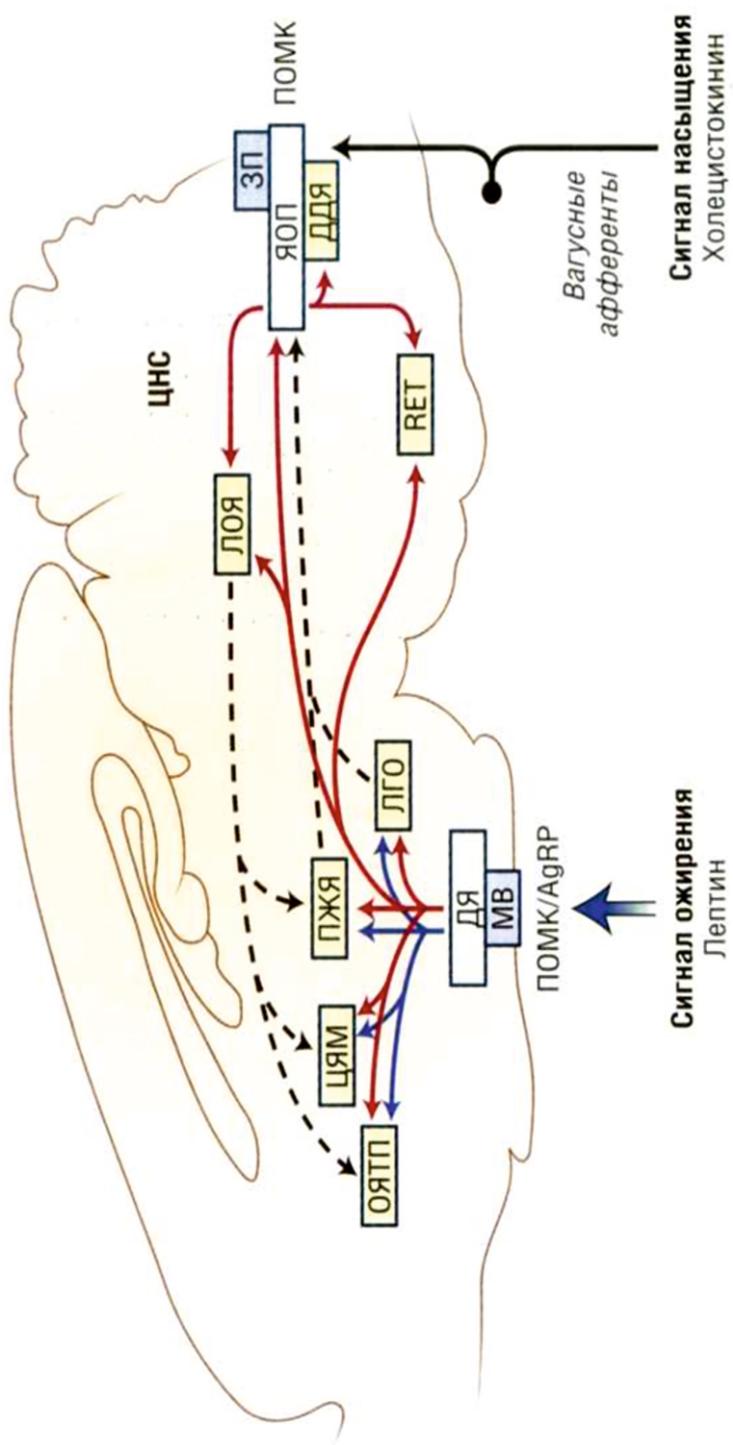


Рисунок 1.2 – Гипоталамическая регуляция аппетита

ция в гипоталамусе этого нейротрансмиттера возрастает при голодании и нормализуется при переедании. При его церебровентрикулярном введении в экспериментах на животных обнаружено, что повышается потребление пищи, в основном за счет увеличения объема порции, а не частоты приемов. При инъекциях НПУ в паравентрикулярные ядра потребление пищи может возрастать до 50% от дневного объема за 1 ч. Повторное введение в течение нескольких дней вызывает стойкую гиперфагию, приводит к достоверному увеличению массы тела и жирового депо. Отмечается уменьшение расхода энергии, которое проявляется снижением термогенеза в бурой жировой ткани [21], подавлением активности симпатической нервной системы [22], угнетением тиреоидной функции [23]. Дополнительным эффектом при постоянной инфузии НПУ на уровне периферических тканей является стимуляция накопления жировой массы за счет повышения активности карбоксилазы ацетил коэнзима А с увеличением синтеза *de novo* жирных кислот и триглицеридов в белой жировой ткани и печени [10, 16]. Этот нейромодулятор повышает концентрации базального инсулина в сыворотке крови, способствуя депонированию триглицеридов, и утреннего кортизола.

Несмотря на то что НПУ является ведущим орексигенным сигналом, у мышей с его недостатком («нокаутированные») отмечается нормальная масса тела. Отсутствие ожидаемого фенотипа ожирения может быть следствием компенсаторного механизма или альтернативного орексигенного пути, например посредством AgRP [15, 24]. AgRP оказывает опосредованное влияние, блокируя рецепторы меланокортина-4 на уровне паравентрикулярного ядра, и подавляя аппетит.

Лептин и инсулин подобным образом воздействуют на центр, снижающий аппетит, посредством стимуляции выработки α -МСГ и угнетения нейронов, вызывающих потребление пищи. Грелин оказывает противоположное действие, непосредственно деполяризуя нейроны НПУ и AgRP [16].

Действие центра дугообразного ядра, снижающего потребление пищи, опосредовано через кокаин- и амфетамин-чувствительную транскрипцию и преимущественно ПОМК [10, 19]. ПОМК представляет собой многофункциональный пропептид — предшественник кортикотропина, β -липотропина и связанных пептидов. В головном мозге пептиды меланокортина (например α -МСГ) являются основными продуктами, регулирующими потребление пищи и энергетический гомеостаз [15]. Рецепторы МС4 участвуют в контроле энергетического баланса. Установлено, что эктопическая экспрессия антагонистов МС4 в мозге вызывает ожирение и сахарный диабет [15]. В экспериментальных работах описано развитие гиперфагии и ожирения у грызунов при отсутствии или делеции МС4 [25, 26].

Предполагается, что 1–6% случаев ранней манифестации морбидного ожирения у детей связаны с гетерозиготными мутациями в MC4 [27–30].

MC4 экспрессируются нейронами гипоталамуса, что способствует действию их агонистов на регуляцию энергетического гомеостаза. Выборочное восстановление MC4 в паравентрикулярном ядре гипоталамуса у мышей, имеющих недостаток подобных рецепторов в других участках, нормализует потребление пищи и значительно снижает массу тела [15]. Обсуждается возможное усиление действия меланокортина на снижение аппетита, уменьшение жировой массы, увеличение расхода энергии MC4, находящимися вне гипоталамуса. В эксперименте на животных показано, что введение агонистов MC4 в IV желудочек снижает потребление пищи, аналогичные инъекции антагонистов этого рецептора в дозозависимом режиме вызывают увеличение объема потребления пищи [31, 32]. В исследовании W. Fan (2004) установлено, что введения агонистов и антагонистов MC4 в область дорсального двигательного ядра блуждающего нерва одинаково влияют на потребление пищи [33]. Автор связывает полученный результат с действием MC4 в стволе мозга. Эти данные позволяют предположить, что MC4, расположенные вне гипоталамуса, содействуют агонистам рецептора меланокортина в регуляции приема пищи, секреции инсулина и расходе энергии, это приводит к увеличению сигналов насыщения от кишечника, опосредованных кишечным пептидом холецистокинином [33].

В латеральном гипоталамусе выявлены 2 нейропептида, участвующих в метаболической регуляции пищевого поведения, жировой массы и углеводного обмена – меланинконцентрирующий гормон и орексин. Центральные инъекции меланинконцентрирующего гормона увеличивают потребление пищи [34]. У «нокаутированных» мышей (без данного гормона) наблюдается дефицит массы и гипофагия, при повышенной экспрессии гормона отмечается прогрессирующее ожирение и увеличение аппетита [35]. Обсуждается потенциальная роль нейронов, экспрессирующих меланинконцентрирующий гормон и орексины, в координации пищевого поведения, в частности — в увеличении уровня наслаждения пищей [36, 37].

Кроме гипоталамуса в контроле аппетита и потребления пищи участвует ствол мозга, получающий сигналы от висцеральных органов, включая желудочно-кишечный тракт. К сенсорным чувствительным сигналам, передаваемым языкоглоточным и блуждающим нервами, относят ощущения вкуса, растяжения желудка, изменение уровня глюкозы и липидов в печени и портальной вене. Нервные окончания, несущие эту информацию, возбуждают ядро одиночного пути и далее передают информацию к дорсальному двигательному ядру блуждающего нерва. Двигательные нейроны блуждающего нерва, в свою очередь, иннервируют весь желудочно-

кишечный тракт. Кроме этого, информация от желудочно-кишечного тракта и вкусовые ощущения передаются непосредственно к паравентрикулярным, дорсомедиальным, дугообразному ядрам и латеральному гипоталамусу.

1.2. Нейроэндокринная регуляция массы тела

Жировая ткань рассматривается как метаболически активный орган, который секретирует ряд адипоцитокинов (хемокинов, цитокинов и пептидов), имеющих разнообразное биологическое действие. Известно более 50 продуктов секреции адипоцитов. Адипоцитокины прямо или опосредовано через нейроэндокринные медиаторы участвуют в процессах метаболизма, взаимодействуя с гормонами гипофиза и гипоталамуса, инсулином, катехоламинами. Используя паракринный, аутокринный и эндокринный механизмы действия, адипокины влияют на липидный спектр, обмен глюкозы, процессы воспаления, свертывания, иммунитета, ангиогенеза, образования костной ткани, опухолевого роста.

Современные ученые придают большое значение изучению роли адипоцитокинов как связующего звена между ожирением и сопутствующими метаболическими нарушениями (таблица 1.1) [38–42].

Жировую ткань подразделяют на 2 типа: бурую и белую. Основное значение белой жировой ткани заключается в депонировании жира и образовании свободных жирных кислот, секреции лептина. Функцией бурой жировой ткани является термогенез и процессы липолиза. У новорожденных процент бурой жировой ткани составляет 1–2% от массы тела, с возрастом ее доля уменьшается.

В развитии генетически обусловленного и алиментарного ожирения у детей большое значение придается количеству бурой жировой ткани, содержащей адипоциты с плотными скоплениями митохондрий. Активация бурой жировой ткани происходит при участии симпатической нервной системы через β_3 -адренергические рецепторы. Коричневые адипоциты экспрессируют разобщающий белок 1 (UCP1), который разделяет митохондриальные процессы дыхания и окислительного фосфорилирования, вызывая увеличение расхода энергии с образованием тепла, но не участвуя в расходовании энергии в виде мышечной работы. От активности β_3 -адренергических рецепторов зависит повышение выделения UCP1 [15, 43]. Симпатическая нервная система координирует расход энергии и поддержание стабильной массы тела. E. S. Vachman (2002) показал в эксперименте развитие тяжелого ожирения у мышей с недостаточностью β_3 -адренергических рецепторов («тройные нокауты») на фоне диеты с высоким содержанием жиров [44].

Таблица 1.1 — Основные адипоцитокины и их метаболические эффекты

Вещество	Действие	Заболевания и факторы риска, сопутствующие ожирению
Ангиотензиноген, ангиотензин II	Повышение артериального давления, ангиогенез	Артериальная гипертензия
Интерлейкины	Воспаление, иммунный ответ, дифференцировка клеток	Онкологические заболевания, дистрофически-дегенеративные заболевания суставов
Ингибитор активатора плазминогена-1	Уменьшение фибринолиза, повышение инсулинорезистентности	Ишемическая болезнь сердца, тромбозы, СД 2 типа
ИФР-1	Апоптоз, рост и пролиферация клеток	Онкологические заболевания, хронические осложнения СД
Лептин	Повышение аппетита, инсулинорезистентность	Ожирение, СД 2 типа
Простагландины	Воспаление, гемостаз, фертильность	Дистрофически-дегенеративные заболевания суставов, тромбозы
Свободные жирные кислоты	Инсулинорезистентность, липолиз, атеросклероз	Ожирение, ишемическая болезнь сердца, СД 2 типа
Фактор некроза опухоли α	Повышение инсулинорезистентности, апоптоз клеток, атеросклероз, повышение липолиза	Онкологические заболевания, СД 2 типа, ишемическая болезнь сердца, нарушение фертильности
Адипонектин	Улучшение чувствительности к инсулину; антиатерогенный эффект	СД 2 типа, ишемическая болезнь сердца
Висфатин	Инсулиноподобное действие	СД 2 типа
Резистин	Повышение инсулинорезистентности (?) Атерогенный эффект	Ожирение, СД 2 типа (?)
Кортизол (11 β -гидроксистероид дегидрогеназа тип 1)	Повышение инсулинорезистентности, липолиз	СД 2 типа, метаболический синдром
Эндоканнабиноиды	Повышение липогенеза, увеличение потребления пищи	Ожирение

Особенности адренергической иннервации адипоцитов могут влиять на скорость процессов липолиза и липогенеза, определяя количество депонированных триглицеридов в адипоците.

Жировая ткань висцеральной области имеет высокую метаболическую активность, в ней происходят процессы липолиза и липогенеза. Среди гормонов, участвующих в регуляции липолиза, важную роль играют катехоламины и инсулин: катехоламины — посредством взаимосвязи с α - и β -адренорецепторами, инсулин — через специфические рецепторы. Адипоциты висцеральной жировой ткани имеют высокую плотность адренорецепторов, особенно β_3 типа, и низкую плотность α -адренорецепторов и рецепторов к инсулину.

В последнее время большое внимание уделяют одному из адипокинов — адипонектину. В современной концепции генеза ожирения у детей и подростков ему придается значимая роль. Нарушение экспрессии или секреции адипонектина лежит в основе патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа на фоне избыточной массы тела. Этот протеин — нетипичный представитель адипоцитов. Его концентрация при ожирении парадоксально снижена в отличие от высоких уровней других известных адипокинов, например лептина и ФНО- α [45].

Адипонектин секретируется в белой жировой ткани под контролем гена *Adip1*, расположенного на 3-й хромосоме (3q27) [45]. Его средние уровни в плазме достаточно высоки (5–10 мкг/мл относительно 0,01% общего белка плазмы) [39]. Адипонектин циркулирует в крови в 3 формах, которые выполняют разные биологические функции: тримерной, гексамерной и с высокой молекулярной массой (400–600 кДа) [46]. Изоформа с высокой молекулярной массой наиболее активна ввиду большого сродства к его рецепторам.

У взрослых уровни адипонектина прямо коррелируют с возрастом [47]. Установлены гендерные различия в показателях общей фракции гормона, А-ВММ, соотношения А-ВММ/общий адипонектин: у женщин их содержание на 40% выше, чем у мужчин. В работе А. Ху (2005) показано достоверное понижение концентраций А-ВММ у пациентов с гипогонадизмом при заместительной терапии тестостероном [48]. Аналогичный результат выявлен при введении андрогенов в экспериментальном исследовании крыс [48]. Таким образом, снижение уровней наиболее активной фракции адипонектина — А-ВММ — под влиянием тестостерона объясняет половые отличия содержания гормона у взрослых.

У детей влияние изменения концентраций половых гормонов во время пубертата на уровни адипонектина полностью не изучено. В работе А. Bottner (2004) установлено уменьшение показателей общего адипонек-

тина в сыворотке у мальчиков по сравнению с девочками, начиная с III стадии полового развития по Таннеру [49]. Автором отмечена достоверная отрицательная корреляция между концентрацией гормона и стадией пубертата ($r=-0,48$; $p<0,0001$) в группе мальчиков, у девочек взаимосвязь между показателями не выявлена. Корреляционный анализ с уровнями половых стероидов, дегидроэпиандростерона показал сильную отрицательную связь значений адипонектина с тестостероном и надпочечниковым гормоном у мальчиков ($r=-0,42$; $p<0,001$ и $r=-0,2$; $p<0,01$) и отсутствие таковой у девочек.

По данным обследования 1632 детей 9, 13 и 16 лет Z. Punthakee (2006) выделил наличие гендерных различий в концентрации адипонектина: снижение на 17% у мальчиков по сравнению с девочками ($p<0,0001$) [50]. В 16 лет (постпубертат) средние уровни гормона были на 27,7% меньше у мальчиков ($p<0,0001$) и на 13,3% — у девочек ($p<0,0001$) относительно возраста 9 лет (допубертат) [50]. В работе T. Reinehr (2004) установлено достоверное повышение содержания адипонектина у девочек в пубертатный период относительно мальчиков ($p=0,017$), при отсутствии половых различий у детей допубертатного возраста ($p=0,833$), при этом отмечена тенденция снижения уровней адипонектина в процессе полового развития ($p<0,001$) [51]. В более ранних исследованиях гендерные различия в содержании этого протеина не выявлены, что может быть связано с включением в обследуемую когорту большинства детей с ранними стадиями пубертата [52, 53].

При ожирении у взрослых уровни общего адипонектина в сыворотке обратно коррелируют с ИМТ [54–57]. Концентрация адипонектина значительно повышается при голодании и снижении массы тела на фоне гипокалорийной диеты у пациентов с ожирением [55]. В исследовании A. Bottner (2004) установлены различия в показателях адипонектина у 200 детей с ожирением и нормальной массой тела. В группе пациентов с избыточной массой тела концентрация гормона была достоверно снижена относительно контроля ($p<0,01$) [49]. Отличия наблюдались в допубертатного периода, у подростков были более выражены. Отмечено уменьшение уровня адипонектина на каждую единицу повышения индекса массы тела на 8,1% у мальчиков, на 11,2% — у девочек ($p<0,0001$) [50].

Висцеральная жировая ткань играет важную роль в генезе ожирения и метаболического синдрома [58]. В работе C. Lara-Castro (2006) показана более сильная корреляция А-ВММ у взрослых пациентов с таким маркером висцерального жирового депо как соотношение «окружность талии/окружность бедер», по сравнению с индексом массы тела или общим содержанием жира [59]. В исследовании отмечена положительная

связь концентраций А-ВММ с липопротеинами высокой плотности и отрицательная — с показателями триглицеридов. В группе пациентов с метаболическим синдромом выявлено селективное снижение А-ВММ и соотношения А-ВММ/общий адипонектин [60], что указывает на активное участие фракции с высокой молекулярной массой в механизме защиты от метаболических нарушений при ожирении [58].

При исследовании 59 детей с ожирением S. Araki (2006) установил отрицательную взаимосвязь содержания общего адипонектина и А-ВММ с возрастом, ростом, массой тела, окружностью талии, площадью висцеральной жировой ткани. Отмечено более выраженное снижение показателей А-ВММ по сравнению с показателями общей фракции гормона [58].

Концентрация адипонектина имеет положительную взаимосвязь с чувствительностью к инсулину у взрослых [61–63]. В эксперименте показано, что адипонектин уменьшает инсулинорезистентность, стимулирует фосфорилирование тирозина — рецептора инсулина — и повышая действие инсулина в скелетной мышце и печеночной ткани [39, 61, 63]. Еще один способ влияния адипонектина на инсулинорезистентность заключается в снижении поступления жирных кислот в печень и стимуляции их окисления, что приводит к уменьшению продукции глюкозы печенью, а также синтезу ЛПОНП [61]. Взаимосвязь адипонектина с чувствительностью к инсулину подтверждается уменьшением ИР и повышением уровня этого адипокина в плазме при ограничении калорийности питания или снижении массы тела и приеме фармакологических препаратов (тиазолидиндионов) [64, 65]. Связь между низкими значениями адипонектина и ИР поддерживается ФНО- α и глюкокортикоидами — двумя медиаторами ИР, которые тормозят выделение адипонектина [66, 67].

В настоящее время опубликованы противоречивые результаты исследований взаимосвязи содержания адипонектина и маркеров метаболического синдрома в детской популяции. В работе A. Bottner (2004) отмечена сильная корреляция уровней адипонектина с индексами метаболического синдрома у детей: отрицательная — с $\text{НОМА}_{\text{ИР}}$ (гомеостатическая модель измерения ИР) ($r=-0,44$; $p<0,001$), показателями С-пептида ($r=-0,46$; $p<0,001$), пиком секреции инсулина на фоне ГТТ ($r=-0,36$; $p<0,001$), концентрацией мочевой кислоты ($r=-0,49$; $p<0,001$); положительная — с индексом чувствительности к инсулину ($r=0,42$; $p<0,001$), значениями ЛПВП ($r=0,26$; $p<0,01$) [49].

В исследовании Z. Punthakee (2006) не найдено прямого влияния адипонектина на маркеры ИР (базальный уровень инсулина, $\text{НОМА}_{\text{ИР}}$) в детской популяции [50]. Обсуждается наличие механизмов, нивелирующих влияние низких показателей адипонектина на развитие ИР у детей. По данным F. Vacha (2004), концентрация этого гормона в плазме положи-

тельно коррелировала с показателями периферической и печеночной чувствительности к инсулину ($r=0,67$; $p<0,001$ и $r=0,54$; $p<0,001$), значениями ЛПВП ($r=0,52$; $p<0,001$) и отрицательно — с уровнем проинсулина натощак и соотношением проинсулин/инсулин ($r=-0,64$; $p<0,001$ и $r=-0,43$; $p=0,003$) [68]. M. Gruz (2004) показал в исследовании достоверную взаимосвязь уровней адипонектина с возрастом ребенка ($r=-0,313$; $p<0,01$), ИМТ ($r=-0,385$; $p<0,001$), логарифмом $\text{НОМА}_{\text{ир}}$ ($r=-0,397$; $p<0,001$), массой тела ($r=-0,427$; $p<0,001$), концентрацией инсулина ($r=-0,3381$; $p<0,001$). Выявлена разница показателей адипонектина в группах детей с СД 2 типа и контрольной группы ($p<0,001$) [69].

Адипонектин обладает свойством подавления ангиогенеза [70], действуя как защитный фактор от опухолевого роста. Еще одна его протекторная функция заключается в антисклеротическом действии, механизм которого полностью не уточнен [39]. Обсуждается наличие обратной корреляции уровня адипонектина и других кардиоваскулярных факторов риска, таких как дислипидемия (содержание триглицеридов и липопротеинов низкой плотности) и артериальная гипертензия [71–73]. В работе N. F. Butte (2005) отмечена обратная связь уровня адипонектина и соотношения «триглицериды/липопротеины высокой плотности» с систолическим артериальным давлением ($p=0,001$) у 805 испанских детей [74]. В работе S. Pilz (2005) установлена достоверная обратная корреляция концентрации адипонектина с ТГ ($r=-0,14$; $p=0,04$), положительная — с ЛПВП ($r=0,21$; $p=0,006$), аполипопротеином-A1 ($r=0,34$; $p<0,001$). Не выявлено существенной взаимосвязи уровня адипонектина с ЛПНП и ЛПОНП, свободными жирными кислотами, липопротеином, гомоцистеином [75].

Лептин продуцируется адипоцитами белой жировой ткани и состоит из 146 аминокислотных остатков [76]. Циркуляция лептина в крови происходит в виде мономера с молекулярной массой 16 кДа. Его рецепторы находятся в периферических тканях, включая легкие, почки, печень, поджелудочную железу, надпочечники, яичники, гемопоэтические клетки и скелетные мышцы, плаценту, что позволяет говорить о лептине не только как о циркулирующем факторе насыщения.

Действие лептина проявляется на уровне гипоталамуса, где он связывается с об-рецепторами, вызывая активацию сигналов, которые тормозят прием пищи и повышают расход энергии. Лептин выполняет разнообразные эндокринные и нейроэндокринные функции, влияет на активность тиреотропной, соматотропной, кортикотропной, гонадотропной оси, участвует в регуляции иммунной и симпатической нервной систем, процессах коагуляции, гематопоэза, ангиогенеза, костного ремоделирования, развита плода [15, 77–82, 113, 114].

Большое влияние на понимание механизма действия данного нейрогормона оказало открытие его пульсаторной секреции с пиком значений в сыворотке в утренние часы. Выявленные циркадные колебания лептина сходны с подобными физиологическими характеристиками многих гормонов, находящихся под прямой или опосредованной регуляцией нейрогипофиза. Суточный ритм лептина совпадает с таковым пролактина, гонадотропина, тиреотропного гормона и мелатонина, но противоположен пульсаторной секреции АКТГ и кортизола. Установленный циркадный ритм продукции лептина наблюдается у пациентов с нормальной массой тела и с ожирением, независимо от возраста и толерантности к углеводам [83].

Полное отсутствие лептина или передачи сигнала от него приводит к развитию морбидного ожирения с выраженными нейроэндокринными отклонениями. Замещение эндогенным лептином нормализует массу тела и минимизирует нарушения у детей [87, 97] и взрослых [90].

Исследования последних лет свидетельствуют о большом значении гормональных и метаболических факторов в регуляции продукции лептина [84]. В экспериментах выявлено влияние инсулина на изменение секреции лептина у грызунов [85] и адипоцитов — у человека [86]. В экспериментальных работах не отмечено стимуляции секреции лептина при постпрандиальной физиологической гиперинсулинемии. Только длительное введение инсулина или его подпороговые дозы способны повышать уровень лептина [88, 89].

Установлена роль глюкокортикоидов в регуляции секреции лептина. В экспериментальных работах С. S. Mantzoros (1996) и J. P. Giacobino (1996) показано снижение экспрессии и концентрации лептина при активации агонистов β -адренергических рецепторов [91, 92]. Глюкокортикоиды оказывают стимулирующее влияние на синтез лептина и ингибирующее на механизм его центрального действия. Доказано наличие обратного действия лептина на регуляцию уровня глюкокортикоидов. Лептин оказывает непосредственное ингибирующее действие на концентрацию кортизола путем уменьшения базальной секреции и в ходе снижения АКТГ-индуцированного выброса [93].

Лептин участвует в регуляции иммунного ответа, повышая секрецию цитокинов и усиливая фагоцитоз [94]. Отмечена связь между активацией системы ФНО- α и концентрацией лептина в организме, что подтверждает действие цитокинов на экспрессию гена лептина. Показано стимулирующее влияние ИЛ-1 на уровень лептина в организме человека путем непосредственного или косвенного воздействия на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось [95].

Одним из важных достижений в исследовании лептина стала идентификация его рецепторов. Полная форма рецептора лептина необходима

для нормального энергетического равновесия, поскольку выявлено, что мутации этого гена приводят к развитию ожирения у мышей db/db и крыс Цукера (Zucker) [15].

Рецепторы лептина представлены в мозге (гипоталамусе, мозжечке, гиппокампе, таламусе, сплетении сосудистой оболочки, мозговом капиллярном эндотелии) и периферических тканях [15, 96]. Рецептор лептина связывает янус-киназы, тирозиновые киназы, участвующие во внутриклеточной передаче сигналов цитокина. Активация этих ферментов приводит к фосфорилированию членов семейства белков — переносчиков сигнала и активаторов транскрипции. В свою очередь белки STAT активируют транскрипцию генов-мишеней лептина [15].

Одним из механизмов инициации лептином экспрессии гипоталамических нейропептидов является возрастание уровня НПУ в аркуатном и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса [96] (рисунок 1.2).

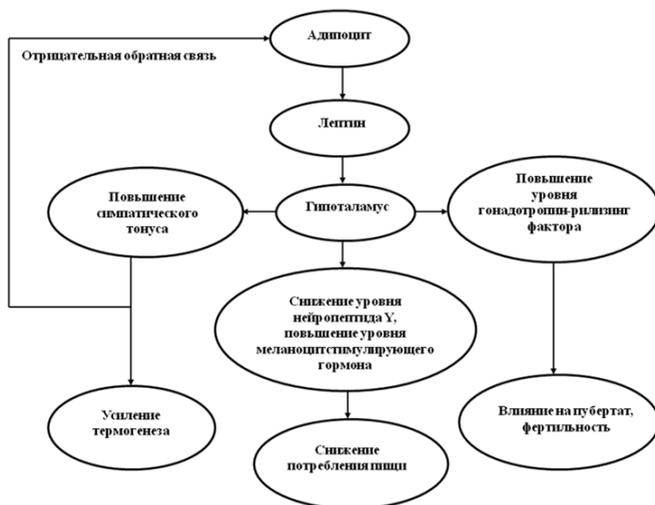


Рисунок 1.2 — Функционирование лептина

Установлено, что секреция НПУ стимулирует аппетит и активацию блуждающего нерва, приводя к гиперинсулинемии. Отмечается параллельная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с увеличением выброса в циркуляцию крови глюкокортикоидов. Индуцированная НПУ гиперинсулинемия стимулирует накопление жировой ткани, в то время как вызванная им гиперкортизолемиа сдерживает утилизацию глюкозы. Комбинация гиперинсулинемии и гиперкортизолемиа служит

основным стимулом для продукции адипоцитами лептина. Попадая в гипоталамус, лептин вступает во взаимодействие с рецепторами и по механизму обратной связи оказывает влияние на уровень НПΥ.

В настоящее время изучается роль рецепторов лептина, расположенных вне гипоталамуса. Введение лептина в эксперименте увеличивает фосфорилирование STAT-3 в нескольких областях вне гипоталамуса [97]. Введение лептина в IV желудочек и дорсальный вагусный комплекс значительно снижает аппетит и объем пищи [99].

Продукция лептина и его уровень в сыворотке крови повышаются с увеличением жирового депо организма [96, 137, 138]. Зависимость между концентрацией лептина и жировой массой носит скорее экспоненциальный, чем линейный характер [99]. Установлена взаимосвязь типа распределения жировой ткани (висцеральный или подкожный) с уровнем лептина в организме: экспрессия лептина более выражена в подкожном депо, что связано с различием адренергических рецепторных профилей жировых клеток [99, 109].

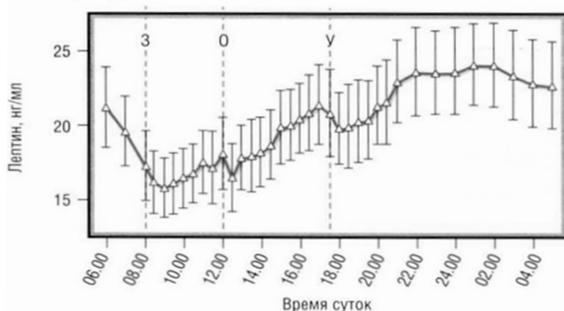
В исследовании W. F. Blum (1997) показано наличие выраженного полового различия в уровнях лептина у детей и подростков во время пубертата [101]. Гендерные различия в содержании лептина в сыворотке отмечены уже в I и II стадии по Таннеру. При достижении половой зрелости уровень лептина у девочек был более чем на 50% выше по сравнению с мальчиками с аналогичным количеством жировой массы. Это связано с более высоким уровнем продукции андрогенов у мальчиков при завершении пубертата и негативным влиянием тестостерона или дегидротестостерона на экспрессию лептина адипоцитами. В эксперименте *in vitro* показано уменьшение продукции лептина на 62% при добавлении в культуру адипоцитов андрогенов [107]. Отмечен рост уровня лептина у мальчиков с нормальной массой тела, предшествующий значительному увеличению циркулирующего тестостерона или размеров яичек в период пубертата [107]. Ко времени пика скорости роста концентрация лептина у мальчиков возвращалась к показателям препубертатного периода, тогда как индекс массы тела повышался соответственно степени полового развития. Увеличение концентрации андрогенов или изменение соотношения андрогены/эстрогены у мальчиков влияло как на уровень лептина, так и на уменьшение жировой массы в организме относительно свободной жировой массы [103, 104].

Половые гормоны воздействуют на величину секреции и действие лептина, вызывая относительную лептиновую резистентность [105]. Жировая ткань у девочек более чувствительна к действию гормонов, стимулирующих продукцию лептина, таких как инсулин и глюкокортикоиды [106].

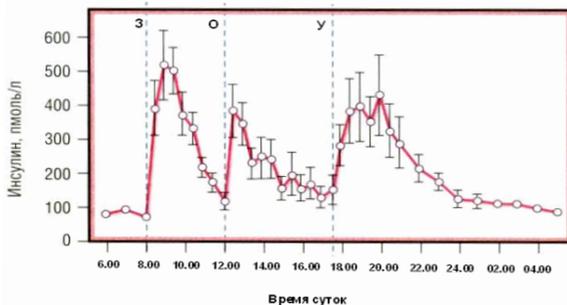
Одной из причин, объясняющих половые различия в содержании уровня лептина, может быть распределение жировой ткани. Подкожное жиρο-

вое депо продуцирует большее количество лептина, чем висцеральное. Таким образом, андройдное распределение жировой ткани может приводить к меньшему количеству выделяемого лептина по сравнению с гиноидным [107, 108]. Увеличение соотношения свободная жировая масса/жировая масса в процессе пубертата у мальчиков по сравнению с девочками может стать дополнительным объяснением половых различий лептинемии [108].

Значимым регулятором уровня лептина является диета, в частности выбор времени приема пищи и состава продуктов питания (рисунки 1.3, 1.4). Не установлено достоверного влияния на продукцию лептина кратковременных изменений в составе питания при условии сохранения постоянной массы тела и энергетического баланса организма [109]. В работе, проведенной А. В. Jenkins (1997), продемонстрирована прямая связь концентраций лептина с длительным введением в питание углеводов [110]. В исследованиях на животных показано, что увеличение содержания жира в рационе вызывает повышение секреции лептина [111].



**Рисунок 1.3 — Концентрация лептина в плазме крови в течение суток:
З — завтрак, О — обед, У — ужин**



**Рисунок 1.4 — Концентрация инсулина в плазме крови в течение суток:
З — завтрак, О — обед, У — ужин**

Снижение потребления пищи ведет к более выраженному подавлению уровня циркулирующего лептина относительно уменьшения количества жировой ткани. Таким образом, возникает дефицит лептина для данного объема жирового депо, который может быть причиной повышения аппетита и снижения расхода энергии в организме [15].

Таким образом, лептин необходимо рассматривать в качестве афферентного сигнала к ЦНС для модуляции долговременного энергетического гомеостаза и (или) кратковременного дисбаланса энергии в организме [112, 113].

Первоначально наблюдаемое влияние лептина на ожирение у мышей генетической линии *ob/ob* позволило предположить, что в основе развития ожирения лежит состояние дефицита лептина [114]. Данная теория не нашла широкого подтверждения в более поздних экспериментальных и клинических работах. В настоящее время опубликованы единичные сообщения о врожденном дефиците лептина [115] и дефектах рецептора лептина [116, 119]. Таким образом, ожирение у большинства взрослых и детей является следствием лептинорезистентности [15, 117, 118].

Молекулярная основа лептинорезистентности остается плохо изученной. В качестве ингибитора лептинового сигнала и фактора формирования лептинорезистентности рассматривается роль сигнального супрессора цитокина 3 [113]. В исследованиях M. W. Schwartz и соавт. (1997) выявлено влияние умеренной гиперкортизолемии в сочетании с ожирением на механизм взаимодействия лептина с его рецептором и развитием центральной лептинорезистентности [120]. Важным моментом, ограничивающим действие гормона, является специфическая кинетика попадания лептина в мозг. Предполагается, что происходит насыщаемый транспорт лептина, связанный с изоформами его рецепторов [113]. Экспериментально установлено, что при отсутствии у крыс всех изоформ рецепторов наблюдается выраженное снижение циркулирующего уровня гормона в головном мозге. У мышей линии *db/db*, с недостатком только длинных изоформ при наличии интактных коротких, наблюдается нормальный транспорт лептина через гематоэнцефалический барьер.

За последнее десятилетие понимание физиологических механизмов регуляции потребления пищи, контроля аппетита и массы тела претерпело значительные изменения [15, 39].

При избыточной массе тела наблюдается увеличение синтеза и секреции адипоцитами ФНО- α . Этот цитокин играет значимую роль в патогенезе ожирения, способствует развитию ИР, преимущественно в жировой ткани [39]. ФНО- α стимулирует синтез ИЛ-6 и лептина и снижает секрецию адипонектина [121]. Под его влиянием уменьшается активность тирозинкиназы инсулинового рецептора, усиливается фосфорилирование

серина субстрата инсулинового рецептора и снижается экспрессия переносчика глюкозы-4 в мышечной и жировой ткани. ФНО- α способствует развитию ИР и непрямым путем, повышая липолиз в адипоцитах [39].

Пропорционально нарастанию массы жировой ткани и ИР увеличивается концентрация ИЛ-6, который является ауто- и паракринным регулятором функции адипоцитов [39, 122]. В висцеральном жировом депо его секреция в 3 раза выше, чем в подкожном [39]. ИЛ-6 оказывает прямое воздействие на метаболические процессы путем подавления чувствительности рецепторов инсулина, стимулируя липолиз и тормозя секрецию адипонектина [123].

Значение ИЛ-6 в генезе ожирения в настоящий момент полностью не изучено. Кроме периферического механизма действия рассматривается и центральный. Установлено, что уровни ИЛ-6 в ЦНС отрицательно коррелируют с объемом жирового депо у пациентов с избыточной массой тела, что подтверждает центральный дефицит этого адипоцитокина при ожирении. В эксперименте на животных показано, что центральное введение ИЛ-6 уменьшает жировую массу у грызунов и способствует регрессу врожденного ожирения у мышей с дефицитом ИЛ-6 [124].

В изучении развития ИР при избыточной массе тела большое значение уделяется резистину [125, 126]. Обсуждается потенциальная роль этого адипоцитокина в качестве связующего звена между ожирением и СД 2 типа [39, 125, 126]. Установлено, что снижение экспрессии мРНК резистина адипоцитами ассоциировано с улучшением чувствительности к инсулину мышей с ИР. Резистин уменьшает скорость утилизации глюкозы 3T3-L1 адипоцитами. Этот эффект нейтрализуется при последующей обработке культуры клеток антителами к резистину. Полученные данные показывают роль резистина в генезе ИР.

Выявлено, что резистин уменьшает потребление жирных кислот и снижает метаболизм в скелетных мышцах через активацию аденозинмонофосфат (АМФ)-активируемую протеинкиназу [127]. Последние исследования на грызунах подтвердили, что печень является первым органом-мишенью действия резистина, ведущего к развитию печеночной ИР [128, 129].

Выделенный в 2005 г. адипокин висфатин синтезируется преимущественно в висцеральной жировой ткани, его экспрессия увеличивается со степенью ожирения. Он действует, стимулируя транспорт глюкозы в периферические ткани и тормозя продукцию глюкозы гепатоцитами. Висфатин связывает инсулиновый рецептор и стимулирует аутофосфорилирование рецептора и фосфорилирование тирозинов других белков, включая белки-субстраты рецептора инсулина [130]. При одинаковых концентрациях висфатин и инсулин имеют сходное влияние на формирование передачи

сигналов инсулина, однако концентрация висфатина в плазме значительно ниже (10%), чем инсулина. Выявлено повышение концентрации циркулирующего висфатина при гипергликемии у здоровых добровольцев [131]. В целом необходимы дополнительные исследования физиологической роли висфатина в регуляции обмена глюкозы.

Недавно открытый адипокин апелин (2005) секретируется в жировой ткани и других органах: почках, мозге, сердце [132]. Рассматривается его возможная роль в контроле секреции гипофизарных гормонов, гомеостаза жидкости и электролитов [39]. Выделение апелина значительно снижается при голодании и увеличивается при переедании. У пациентов с ожирением и гиперинсулинизмом значения этого адипокина в плазме существенно повышены [132].

В настоящее время активно обсуждается взаимодействие эндоканнабиноидной системы с жировой тканью [39, 133]. Эндоканнабиноиды — эндогенные липиды, секретируемые нейронами и связывающиеся с каннабиноидными рецепторами (КБР-1 и КБР-2). КБР-1 локализованы в центральной нервной системе и периферических тканях (жировой, желудочно-кишечном тракте, во всех органах эндокринной системы, печени, мышцах). КБР-2 находятся в клетках иммунной системы.

Пептиды, выделяемые адипоцитами (лептин, адипонектин), и грелин, секретируемый гастроинтестинальной системой, взаимодействуют с эндоканнабиноидной системой. Лептин оказывает прямое отрицательное действие на продукцию эндоканнабиноидов [133]. Синхронизация влияния эндоканнабиноидов и грелина приводит к гиперфагии. Последние экспериментальные исследования показали, что введение антагониста КБР-1 предупреждает индуцированный экзогенным применением грелина эффект потребления пищи у крыс [134].

Жировая ткань — один из органов-мишеней действия эндоканнабиноидов. При ожирении отмечается повышенная активность эндоканнабиноидной системы. Активация КБР-1 в адипоцитах стимулирует липогенез через изменение активности липопротеинлипазы [39]. Антагонисты КБР-1 тормозят липогенез и непосредственно стимулируют выделение адипонектина адипоцитами, повышают потребление глюкозы мышечной тканью, уменьшают липогенез в печени [39, 135].

Значительный интерес исследователей представляет изучение мутаций выделенного в жировой ткани PPAR- γ , связанного с обменом глюкозы, жира, ИР. Два отдельных члена семейства рецепторов, PPAR- α и PPAR- δ , активируются длинноцепочечными жирными кислотами. Активация PPAR- δ способствует адипогенезу и липогенезу в жировой ткани. PPAR- α увеличивает транскрипцию ряда ферментов, ответственных за окисление

жирных кислот [39]. PPAR- γ относится к факторам ядерной транскрипции и способствует дифференцировке адипоцитов. PPAR- γ тормозит экспрессию гена лептина и ФНО- α , регулирует выработку митохондриальных белков, разобщающих окислительное фосфорилирование [10]. Известны 3 изоформы продукта гена PPAR- γ , которые неравномерно представлены в тканях организма (рисунок 1.5).



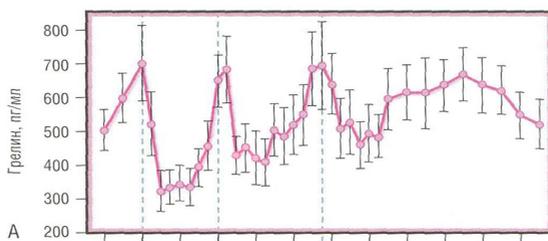
Рисунок 1.5 — Роль PPAR- γ в механизмах инсулинорезистентности

Активация PPAR- γ сопровождается подавлением экспрессии гена, кодирующего лептин. Введение агонистов PPAR- γ животным приводит к снижению экспрессии в жировой ткани ФНО- α , который способствует ИР и ингибирует секрецию инсулина островковыми клетками поджелудочной железы.

Секретируемый клетками гастроинтестинального тракта пептидный гормон грелин влияет на активацию орексигенных пептидов в гипоталамусе, обладая мощным действием на аппетит [39]. Грелин активирует нейроны гипоталамуса и аркуатных ядер, смежных с III желудочком, что приводит к выбросу соматотропного релизинг-гормона, НPY, агонистов меланокортин-рецептора, агути-протеина и в итоге — к положительному энергетическому балансу, благодаря стимуляции потребления пищи и снижению утилизации жира [136].

Уровень грелина выше натощак, после еды снижается [39, 136, 137], что позволяет предположить его участие в пищевом поведении (рисунок 1.6).

Введение грелина стимулирует у крыс потребление пищи, повышает массу тела и уменьшает утилизацию жира. У пациентов с ожирением внутривенная инфузия пептида вызывает увеличение количества принятой пищи на 28%. Кроме того, у таких пациентов выявлен ночной подъем уровня грелина, превышающий пики, ассоциированные с приемом пищи, что косвенно объясняет повышенный аппетит в позднее и ночное время [136, 138].



**Рисунок 1.6 — Концентрация грелина в плазме крови в течение суток:
З — завтрак, О — обед, У — ужин**

Уровни грелина натощак и после приема пищи не претерпевают изменений после краткосрочного ограничения калорийности [139]. Содержание пептида повышается только после уменьшения массы тела на фоне длительной диеты. Этим объясняется выраженное снижение массы тела у пациентов после резекции желудка по сравнению с лицами, соблюдающими строгую диету: после хирургического вмешательства уровень грелина уменьшается до неопределяемых значений. Высокий уровень грелина на фоне строгой диеты приводит к повышению чувства голода [138, 140].

Влияние грелина на обмен глюкозы и выработку инсулина неоднозначно. С одной стороны, он стимулирует секрецию инсулина у животных, с другой — выявлено его ингибирующее влияние на уровень инсулина, предварительно стимулированного глюкозой [142]. Это позволяет предположить, что постпрандиальное повышение уровня инсулина способствует снижению уровня грелина. У пациентов с ИР уровень грелина ниже, чем у людей с сопоставимым ИМТ и нормальной чувствительностью к инсулину [140, 141, 143, 144].

Изменения гена грелина могут вызывать ожирение в раннем детском возрасте или служить защитным механизмом накопления жира, однако роль полиморфизма грелина в контроле аппетита и потребления пищи окончательно не уточнена.

Заслуживает внимания изучение содержания грелина у пациентов с синдромом Прадера–Вилли. Выраженная гиперфагия при этом синдроме связана с повышенным уровнем грелина, причина которого не установлена. Ни грелин ни его рецептор не относятся к определенному участку хромосомы 15q11–13, ответственной за формирование заболевания. Возможно, дальнейшее изучение этого феномена поможет объяснить патогенез ожирения при синдроме Прадера–Вилли [144, 145].

1.3. Пищевое поведение и масса тела

В норме регуляция организмом пищевого поведения обеспечивает его потребности и сохранение оптимально увеличивающейся массы тела ребенка. Р. Шмидт (1985) рассматривал 2 системы регуляции пищевого поведения — кратковременную и долговременную [146]. Кратковременная регуляция обусловлена сокращениями пустого желудка (механорецепторы), уменьшением усвоения глюкозы клетками (глюкорелепторы), снижением теплопродукции (внутренние терморелепторы). Долговременное поддержание энергетического равновесия осуществляется путем суммирования процессов снижения теплопродукции и изменением жирового обмена с вовлечением липорепторы.

Полагают, что хорошо отрегулированная система пищевого поведения и аппетита возможна в случае, когда упорядоченные стимулы питания вызывают последовательный каскад периферических и центральных физиологических реакций. Таким образом, биологические реакции будут преобразовываться в поведенческие проявления [147]. Любое нарушение пищевого поведения приводит к ослаблению связи между поведением и нейрогормональным контролем аппетита, вызывая изменение энергетического баланса.

Современное общество, основываясь на биологических факторах риска, способствует достижению индивидуумом избыточного потребления энергии с пищей, приводящего к формированию ожирения [147].

Существуют доказательства отсутствия взаимосвязи физической активности и кратковременного контроля аппетита. Регуляторные механизмы пищевого поведения при определенных условиях (например, сидячий образ жизни, длительное пребывание за компьютером и др.) не приводят к снижению потребления энергии, что вызывает увеличение массы тела [147].

Потребление пищи ребенком может зависеть от продолжительности времени между приемами пищи, отражать врожденные или приобретенные в результате особенностей воспитания индивидуальные склонности к определенному блюду [146]. Начиная с грудного возраста, на врожденные безусловные пищевые рефлексы наслаиваются многочисленные условные рефлексы, образуя с течением времени фиксированный стереотип алиментарного поведения.

Вкус является одним из основных факторов, влияющих на пищевой выбор ребенка. Уже в период новорожденности наблюдается отчетливое предпочтение сладкого вкуса пищи горькому или кислому. У младенцев при употреблении сладкого раствора отмечается успокоительный эффект, при возможности выбора они предпочитают питье с большей концентра-

цией сахара. Установлена взаимосвязь между ответной реакцией организма на сладость и высвобождением нейропептидов (опиоиды, эндорфины).

В дошкольном возрасте дети в пищевых пристрастиях основываются на двух ведущих критериях: родственность ощущений и сладость вкуса. Наиболее предпочтительной оказывается пища с большей энергетической калорийностью на единицу массы тела, которая содержит сахар и жир. С другой стороны, именно сахар и жир являются теми компонентами, за счет которых происходит расширение рациона ребенка. Пиковый уровень предпочтения сладкого и потребления сахара отмечается к 12 годам [147].

В начале периода полового созревания наблюдается гендерное различие пищевых предпочтений: углеводов — у девочек, белков — у мальчиков. К завершению пубертата эти особенности существенно меняются в сторону выбора жирной пищи. Предпочтение жиров ассоциируется с увеличением массы тела, обусловленным повышением уровней нейромедиаторов (лептина, галанина, опиоидных пептидов), половых гормонов.

Пищевой выбор во многом определяется калорийностью еды и обилием. В настоящее время индустрия питания удешевила еду за счет широкой доступности растительных жиров, сахара, пищевых добавок (соя), усилителей вкуса. Пища, богатая жиром, имеет более разнообразный вкус и оказывается предпочтительной по сравнению с блюдами, содержащими сложные углеводы (овощи, фрукты, цельные злаки), всасывание которых происходит дольше.

Работы, посвященные пищевым предпочтениям пациентов с ожирением, указывают на то, что большая часть выбранных ими продуктов богата жирами или имеет высокую энергетическую плотность. Предполагается, что формирование избыточной массы тела связано преимущественно с увеличением энергетической ценности рациона при сохранении фиксированного объема еды. Пища с малой энергетической плотностью обеспечивает организм достоверно меньшим количеством энергии по сравнению с энергетически плотной пищей.

Считают, что предпочтение энергетически плотной пищи имеет внутриутробное программирование и реализуется при рождении ребенка [2]. С точки зрения эволюции существующие физиологические механизмы контроля аппетита и пищевого поведения направлены на защиту организма ребенка от энергетического дефицита. Но могут ли механизмы, связанные со вкусовыми предпочтениями, контролем аппетита и сытостью, противостоять современному феномену доступности и избыточности питания и ожирению? Представляет интерес мнение О.А. Скугаревского, рассматривающего ожирение в качестве своеобразного способа адаптации к современным внешним условиям [147].

Одним из серьезных осложнений детского ожирения является трудность социальной адаптации ребенка, которая проявляется комплексом эмоциональных и поведенческих нарушений. В работе Т. А. Wadden (1987) указывается на высокое сочетание у детей ожирения и психосоциальных расстройств, включая депрессивные симптомы [148]. Выраженные эмоциональные нарушения наблюдались у пациентов с низкими темпами снижения массы тела. Обследование детей с ожирением на стационарном лечении, и имевших нормальную массу тела, находившихся в домашних условиях, выявило прямое влияние ожирения на психологические факторы. В исследовании С. Braet (1997) у детей с ожирением отмечено увеличение поведенческих и эмоциональных расстройств при курсе терапии в клинике по сравнению с лицами, получавшими терапию амбулаторно [149]. Уменьшение массы тела при стационарном лечении ожирения сопровождалось достоверным улучшением психологического статуса ребенка [150]. Выявленная взаимосвязь снижения степени ожирения с проявлением эмоциональных нарушений подтверждает предположение о потенциальной роли избыточной массы тела в развитии психопатологических реакций, по крайней мере у детей с неудовлетворительными результатами коррекции массы тела.

В качестве одного из основных в формировании осложненных и морбидных форм детского ожирения рассматривается механизм компульсивного (патологически привычного) переедания в рамках «синдрома дефицита удовольствия», который связан со снижением уровня дофамина в головном мозге.

Вкусовая психостимуляция способна улучшить эмоциональное состояние ребенка, помочь ему в преодолении стресса. В случае недостаточного использования других видов психологического воздействия (двигательного, зрительного, звукового) вкусовая стимуляция приобретает и закрепляет характер компульсивных связей у детей. Постоянное переедание приводит к увеличению массы тела и прогрессированию ожирения.

В настоящее время активно изучается роль дофаминергической системы головного мозга в формировании пищевого поведения. Дофамин — основной нейромедиатор, участвующий в регуляции таких функций нервной системы, как двигательный контроль, нейроэндокринный механизм высвобождения гормонов, эмоциональное поведение, память и «реакции подкрепления», включая удовлетворение пищей. Его дефицит вызывает изменение аппетита. Центральные эффекты дофамина, связанные с потреблением пищи, различаются в зависимости от функционального состояния исследуемой области мозга. Например, мезолимбические дофаминовые проводящие пути участвуют в формировании положительных реакций подкрепления и избирательности употребления «вкусной» пищи [151, 152].

В регуляции механизма приема пищи и эмоциональных нарушений участвуют основные группы дофаминовых рецепторов: D1/D5, D2/D3, D4. Ключевую роль играет взаимодействие дофамина с D2-рецепторами, расположенными в латеральном и вентромедиальном гипоталамусе. Эти области мозга содержат рецепторы к гормонам, которые влияют на аппетит и связаны с развитием ожирения: лептину, инсулину, проопиомеланокортину и пептидам меланокортина [151, 152]. Исследования функциональной активности различных подтипов дофаминовых рецепторов выявили связь полиморфизма гена DR2 с ожирением у людей [152]. По данным литературы, установлено влияние инсулина и лептина на дофаминергическую систему среднего мозга с изменением пищевого поведения [153]. Обсуждается вопрос, является ли действие этих гормонов на структуры вентральной тегментальной области мозга физиологически значимым, поскольку известна малая плотность распределения инсулиновых и лептиновых рецепторов в данном участке мозга.

В исследованиях, посвященных изучению взаимодействия физиологического стресса и ожирения, основное внимание уделяется ЦНС и активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. В работе L. E. Кюо (2007) показано, что физический и физиологический стрессы способствуют прогрессированию ожирения посредством периферического воздействия НПУ, несмотря на его доказанное орексигенное влияние [154]. Под действием лептина возрастает уровень гипоталамических нейропептидов в аркуатном и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса. Секреция НПУ активирует симпатические нервные окончания посредством Y2-рецепторов, приводя к стимуляции жирового ангиогенеза, макрофагальной инфильтрации, дифференцировке преадипоцитов и пролиферации адипоцитов. Отмечается параллельная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с увеличением выброса в циркуляцию крови глюкокортикоидов и изменением уровня кортизол-связывающего глобулина, что повышает экспрессию Y2-рецепторов в абдоминальной жировой ткани. Нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси рассматривается как связующее звено между ожирением и эмоциональными расстройствами, например депрессией [155].

Индукцированная НПУ гиперинсулинемия стимулирует накопление жировой ткани, в то время как вызванная им гиперкортизолемия сдерживает утилизацию глюкозы организмом. Комбинация гиперинсулинемии и гиперкортизолемии является основным стимулом для продукции адипоцитами лептина. Попадая в гипоталамус, лептин вступает во взаимодействие с рецепторами и по механизму обратной связи влияет на уровень НПУ.

В последние годы механизмы компульсивного поведения (включая переедание) активно изучаются с позиций «синдрома дефицита удовольствия» (reward deficiency syndrome) [155], связанного со снижением уровня дофамина [156]. Имеются единичные исследования коморбидности ожирения и синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей [151], который успешно лечится нейромодуляторами (метамфетамином) и антидепрессантами (ингибиторами обратного захвата норадреналина). Хорошо известны нейропсихологические механизмы «синдрома дефицита удовольствия», равно как и синдрома дефицита внимания и гиперактивности: определенный «дефицит мотивации» и «дефицит исполнительских функций» (целенаправленного или самостоятельного поведения).

По данным ряда авторов, у детей, страдающих ожирением, развиваются выраженные психологические и эмоциональные проблемы, которые являются результатом социальной изоляции [156–159]. Такие дети стереотипно воспринимаются сверстниками и обществом как «нездоровые», «неуспевающие в школе», «неумелые», «с отсутствием гигиенических навыков», «ленивые». Часто подростки с ожирением являются жертвами психологических и физических издевательств сверстников с нормальной массой тела. Эти социальные проблемы можно рассматривать в качестве предикторов краткосрочных и долгосрочных психологических последствий, включающих низкую самооценку, неприятие собственного тела, низкое качество жизни, высокий уровень депрессий и суицидальных попыток.

Несмотря на негативное влияние ожирения на физическое здоровье, влияние избыточной массы тела на психический статус детей продолжает дискутироваться. J. Wardle в двух проведенных исследованиях (2005, 2006), используя опросники наличия депрессивных симптомов, выявил у подростков 14–15 лет положительную взаимосвязь ожирения с развитием депрессии [156, 157]. В работе D. L. Franco (2005) представлены результаты изучения распространенности эмоциональных расстройств в группе 1554 девочек с ожирением. Автор делает вывод о связи избыточной массы тела с низкой самооценкой, нарушениями поведения и депрессией [158].

Установлена взаимосвязь ожирения с депрессией у школьников допубертатного возраста. Достоверная ассоциация между ИМТ и симптомами депрессии наблюдалась у девочек ($r=0,14$, $p<0,1$), у мальчиков — нет ($r=0,01$, $p<0,78$). Эти гендерные различия могут частично объяснять разницу в распространенности депрессии у обследованных детей. По данным S. J. Egickson (2000), симптомы депрессии чаще встречались у девочек ($p<0,05$), степень их проявления была незначительной [161].

Половые различия распространенности депрессивных симптомов становятся более выраженными в пубертатном возрасте. В работе B. Хie

(2005) при исследовании когорты из 1655 подростков 11–15 лет подтверждено более значимое влияние ИМТ на развитие депрессии у девочек (общий эффект 0,27, $p < 0,05$) по сравнению с мальчиками (общий эффект 0,15, $p < 0,05$) [162]. Отмечено 4-кратное превышение депрессивных симптомов у молодых женщин с ИМТ более 40 кг/м² по сравнению с пациентками с ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м². У мужчин не выявлено аналогичной взаимосвязи показателей ИМТ или окружности талии с эмоциональными нарушениями [163].

Подростковый период — один из важных периодов в жизни человека. Происходят существенные нейрогормональные изменения, физиологическая и психологическая перестройкой организма, адаптация ребенка к социальным и поведенческим моделям. Именно в этом возрасте отмечается увеличение числа случаев ожирения и эмоциональных нарушений. I. S. Egermis (2011) и S. Flothes (2004) выявили высокую распространенность депрессии у подростков с ожирением вследствие социального неприятия, дискриминации, негативных стереотипов, отрицания образа собственного тела [164, 165].

Имеются научные доказательства того, что не только ожирение может способствовать формированию депрессии, но и сама депрессия является фактором риска развития избыточной массы тела у детей. В исследованиях E. S. Becker (2001), H. Baumeister (2007), I. P. Richardson (2006) подчеркивается четкая взаимосвязь ожирения и эмоциональных расстройств [166–168]. U. Halbrech (2007) в своей работе отмечает влияние атипичной депрессии, которая является наиболее распространенной формой заболевания, на прогрессирование ожирения [169]. Депрессия характеризуется сменой настроения, нейровегетативными признаками (увеличение массы тела, гиперфагия, гиперсомния), наблюдаемыми и при ожирении. Эта форма депрессии без определенных возрастных особенностей описана у детей и подростков.

Dragan A. (2007) высказала мнение, что ожирение и депрессия являются одной болезнью с различным сроком манифестации. Связь ожирения и депрессии зависит от пола, степени избытка массы тела, выраженности симптомов депрессии, социально-экономического статуса пациента и его семьи, семейного анамнеза, наличия эмоциональных нарушений [170]. Предложена модель «генетической корреляции» и «корреляции окружающей среды» между ожирением и депрессией. При «генетической корреляции» эта взаимосвязь может быть обусловлена набором генов, которые вызывают сочетание депрессии и ожирения. В основе «корреляции окружающей среды» лежит возможное существование «общего жизненного опыта», который тоже приводит к развитию данных заболеваний. Эта мо-

дель не полностью объясняет патогенетическую связь ожирения и депрессии. Она может быть использована только как эмпирический каркас при изучении генетической эпидемиологии.

По результатам исследования национальной выборки 39542 французских подростков А. Revah-Levy (2011) установил отсутствие гендерных различий в отношении ИМТ и симптомов депрессии. Показано, что девочки с избытком массы тела более подвержены развитию депрессивных расстройств, чем девочки-подростки с ожирением (гипотеза «fat and jolly») [169]. У мальчиков имеет место U-образная зависимость депрессии от ИМТ: при дефиците массы тела или морбидных вариантах ожирения симптомы депрессии более выражены. У девочек вначале отмечается U-образная кривая, которая далее переходит в выпуклую часть. Это говорит, во-первых, о том, что у девочек с избытком массы тела уровень депрессии выше, чем у девочек с нормальной массой тела, во-вторых, степень депрессии у девочек с избытком массы тела выше, чем у сверстниц с ожирением. Результаты работы А. Revah-Levy (2011) совпадают с данными, полученными ранее J. Wardie (2006) на небольшой выборке подростков: наблюдалась большая частота симптомов депрессии у девочек с избыточной массой тела по сравнению со сверстницами с ожирением.

В публикации L.M. De Wit (2010) высказывается гипотеза о существовании разницы между психоэмоциональными расстройствами у мальчиков и девочек с ожирением [172]. В других исследованиях установлена линейная зависимость (положительная или отрицательная): чем выше ИМТ, тем выше уровень депрессии у детей, выраженность которой зависит от пола: у мальчиков более высокий ИМТ способствует тяжелым формам депрессии, в то время как у девочек эта зависимость не всегда очевидна [170, 173]. Гендерные различия взаимосвязи ожирения с эмоциональными нарушениями выявлены S. Cortese (2009). У девочек с избытком массы тела отмечался более высокий уровень психоэмоциональных расстройств по сравнению с мальчиками, у которых более выраженные признаки депрессии наблюдались при ожирении [173].

Тяжелые формы депрессии могут стать причиной дальнейшего нарастания массы тела. При обследовании группы 9374 подростков 12–19 лет Е. Goodman (2002) доказал резкое увеличение риска последующего развития ожирения у детей с депрессивными симптомами [174]. По мнению D.S. Pine (2001), психоэмоциональные и депрессивные расстройства в подростковом возрасте являются предиктором ожирения у молодых взрослых. В ряде исследований установлено, что у взрослых с депрессивными симптомами в детском возрасте ИМТ был выше, чем у лиц без выявленных в детстве эмоциональных нарушений [174, 175].

В работе D. Ozmen (2007) показано, что физическая активность оказывает положительное влияние на психическое здоровье детей и подростков вследствие снижения ИМТ и удовлетворенности образом собственного тела [176]. Известны работы, авторы которых не выявили взаимосвязи ожирения с эмоциональными расстройствами, что может быть объяснено малой выборкой обследованных пациентов, использованием опросников только для детей, без дополнительного анкетирования родителей, разными методиками выявления и оценки депрессивных нарушений [177, 178].

Нарушения пищевого статуса детей при детских неврозах и психозах подтверждают существенную роль высших отделов головного мозга в формировании определенного пищевого поведения. Специфическая характеристика работы головного мозга при ожирении заключается в формировании пищевых реакций и их динамическом изменении в связи с принятием пищи. Особенность пищевого поведения ребенка с ожирением заключается в приеме пищи в объеме, значительно превышающем потребность организма, результатом чего становится увеличение нормальной исходной массы тела за счет жировой ткани.

ГЛАВА 2 ИСТОКИ ПРОБЛЕМЫ ДЕТСКОГО ОЖИРЕНИЯ. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

2.1. Распространенность ожирения у детей

На протяжении последних 20 лет отмечается прогрессирующий рост числа пациентов детского возраста с избыточной массой тела и ожирением. По данным национальных эпидемиологических исследований, от 10 до 40% детей в индустриальных странах имеют избыточную массу тела, а 15% страдают ожирением [179–181]. Наблюдается увеличение числа случаев ранней манифестации заболевания. В исследованиях, выполненных М. Wake (2007) и V. Vaska (2004), каждый 4-й дошкольник Австралии имел избыточную массу тела или ожирение [182, 183]. Распространенность заболевания за период наблюдения с 1995 по 2002 г. выросла на 67% у девочек и на 70% у мальчиков [183]. Аналогичные данные приведены в статистическом отчете Национального центра статистики здоровья (Канада) [180]. В Швеции до 25% детей к 10 годам имеют избыточную массу тела [184]. При обследовании 4289 детей Баварии (Германия) 5–6 лет, проведенном А. М. Toschke (2005), у 11% обнаружена избыточная масса тела [181].

Сравнительная оценка распространенности детского ожирения в разных странах до недавнего времени была затруднена ввиду отсутствия единых стандартов интерпретации показателей избыточной массы тела в данной возрастной группе. В 70-х гг. XX в. считалось, что число детей с ожирением составляло от 3 до 20%. Приводились более значительные показатели: от 10 до 40% детей в США и около 6% школьников в Европе [185, 186]. Подобная картина наблюдалась и в СССР — показатели ожирения соответствовали 14%, по данным одних авторов, или 9,5% у мальчиков и 13% у девочек — по сведениям других [185, 187].

Интересны результаты, полученные М. Borjeson (1962) при обследовании 69582 стохгольмских школьников 7–15 лет [188]. Распространенность ожирения в выборке увеличивалась с возрастом, но не превышала 7%. Частота встречаемости патологии у мальчиков и девочек имела выраженное различие: до 10-летнего возраста отмечалось преобладание ожирения у девочек, затем — временное увеличение распространенности у мальчиков. В исследованиях J. Lloyd и O. Wolff (1982) установлены другие особенности соотношений распределения ожирения у мальчиков и девочек 7 и 14 лет [189]. У мальчиков 7 лет ожирение выявлено в 2% случаев, у 14-летних — в 7%. Среди девочек ожирение наблюдалось в 4 и 10% случа-

ев соответственно. У английских детей 7 лет распространенность ожирения оказалась меньшей, чем у шведских, а в 14 лет, напротив, — большей. В обеих возрастных группах отмечено преобладание числа девочек с ожирением над числом мальчиков. Эту закономерность следует сопоставлять с тенденцией относительно более высокого содержания подкожного жира у новорожденных девочек по сравнению с новорожденными мальчиками. Большую распространенность ожирения у подростков по сравнению с детьми 7-летнего возраста отметили и украинские ученые Л. А. Мостовая и С. П. Петраш (1982) [187].

В индустриально развитых странах за последние 20 лет распространенность ожирения среди детей от 6 до 11 лет увеличилась вдвое (с 7 до 13%), среди подростков от 12 до 19 лет — почти в 3 раза (с 5 до 14%) [1].

Отмечаются национальные различия в частоте встречаемости избыточной массы тела и ожирения в детской популяции. По результатам сравнительного перекрестного исследования подростков в 13 странах Европы, Израиля и США установлено, что избыточная масса тела наиболее распространена среди 15-летних школьников Ирландии, Греции, Португалии и США (таблица 2.1) [190]. В Европе избыточная масса тела и ожирение чаще встречается среди детей западных и южных регионов континента. Так, в странах Средиземноморья уровень избыточной массы тела в детской популяции составляет 20–40%, в странах Северной Европы распространенность ниже — 10–20% [191].

Таблица 2.1 — Распространенность ИМТ более 85-й перцентили и более 95-й перцентили среди 15-летних подростков, %

Страна	Мальчики		Девочки	
	≥85-й	≥95-й	≥85-й	≥95-й
Австрия	11,6	5,1	10,9	4,4
Бельгия	13,1	5,2	15,4	5,8
Чехия	8,1	1,9	9,3	3,5
Дания	10,4	3,2	18,2	6,5
Финляндия	15,6	4,9	14,5	5,1
Франция	9,8	2,7	12,8	4,0
Германия	14,2	5,4	14,8	5,1
Греция	28,9	10,8	16,4	5,5
Ирландия	19,3	2,8	14,2	4,7
Израиль	20,1	6,8	16,4	6,2

Страна	Мальчики		Девочки	
	≥85-й	≥95-й	≥85-й	≥95-й
Литва	5,2	0,8	8,1	2,1
Португалия	14,3	5,2	20,8	6,7
Словакия	16,5	4,4	11,3	1,1
Швеция	12,3	4,0	12,3	3,4
США	28,2	13,9	31,0	15,1
Всего	15,0	5,3	15,3	5,5

Заслуживает внимания изучение динамики распространенности избыточной массы тела в странах постсоветского пространства. По данным Бюро медицинской статистики Комитета по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, с 1991 по 1997 г. среди детей до 14 лет первичная заболеваемость ожирением выросла с 0,81 до 1,27 случая на 1000 детей того же возраста, общая заболеваемость — с 3,5 до 5,2 случая. Аналогичная тенденция отмечена среди подростков от 15 до 17 лет: первичная заболеваемость за этот период увеличилась с 3,4 до 4,1, общая — с 19,1 до 20,6 на 1000 подростков [192]. При обследовании школьников благополучного в экологическом отношении Смольнинского района Санкт-Петербурга наличие избыточной массы выявлено у 15,9%, ожирения — у 4,5% [193]. В г. Череповце, занимающем 5-е место среди городов России по валовому выбросу загрязняющих веществ в атмосферу, в 1996 г. ожирение отмечено у 4,7% школьников [194].

В 2006 г. в Российской Федерации ожирение было диагностировано у 5,5% детей, проживающих в сельской местности, и у 8,5% городских детей [1]. Сравнительный анализ частоты встречаемости алиментарного ожирения у детей от 3 до 15 лет в Центральном Казахстане выявил значительные колебания: от 10,2% у городских детей русской национальности до 2,4% в сельском районе с преимущественно казахским населением [194].

Представляют интерес данные о распространенности избыточной массы тела в детской популяции нашей республики. В исследовании В.В. Строгого (2011) наибольшее количество детей и подростков с избытком массы тела и ожирением зарегистрировано в г. Минске (18,67 и 9,63% соответственно), наименьшее — в сельской местности (7,95 и 4,53% соответственно) [195]. Эти результаты подтверждают негативное влияние на детское население урбанизации и связанных с ней низкой физической

активности, избыточного потребления пищи с богатым содержанием легкоусвояемых углеводов и жиров, неблагоприятной социальной среды. При выборочном изучении более 3000 индивидуальных карт развития детей школьного возраста установлено, что избыточную массу тела имели 11,36% обследованных (12,6% девочек и 10,33% мальчиков в группах, разделенных по полу). Частота встречаемости ожирения составила 7,38% с незначительным преобладанием мальчиков (58,79%), особенно в группе 11–12 лет (25% от всех лиц мужского пола с ожирением). В старших возрастных группах число детей с ожирением оставалось стабильным и имело тенденцию к снижению (в 17 лет — 5,4%). Частотных различий среди девочек с ожирением в зависимости от возраста не выявлено [195].

Раннее детское ожирение рассматривается как один из важных предикторов формирования избыточной массы тела у взрослых. Несмотря на то что ожирение, манифестирующее в детском возрасте, в последующем сохраняется только у 25% взрослых пациентов, избыточная масса тела, появившаяся до 9 лет жизни и прогрессирующая в период пубертата, определяет развитие морбидного варианта заболевания ($ИМТ > 40 \text{ кг/м}^2$) [196].

Нами проведено скрининговое обследование 1008 детей 2–6-летнего возраста из 8 детских садов 3 административных районов г. Минска методом случайной выборки с целью определения распространенности избыточной массы тела и ожирения у дошкольников крупного индустриального центра.

Оценку ИМТ проводили по центильным таблицам С. А. Ляликова (2009) [197] (приложение 1, 2). На основании анализа данных антропометрии выделено 4 группы детей: с недостаточной массой тела ($n=15$), нормальной (группа контроля, $n=883$), избыточной массой тела (ИМ, $n=61$) и ожирением (О, $n=49$). Группа детей с дефицитом массы тела вследствие малого количества наблюдений не включена в обработку. Мы наблюдали одинаковое соотношение девочки/мальчики во всех обследованных группах: среди детей с нормальной массой — 50,8 и 49,8%, с избыточной — 47,5 и 52,5%, с ожирением — 51,0 и 49,0% соответственно.

Средний возраст у дошкольников с избыточной массой тела ($5,6 \pm 1,2$, Ме 5,8 [2,8; 7,2] года) и ожирением ($5,8 \pm 1,0$, Ме 5,9 [3,0; 7,2] года) был выше, чем у детей с нормальной массой тела ($4,9 \pm 1,4$, Ме 4,6 [2,5; 7,1] года) ($p < 0,05$). Не выявлено достоверных различий по полу и возрасту в группе контроля (девочки $5,0 \pm 1,5$ года, мальчики — $4,9 \pm 1,5$ года), в группе ИМ ($5,2 \pm 1,4$ года и $5,8 \pm 1,1$ года), в группе О — $5,7 \pm 1,0$ года и $5,9 \pm 1,1$ года соответственно ($p > 0,05$).

У обследованных детей дошкольного возраста с нормальной и избыточной массой тела и ожирением проанализированы различия по антропометрическим параметрам (таблица 2.2).

Таблица 2.2 — Результаты скринингового обследования дошкольников, $M \pm m$

Показатель	Группа контроля		Группа ИМ+О		Всего	p
	девочки	мальчики	девочки	мальчики		
Возраст	5,0±1,5	4,9±1,5	5,4±1,8	5,7±1,7	5,6±1,7	0,05
Масса тела, кг	22,5±4,4 ^a	21,1±5,1 ^b	30,1±7,8 ^{a,c}	32,2±8,4 ^{b,c}	26,9±8,0	0,0001
Рост, см	118,1±11,0	116,0±15,5	118,1±15,5	120,2±13,2	118,2±14,0	0,27
ИМТ, кг/м ²	16,0±1,0 ^d	15,5±1,3 ^e	21,4±2,7 ^d	22,0±3,1 ^e	19,0±3,8	0,0001
ОТ, см	52,7±3,4 ^f	53,7±3,3 ^g	64,0±7,3 ^f	65,9±7,9 ^g	59,6±8,3	0,0001
САД, мм рт. ст.	98,8±8,3	101,7±9,9	97,7±13,5	102,3±11,2	99,9±11,1	0,20
ДАД, мм рт. ст.	63,2±9,2	63,1±10,4	60,4±11,8	61,9±9,0	61,7±10,2	0,4

Примечание — ^{a, b, d, e, f, g} Различия средних значимы при $p=0,0001$; ^c различия средних значимы при $p=0,024$.

Отмечено повышение показателей массы, ИМТ, ОТ у девочек и мальчиков группы ИМ+О по сравнению параметрами здоровых сверстников ($p=0,0001$ во всех случаях). В группе ИМ+О показатели массы тела мальчиков превышали таковые у девочек ($p=0,024$). У детей контрольной группы достоверной гендерной разницы между значениями массы тела не наблюдалось ($p>0,05$). По показателям ИМТ и ОТ половых различий в группах не выявлено. Уровни САД и ДАД достоверно не отличались в зависимости от ИМТ и пола ($p>0,05$).

Представляет интерес выявленное в ходе скрининга распределение групп дошкольников по показателям массы тела в зависимости от возраста. Установлена тенденция проявления избыточной массы тела и ожирения у дошкольников более старшего возраста (таблица 2.3). Выявлены возрастные пики формирования избыточной массы тела и ожирения: 5 лет (24,7 и 34,7% соответственно) и 6 лет (40,9 и 44,9% соответственно) ($p<0,01$). Уменьшение количества детей с избыточной массой тела в возрастной период 7 лет и более может быть обусловлено недостаточной выборкой, прошедшей скрининг.

По результатам скрининга детей установлено, что 5,7% дошкольников, посещающих детские учреждения, имели избыточную массу тела, 4,6% — ожирение.

Ожирение в дошкольном возрасте является фактором риска последующего сохранения избыточной массы тела у взрослых. Ранний «скачок ожирения» у детей следует оценивать с точки зрения потенциального формирования метаболических осложнений заболевания, увеличения случаев инвалидности и смертности во взрослой популяции. Необходимо исследовать

довать истинную картину распространенности ожирения у детей в разные возрастные периоды.

Таблица 2.3 – Распределение дошкольников по показателям массы тела в зависимости от возраста (результаты скрининга), абс. (%)

Группа	Возраст, лет						Всего
	<2	2	3	4	5	6	
Нормальная масса	5 (0,5)	109 (12,1)	211 (23,5)	192 (21,4)	180 (20,1)	201 (22,4)	898 (89,7)
ИМ	0 (0)	3 (4,9)	6 (9,8)	12 (19,7)	15 (24,7)	25 (40,9)	61 (5,7)
Ожирение	0 (0)	1 (2,2)	3 (6,1)	6 (12,2)	17 (34,7)	22 (44,9)	49 (4,6)
Итого	5 (0,5)	113 (11,2)	220 (21,8)	210 (20,8)	212 (21,1)	248 (24,6)	1008 (100)

В настоящее время получение полной информации о числе детей с избыточной массой тела и ожирением затруднено в связи с отсутствием скрининговых исследований, диагностированием заболевания по обращаемости, недостаточной мотивацией и пониманием педиатрами, врачами общей практики и родителями необходимости обследования и лечения таких детей.

2.2. Факторы риска развития избыточной массы тела и ожирения в детском возрасте

Генетические, наследственные, внешние воздействия повышают риск развития ожирения в детском возрасте. Исследования последних лет позволили выделить несколько критических периодов появления избыточной массы тела у детей и подростков, к ним относятся: беременность матери, ранний «скачок ожирения» (2–6 лет), пубертат [196].

Факторами, способствующими ранней манифестации заболевания, являются избыточная масса тела и ожирение родителей, гестационный сахарный диабет, курение матери во время беременности, крупная масса новорожденного, раннее искусственное вскармливание, быстрое увеличение массы тела ребенка в первые 2 года жизни, алиментарное перекармливание, избыточный просмотр телепередач, низкий социальный статус семьи [1, 198].

Возраст от 2 до 6 лет относится к периоду потенциального развития ожирения, что связано с выработкой и закреплением стереотипа пищевого поведения, формированием показателей физической активности под влиянием семейных и общественных традиций. Согласно гипотезе, пред-

ложенной R. A. Jones и соавт. (2009), «весовой статус» ребенка зависит от совокупности факторов риска со стороны самого пациента (возраст, моторное развитие, физическая активность, пол, пассивная деятельность), семьи (расположение и количество телевизоров и компьютеров, просмотр телепередач во время приема пищи, привычки и традиции относительно физической активности и времени просмотра телевизора, видео, компьютерных игр, разнообразие питания), общества (урбанизация, доступность занятий спортом и физической культурой, наличие спортивных площадок, парков и др.) [199].

Основные внешние механизмы возникновения ожирения — нарушение пищевого поведения и недостаточная физическая активность. Эти стереотипы вырабатываются у детей от 2 до 6 лет под влиянием традиций семьи и общества. Среди возможных поведенческих факторов развития ожирения выделяют низкую физическую активность, малоподвижный образ жизни (телевизор, компьютер), употребление высококалорийной пищи с большим содержанием легкоусвояемых углеводов, изменение режима питания (пища с максимальной калорийностью приходится на 2-ю половину дня) [199, 200].

В настоящее время обсуждается влияние питания на показатели лептина — одного из гормонов, играющего значимую роль в генезе детского ожирения. При проведении проспективного исследования школьников M. Nakanen (2004) не найдено взаимосвязи концентрации лептина, суточной калорийности пищи и количества жира в рационе [201]. Имеются данные о стимуляции секреции лептина при поступлении пищи в организм вследствие непосредственного воздействия инсулина на адипоциты. У детей разного возраста с факторами риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы установлена положительная корреляция лептинемии и повышенных уровней липидов в крови, инсулина и индексов ИР [202].

На формирование избыточной массы в детском возрасте оказывают влияние семейные факторы. В семьях, где родители или близкие родственники имеют избыточную массу, больше вероятность развития ожирения у детей. Это обусловлено воздействием генетических факторов и влиянием семейных традиций питания и стиля жизни (родительские стереотипы пищевого поведения и физической активности).

Раннее введение в рацион ребенка высококалорийной пищи с повышенным содержанием углеводов и жиров, семейные пищевые предпочтения оказывают существенное влияние на формирование привычек питания ребенка. Заслуживают внимание результаты обследования детей от 0 до 10 лет, матери которых проходили бариатрическое хирургическое лечение: 12,5% детей выборки имели избыточную массу тела, 32,5% стра-

дали ожирением [203]. Анализ суточного рациона показал превышение возрастных норм калорийности у детей с избыточной массой тела на 40%, за счет высокого уровня потребления жиров (28,3 против 25,3% в группе детей с нормальной массой тела, $p < 0,025$) при тенденции уменьшения содержания углеводов (60,0 против 62,6% соответственно, $p < 0,006$).

По мнению L. L. Birch (2000), понимание матерями риска развития ожирения у дочерей, ограничение легкоусвояемых углеводов и животных жиров в пищевом рационе приводит к выработке адекватных правил кормления ребенка, что оказывает влияние на массу тела и стереотипы питания девочек в будущем [204].

Представляют интерес результаты изучения потенциальных факторов риска (внешних, семейных) и их влияния на формирование избыточной массы тела у дошкольников. В выполненном нами исследовании (2009–2010 гг.) использовался метод анкетирования родителей по опросникам оценки питания и ФА детей (Physical activity questionnaire of children (PAQ-C)) (приложения 3, 4), анкетирование прошли 410 респондентов. Проводился анализ факторов питания: частоты употребления сладостей, тортов и выпечки, сладких напитков, продуктов быстрого приготовления — фаст-фуд («продукты риска») — в будние дни (ФП 1) и в выходные (ФП 2). Показатели ФП 1 и ФП 2 оценивались в баллах: 0 — не употребляет, 1 — употребляет несколько раз, 2 — употребляет ежедневно. Проанализирован аппетит ребенка в зависимости от времени суток (ФП 3). Изменение аппетита ранжировалось по баллам: 0 — аппетит не повышен, 1 — повышен утром, 2 — повышен днем, 3 — повышен вечером и 4 — повышен в течение суток.

В опроснике PAQ-C физическая активность разделена на 4 группы в зависимости от уровня:

- «спорт» — активность высокой интенсивности, вызывающая значительное учащение сердцебиения: занятия физкультурой и спортом;
- ФАС — физическая активность средней интенсивности, вызывающая выраженное учащение сердцебиения: подвижные игры на детской площадке, небыстрая езда на велосипеде, прогулки быстрым шагом, уборка квартиры и т. д.;
- ФАН — физическая активность низкой интенсивности, не вызывающая учащения сердцебиения: спокойные игры, в т. ч. компьютерные, рисование, прослушивание музыки, просмотр телепередач и т. д.;
- «ТВ+комп»: из группы 3 выделена продолжительность просмотра телепередач и нахождения за компьютером, которая оценивалась в минутах в сутки.

Некоторые авторы в качестве потенциальных факторов риска развития ожирения выделяют ФА низкой и высокой интенсивности, частоту употребления с пищей сахара и сладостей, сладких напитков, фаст-фуд [1, 187].

По результатам анкетирования установлено отсутствие гендерных отличий ($p>0,05$) в значениях ФАН в течение недели (таблица 2.4). По показателям «спорт» отмечены различия по полу: у мальчиков – более высокий уровень и продолжительность в течение недели ($p<0,05$). При анализе употреблении сахара и сладостей, сладких напитков и продуктов фаст-фуд различий по полу не выявлено ($p>0,05$).

Таблица 2.4 — Показатели ФА и питания у дошкольников (результаты анкетирования)

Показатель	Девочки	n	Мальчики	n	p
ФАН в будни, мин/сут (M±m):	120,6±78,5	165	119,6±76,8	177	
менее 60	24,8%	41	20,9%	37	>0,05
60–180	57,0%	94	63,3%	112	
более 180	18,2%	30	15,8%	28	
ФАН в выходные, мин/сут (M±m):	212,4±132,0	166	194,2±125,9	174	
менее 60	10,2%	17	12,1%	21	>0,05
60–180	37,4%	62	44,3%	77	
более 180	52,4%	87	2,3%	4	
«Спорт» в будни, мин/сут (M±m):	16,5±22,9	173	23,0±27,2	186	
менее 60	83,2%	144	70,4%	131	<0,05
более 60	16,8%	29	29,6%	55	
«Спорт» в выходные, мин/сут (M±m):	24,9±34,3	174	42,7±58,7	186	
менее 60	73,0%	127	60,8%	113	<0,05
более 60	27,0%	47	39,2%	73	
Показатель	Девочки	n	Мальчики	n	p
«ТВ+комп» в будни, мин/сут (M±m)	29,5±22,3	159	35,5±30,6	167	
менее 60	66,0%	105	60,5%	101	>0,05
более 60	34,0%	54	39,5%	66	
«ТВ+комп» в выходные, мин/сут (M±m)	56,8±46,8	161	61,3±53,8	164	
менее 60	38,5%	62	36,6%	60	>0,05
более 60	61,5%	99	63,4%	104	
Сладости в будни:		199		211	
не употребляет	2,0%	4	0,9%	2	>0,05
2–3 раза	39,2%	78	41,2%	87	
ежедневно	58,8%	117	39,2%	122	

Окончание таблицы 2.4

Сладости в выходные: не употребляет иногда часто	1,5%	194		211	>0,05
	38,2%	3	1,4%	3	
	60,3%	74	44,3%	93	
		117	54,3%	114	
Сладкие напитки в будни: не употребляет 2–3 раза ежедневно	54,6%	196		208	>0,05
	34,2%	107	45,2%	94	
	11,2%	67	42,3%	88	
		22	12,5%	26	
Сладкие напитки в выходные: не употребляет иногда часто	190	190		202	>0,05
	54,7%	104	46,5%	94	
	33,2%	63	39,9%	81	
	12,1%	23	13,6%	27	
Фаст-фуд в будни: не употребляет 2–3 раза	81,1%	175		185	>0,05
	18,9%	142	80,0%	148	
		33	20,0%	34	
Фаст-фуд в выходные: не употребляет иногда часто	79,2%	173		185	>0,05
	19,7%	137	78,4%	145	
	1,1%	34	20,0%	37	
		2	1,6%	3	

При сравнении показателей аппетита в группах дошкольников в зависимости от значений ИМТ установлено, что уровень аппетита у девочек и мальчиков в группе ИМ+О был повышен по сравнению с контрольной группой ($p=0,001$) (таблица 2.5). При оценке частоты употребления сахара, сладких фруктов и продуктов быстрого приготовления по будним и выходным дням (ФП 1 и ФП 2) не обнаружено групповых и гендерных отличий.

Таблица 2.5 — Факторы питания и уровни физической активности дошкольников в зависимости от показателей массы и пола, $M \pm m$

Фактор	Группа 1 (контроль)		Группа 2 (ИМ+О)		Всего	p
	девочки	мальчики	девочки	мальчики		
ФП 1, балл	2,3±1,1	2,3±0,9	2,4±1,5	2,4±0,9	2,3±1,1	0,96
ФП 2, балл	2,5±1,0	2,3±1,1	2,4±1,5	2,3±1,2	2,4±1,1	0,94
ФП 3, балл	0,2±0,7 ^a	0,2±0,5 ^b	2,8±1,8 ^a	3,3±1,1 ^b	1,6±1,8	0,0001
«Спорт», мин/сут	4,7±16,1 ^c	34,7±36,4 ^c	12,3±26,8	20,2±25,7	20,5±28,0	0,024
ФАС, мин/сут	124,1±67,5	159,2±59,3	84,2±87,1	123,2±48,8	130,6±168,6	0,033

Окончание таблицы 2.5

ФАН, мин/сут	150,4±92,3	174,9±120,2	230,4±176,2	145,8±96,8	168,3±116,6	0,309
«ТВ+комп», мин/сут.	34,7±22,5 ^d	44,8±28,8	62,1±47,9 ^d	50,9±36,2	47,3±35,6	0,047

Примечание — ^a,^bРазличия средних значимы при $p=0,001$; ^cразличия средних значимы при $p=0,01$; ^dразличия средних значимы при $p=0,006$.

При анализе анкет максимальная продолжительность занятий спортом была выявлена у мальчиков с нормальной массой тела — 34,7±36,4 мин/сут, минимальная — у девочек группы ИМ+О — 12,3±26,8 мин/сут ($p=0,024$). В группе ИМ+О по показателю «спорт» не обнаружено гендерных различий ($p>0,05$) в сравнении с контрольной группой ($p=0,01$). Аналогичная тенденция прослеживалась при оценке продолжительности физической активности средней интенсивности. Самый большой показатель ФАС отмечен у мальчиков контрольной группы — 159,2±59,3 мин/сут, минимальная — у девочек группы ИМ+О — 84,2±87,1 мин/сут ($p=0,033$). В группах контроля и ожирения по показателю ФАС не выявлено достоверных различий по полу ($p>0,05$). У девочек с избыточной массой и ожирением отмечено более длительное проведение времени перед телевизором и компьютером: 62,1±47,9 против 34,7±22,5 мин/сут в контрольной группе ($p=0,006$). Указанное свидетельствует о взаимосвязи длительности интенсивных физических нагрузок и неактивного времяпровождения с развитием ожирения у детей дошкольного возраста.

При проведении анализа корреляции факторов питания, ФА и антропометрических показателей у детей дошкольного возраста выявлена положительная значимая взаимосвязь уровня аппетита (ФП 3) и массы тела ($p=0,0001$), ИМТ ($p=0,0001$), ОТ ($p=0,0001$). Отмечалась слабая отрицательная корреляция между показателями ИМТ и длительностью занятий спортом ($p=0,02$), ФАС ($p=0,01$) (таблица 2.6).

Таблица 2.6 — Показатели корреляции данных антропометрии, физической активности и факторов питания дошкольников

Показатель		г	р
ФП 3, балл	масса тела, кг	0,7	0,0001
	ИМТ, кг/м ²	0,7	0,0001
	ОТ, см	0,8	0,0001
«Спорт», мин/сут	ИМТ, кг/м ²	-0,3	0,02
ФАС, мин/сут	ИМТ, кг/м ²	-0,3	0,01

В качестве основных семейных факторов, влияющих на развитие избыточной массы и ожирения у детей дошкольного возраста, в нашем исследовании рассматривались антропометрические параметры, питание и продолжительность физической активности различной интенсивности матерей и отцов. При обследовании родителей установлены различия в показателях массы и ИМТ матерей: они были повышены в группе детей с избыточной массой и ожирением по сравнению с контрольной группой ($p=0,044$ и $p=0,049$ соответственно) (таблица 2.7). В группах не выявлено отличий по росту матерей и отцов, массе тела и ИМТ отцов ($p>0,05$).

Таблица 2.7 — Антропометрические параметры родителей дошкольников, $M \pm m$

Показатель	Группа контроля		Группа ИМ+О		Всего	
	отцы (18)	матери (20)	отцы (73)	матери (85)	отцы (91)	матери (105)
Масса тела, кг	88,5±13,2	63,5±12,3 ¹	90,2±17,7	71,7±15,8 ¹	9,7±16,6	9,8±15,3
Рост, см	181,3±7,3	166,9±4,9	178,5±7,4	165,2±5,9	179,7±7,4	156,6±5,7
ИМТ, кг/м ²	27,1±3,5	22,5±7,4 ²	28,7±4,6	25,6±6,1 ²	28,4±4,4	25,0±6,4
Прибавка массы за беременность, кг	—	13,3±3,3	—	17,7±2,6	—	14,9±4,6

Примечание — ¹Различия значимы при $p=0,044$; ²различия значимы при $p=0,049$.

При анализе показателей питания и физической активности наблюдения оказалась положительная сильная связь величин ФП 1 и ФП 2 у матерей ($p=0,0001$) и отцов ($p=0,001$). Аналогичная корреляция установлена между антропометрическими данными, уровнями физической активности и факторами питания родителей (таблица 2.8). Отмечены положительные связи между ФП 1 и 2 матерей, ФП 2 отцов и ФП 3 детей ($r=0,64$ ($p=0,048$) и $r=0,91$ ($p=0,01$) соответственно). Выявлено, что особенности пищевого статуса влияли на прибавку массы тела женщины во время беременности ($r=0,62$; $p=0,02$) и показатели ИМТ ребенка в момент обследования ($r=0,51$; $p=0,04$). Отмечена положительная взаимосвязь показателей ФАН матерей и ФП 1, ФП 2 детей ($r=0,50$; $p=0,04$ и $r=0,54$; $p=0,03$ соответственно). Аналогичная зависимость установлена между значениями «ТВ+комп» матерей и ФП 1, ФП 2, ФП 3 детей ($r=0,51$, $p=0,035$; $r=0,53$, $p=0,028$; $r=0,95$, $p=0,001$ соответственно).

Таблица 2.8 — Корреляция основных антропометрических данных, уровней физической активности и пищевых параметров родителей дошкольников

Показатель		г	р
ФП 1 матерей, ФП 2 матерей, балл	Прибавка массы за беременность, кг	0,62	0,02
	ИМТ, кг/м ²	0,51	0,04
	ФП 3 ребенка, балл	0,91	0,01
	«Спорт» матерей, мин/день	-0,61	0,02
	ФП 1 отцов, баллов	0,64	0,048
ФАН матерей, балл	ФП 1 ребенка, баллов	0,50	0,04
	ФП 2 ребенка, баллов	0,54	0,03
«ТВ+комп» матерей, мин/день	Прибавка массы за беременность, кг	0,63	0,007
	ФП 1 ребенка, баллов	0,51	0,035
	ФП 2 ребенка, баллов	0,53	0,028
	ФП 3 ребенка, баллов	0,95	0,001
	«ТВ+комп» отцов, мин/день	0,80	0,002

Полученные нами данные совпадают с результатами исследований L. L. Birch (2000) и F. Rutters (2008), согласно которым при продолжительном неактивном времяпровождении матерей возрастает частота употребления детьми высококалорийных продуктов быстрого приготовления и аппетит [108, 204].

Заслуживает внимания выявленная сильная положительная корреляция между длительностью нахождения перед телевизором (и компьютером) отцов и матерей ($r=0,80$, $p=0,002$), что свидетельствует о схожести семейных стереотипов двигательной активности.

В качестве одного из основных метаболических и нейрогормональных факторов при детском ожирении мы рассматривали уровень лептина в сыворотке крови и его взаимосвязь с параметрами антропометрии, питания и двигательной активности детей. Отмечена положительная корреляция между показателями лептинемии и массы тела ($p=0,02$), ИМТ ($p=0,0001$), ОТ ($p=0,001$) (таблица 2.9), что совпадает с данными литературы [204, 205].

Таблица 2.9 – Корреляция уровня лептина с данными антропометрии, физической активности и пищевыми факторами дошкольников

Показатель	r	p
Возраст, лет	0,17	0,47
Масса тела, кг	0,41	0,02
ИМТ, кг/м ²	0,77	0,0001
ОТ, см	0,59	0,001
Спорт, мин/день	-0,18	0,5
ФАС, мин/день	0,27	0,5
ФАН, мин/день	0,74	0,04
«ТВ+комп», мин/день	0,59	0,004
ФП 1, баллы	0,13	0,7
ФП 2, баллы	0,13	0,6
ФП 3, баллы	0,18	0,4

В нашем исследовании установлена значимая взаимосвязь лептинемии с продолжительностью низкоинтенсивной физической активности, включая нахождение у телевизора и компьютера ($p=0,04$ и $p=0,004$ соответственно). Не найдено взаимосвязи показателей лептинемии с частотой употребления высококалорийных продуктов быстрого приготовления с повышенным содержанием животных жиров и легкоусвояемых углеводов. Наличие и отсутствие указанных связей подтверждается результатами исследований N. F. Chu [202] и M. Nakanen [201].

Таким образом, по результатам нашего исследования внешними факторами риска ранней манифестации ожирения в дошкольном возрасте являются продолжительность занятий спортом ($p=0,024$) и физические нагрузки средней интенсивности ($p=0,033$), степень выраженности аппетита ($p=0,0001$).

К семейным предпосылкам формирования ожирения в дошкольном возрасте отнесены факторы питания обоих родителей ($p=0,024$) и уровень интенсивности физической активности матерей (ФАН $p=0,03$).

Установлена положительная взаимосвязь значений лептина в сыворотке крови ребенка и продолжительности физической нагрузки низкой интенсивности ($p=0,04$), включая нахождение у телевизора и компьютера ($p=0,004$).

Практический интерес имеет выявление взаимосвязи частоты ожирения у детей и принадлежности их к различным социальным группам населения. По данным польских исследователей, наиболее низкий про-

цент детей с избыточной массой тела отмечается в семьях рабочих неквалифицированного труда. Вместе с тем установлено, что тучные дети, происходившие из менее обеспеченных семей, страдали ожирением с более раннего возраста. Потеря одного из родителей чаще способствовала развитию поздних форм ожирения у ребенка. В данном исследовании показано, что во всех группах минимальный процент детей, страдающих ожирением, отмечается в семьях, состоящих из 6 и более человек [186].

По результатам работы Y. Wang (2001), посвященной изучению взаимосвязи детского ожирения и социально-экономического статуса пациентов на примере анализа национальных баз России (1992), Китая (1993) и США (1988–1994), установлены различия между странами по этим критериям [206]. Показано, что распространенность ожирения и избыточной массы тела наиболее высокой была в США, составляла 11,1 и 14,3% соответственно, в России — 6,0 и 10,0%, в Китае — 3,6 и 3,4%. Менее часто ожирение и избыточная масса тела встречалась у американских подростков группы с высоким социально-экономическим статусом (таблица 2.10) в отличие от Китая, где дети аналогичной группы имели высокий риск развития ожирения. Показано, что в России и Китае распространенность избыточной массы тела и ожирения была более выражена у детей 6–9 лет по сравнению с США, где частота встречаемости этой патологии выше у подростков.

Данные KiGGS study (национального репрезентативного немецкого исследования по определению возможных детерминант ожирения у детей и подростков) показали прямую взаимосвязь детского ожирения с избыточной массой тела у родителей, а также низким социально-экономическим статусом [207]. Выявлено, что риск развития ожирения увеличивается в 2 раза у детей группы низкого СЭС по сравнению с группой высокого СЭС. Наибольшая распространенность ожирения отмечена у обследованных с низким СЭС, оба родителя которых страдали ожирением (12,4%) (таблица 2.11).

Таблица 2.10 — Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детей и подростков в США, России, Китае в зависимости от социально-экономического статуса, %

СЭС	США			Россия			Китай		
	О	ИМ	Всего	О	ИМ	Всего	О	ИМ	Всего
Дети 6–9 лет									
Низкий	12,1	11,1	23,2	14,5	17,7	32,2	7,6	3,4	11,0
Средний	11,1	11,9	23,0	13,8	14,2	28,0	8,1	3,7	11,8
Высокий	13,2	15,0	28,2	12,3	20,7	33,0	5,9	7,9	13,8
Итого	12,0	12,4	24,4	13,7	16,8	30,5	7,3	4,6	11,9

Подростки 10–18 лет									
Низкий	14,0	18,7	32,7	3,1	9,4	12,5	2,1	2,7	4,8
Средний	11,9	13,6	25,5	4,0	5,1	9,1	0,9	2,5	3,4
Высокий	5,5	13,5	19,0	2,8	8,0	10,8	2,6	4,0	6,6
Итого	10,7	15,2	25,9	3,2	7,4	10,6	1,8	3,0	4,8

Таблица 2.11 — Частота ожирения относительно потенциальных детерминант в зависимости от социально-экономического статуса, %

Критерий	СЭС		
	низкий (n=3655)	средний (n=6121)	высокий (n=3326)
Оба родителя с избыточной массой тела или ожирением	12,4	10,6	7,3
Мать с избыточной массой тела или ожирением	8,9	2,6	2,7
Отец с избыточной массой тела или ожирением	5,6	3,4	2,7
Родители без избыточной массой тела	3,6	0,8	0,5
Неполные данные	10,0	4,8	1,9
Нет	9,7	6,4	4,7

В литературе среди факторов риска развития избыточной массы тела и ожирения у детей рассматривается большая прибавка массы во время беременности матери (при начальном ИМТ не более 25 кг/м²) (p<0,001) [208]. Установлено, что при увеличении массы до 20 кг частота встречаемости ожирения у детей составляет 5,0%, при повышении более 21 кг — возрастает до 8,5%. В проведенном нами обследовании (2009–2011 гг.) 905 детей от 5,49 до 17,24 года с нормальной массой тела (мальчиков — 81, девочек — 123) и ожирением (мальчиков — 333, девочек — 368) не установлено достоверных различий по полу и между группами по критерию «увеличение массы тела матери во время беременности» (p=0,5), что может быть связано с более низкими средними показателями прибавки (14,4±5,2 кг).

К потенциальным детерминантам раннего детского ожирения относятся продолжительность грудного вскармливания. Сегодня использование данного критерия в качестве протекторного при изучении детского ожирения является очевидным. Согласно результатам KiGGS study (2009),

в выборке детей от 3 до 17 лет ($n=13450$) при предпочтении в анамнезе грудного вскармливания искусственному частота избыточной массы тела была ниже: 17,9 против 25,3% ($p<0,001$), ожирения — 4,2 против 7,3% ($p<0,001$) [207]. В работе M. Laurence (2004) подтверждается снижение распространенности ожирения у детей 4-летнего возраста ($n=177304$), находившихся на грудном вскармливании не менее 3 мес. [208].

Представляют интерес данные крупного рандомизированного исследования, выполненного в Беларуси в рамках проекта ВОЗ и ЮНИСЕФ (2007). При динамическом обследовании 6,5-летних дошкольников не отмечено достоверной разницы в распространенности ожирения в группе, находившейся на продолжительном и «эксклюзивном» грудном вскармливании (активная родительская позиция): до 3 мес. — 72,7%; до 6 мес. — 49,8%, до 9 — 36,1% детей группы ($n=7108$) и контрольной группы: до 3 мес. — 60,0%; до 6 мес. — 36,1%, до 9 — 24,4% детей группы ($n=6781$) [209]. Доля детей с ИМТ от 85-й перцентили и более и от 95-й перцентили и более в экспериментальной группе составляла 13,4 и 5,9%, в контрольной — 12,2 и 5,0%. Полученные результаты могут быть связаны, во-первых, с включением в анализ всех детей, большинство из которых вне зависимости от группы находилось на грудном вскармливании более 3 мес., во-вторых, с относительно низкой популяционной распространенностью ожирения в Беларуси на момент проведения исследования.

По результатам мета-анализа 9 крупных исследований (1997–2003 гг.) с обследованием 69000 детей установлено достоверное снижение риска детского ожирения при грудном вскармливании (OR 0,78 (95% CI [0,71, 085]) [210]. В 4 работах, включенных в мета-анализ, показан дозозависимый эффект продолжительности вскармливания грудным молоком на снижение распространенности ожирения. В другом мета-анализе (2005) подтверждено уменьшение частоты развития ожирения при предпочтении грудного вскармливания. T. Harder (2005) показал, что дополнительный месяц кормления грудью снижает риск проявления избыточной массы тела в будущем на 4% [211].

Опубликовано несколько исследований, показывающих влияние грудного вскармливания на выраженность материнского контроля над питанием детей 1-го года жизни [212, 213]. Полагают, что у женщин при кормлении грудью вследствие меньшего визуального контроля по сравнению с матерями детей на искусственном вскармливании основную регуляцию количества потребления молока осуществляет ребенок. Таким образом, грудное вскармливание предполагает менее строгий стиль питания в отличие от искусственного, при котором продолжительность приема и объем пищи могут зависеть от условных принятых норм. В работе J. O. Fisher (2000)

показано, что матери, кормившие грудью около 12 мес., меньше контролировали объем питания, включая принуждение к еде, по сравнению с женщинами, чьи дети находились на искусственном или смешанном вскармливании [214]. Возможно, подобная саморегуляция ребенком потребления пищи снижает риск развития избыточной массы тела и ожирения в будущем.

Интересны данные, приведенные в статье D. L. Vogen (2004), об уменьшении распространенности ожирения у детей 4 лет, находившихся на грудном вскармливании не менее 16 нед., только при отказе матери от курения во время беременности [215]. В другом исследовании подчеркивается, что наличие грудного вскармливания является менее строгим предиктором ожирения, чем семейные факторы (пищевые привычки и физическая активность) [216]. Не установлено взаимосвязи продолжительности кормления грудью с риском развития избыточной массы тела в дальнейшем. Показано, что «весовой» статус матери имеет наибольшее прогнозируемое значение для формирования ожирения у ребенка. Так, при избыточной массе тела у матери частота встречаемости ожирения у детей утраивается, а при ИМТ матери более 30 кг/м² возрастает в 4 раза.

2.3. Роль наследственной предрасположенности

Несмотря на результаты многочисленных исследований по семейной предрасположенности и наследуемости типа ожирения, не существует единого мнения о значимости генетических факторов. Интерпретация данных зависит от правильности формирования выборки, ее размера, методов исследования. Например, при изучении когорты однойцовых и разнояйцовых близнецов или однойцовых близнецов, воспитываемых раздельно, установлен высокий уровень наследуемости: по данным одних авторов — 70% вариаций ИМТ [147], по данным других — 60–90% [217, 218]. Исследования усыновленных близнецов выявили наименьшие показатели наследуемости — около 30%. При изучении 5000 разнояйцовых близнецов, выросших в разных приемных семьях, биологические родители которых страдали ожирением, показано более существенное значение факторов окружающей среды и пищевых стереотипов на формирование избыточной массы тела, чем наследственной предрасположенности [187].

Масса тела ребенка зависит от сложного взаимодействия генетического фона с окружающими факторами. Полагают, что генетический фон объясняет около 40% различий в массе тела [15]. Существенное увеличение распространенности ожирения с 80-х гг. прошлого века в значительной мере стало следствием изменений факторов окружающей среды, связанных с доступностью дешевых продуктов питания, богатых сахаром и жирами, уменьшением физической активности.

Эффект взаимодействия «генотип + окружающая среда» проявляется тогда, когда реакция фенотипа на изменение окружения зависит от генотипа индивидуума. Это объясняет различия в реакции на разнообразные диетические вмешательства или программы снижения массы тела [147].

Исследования однойцевых близнецов показывают, что определенные генетические характеристики играют важную роль в ответной реакции организма на изменения энергетического баланса под влиянием внешних причин. Наблюдения за монозиготными близнецами установили гетерогенную реакцию на увеличение или уменьшение энергетического баланса, но сходную среди членов одной и той же близнецовой пары.

Семейные исследования выявили промежуточные между указанными выше данными уровни наследственной предрасположенности. Показано, что распространенность ожирения в 2 раза выше в семьях с ожирением, чем в популяции в целом. Риск увеличивается с увеличением степени ожирения у пробанда. Так, вероятность развития морбидного ожирения у членов семьи ($\text{ИМТ} \geq 45 \text{ кг/м}^2$) в семьях с экстремально повышенной массой тела в 7–8 раз выше.

В формировании детского ожирения фактор родительского ожирения — один из главных, прежде всего вследствие сходства пищевых привычек и рациона питания [3, 199, 217, 218]. Установлено, что ожирение развивается только у 14% детей, родители которых имели нормальную массу тела. Если ожирением страдает один из родителей, то избыточная масса тела у потомства отмечается в 30–60% случаев. При наличии ожирения у обоих родителей ожирение развивается у 80% детей [187]. Эти данные демонстрируют важную, но не абсолютную роль генетического фактора в развитии детского ожирения.

Представляют интерес данные, полученные при изучении семейного анамнеза у детей с алиментарным ожирением. У 76,3% обследованных нами детей с алиментарным ожирением отмечен отягощенный семейный анамнез по избыточной массе тела. Мы не выявили достоверного гендерного различия в частоте случаев ожирения среди родственников пациентов пубертатного и допубертатного возраста ($p=0,20$) (таблица 2.12). Не установлено зависимости показателей ИМТ матери или ИМТ ребенка от наличия в семье родственников с ожирением или избыточной массой тела ($p=0,175$ и $p=0,43$ соответственно). В обследованной когорте отмечена взаимосвязь значений ИМТ отцов и отягощенного по ожирению семейного анамнеза ($p=0,043$).

Таблица 2.12 — Показатели ИМТ родителей и детей в зависимости от наличия в семье родственников с ожирением

Ожирение в семье	M±m	95% ДИ для M	Min–max	p
ИМТ матери				
Нет (n=51)	28,10±4,70	26,79–29,40	19,0–42,0	0,175
1 родственник (n=129)	27,45±4,70	26,63–28,27	16,5–41,0	
2 родственника и более (n=120)	28,57±5,34	27,72–29,42	0,0–42,0	
Итого (n=300)	28,07±5,02	27,52–28,60	0,0–42,0	
ИМТ отца				
Нет (n=51)	28,14±3,36	27,19–29,08	21,0–40,0	0,043
1 родственник (n=129)	28,40±3,63	27,76–29,04	20,6–38,0	
2 родственника и более (n=120)	29,39±4,22	28,71–30,06	22,0–45,0	
Итого (n=300)	28,82±3,90	28,39–29,24	20,6–45,0	
ИМТ ребенка				
Нет (n=51)	27,45±6,00	25,80–29,09	17,83–45,76	0,43
1 родственник (n=129)	27,53±5,25	26,63–28,43	17,82–46,81	
2 родственника и более (n=120)	28,59±9,77	27,06–30,12	15,53–129,80	
Итого (n=300)	28,00±7,75	27,19–28,82	15,53–129,80	

В некоторых работах дискутируется зависимость риска развития ожирения у детей от предрасположенности по материнской линии, что может отражать влияние пре- и постнатальных окружающих факторов и зависимые от пола генетические механизмы передачи [218]. Косвенным подтверждением является наличие положительной корреляции между прибавкой массы тела во время беременности и динамикой ИМТ ребенка до 21 года [219]. В настоящее время убедительных дополнительных данных о том, что передача предрасположенности к ожирению от родителя к потомству является полоспецифичной, нет [15]. Оба родителя оказывают одинаковый вклад в генетический риск формирования избыточной массы тела у детей. Не установлено повышенного риска формирования ожирения у ребенка определенного пола у страдающих ожирением родителей [147].

В проведенном нами исследовании в рамках инновационного проекта «Разработать и внедрить комплексную технологию ранней диагностики,

коррекции и профилактики различных клинических форм избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков» (2009–2012) выявлены гендерные различия по показателям ИМТ матерей детей допубертатного и пубертатного возраста (мальчики — $28,4 \pm 5,9$ и девочки — $26,1 \pm 4,2$ кг/м², $p=0,006$ и $28,1 \pm 4,4$ и $29,6 \pm 4,7$ кг/м² соответственно, $p=0,028$). Значения ИМТ отцов достоверно не отличались в группах детей допубертата и пубертата в зависимости от пола ребенка ($p=0,7$ и $p=0,6$). Необходимо подчеркнуть, что показатели ИМТ родителей колебались от 18,5 (нижняя граница нормальной массы тела по критериям ВОЗ) до 41,0 кг/м² (параметры морбидного ожирения). Установлена положительная корреляция слабой степени ИМТ ребенка и ИМТ матери ($r=0,239$ $p=0,0001$) во всех обследованных группах вне зависимости от пола, что совпадает с данными других работ [220].

Представляют интерес результаты динамического наблюдения (2011) шведскими эндокринологами когорты детей от 7 до 15 лет с морбидным ожирением (SDS ИМТ $>4,5$) ($n=231$) и их родителей ($n=462$) [220]. Показана положительная взаимосвязь ранней манифестации ожирения (до 6 лет) и ИМТ матери ($p=0,05$); при этом отмечена отрицательная корреляция возраста диагностирования заболевания со степенью ожирения. Выраженность морбидного ожирения у детей 15 лет имела прямую связь с ИМТ обоих родителей ($p<0,01$) и была более значимой у мальчиков. У детей с большими значениями стандартного отклонения ИМТ оба родителя страдали ожирением.

Стереотип питания и пищевого поведения, сформированный в детстве, закрепляется и доминирует на протяжении последующей жизни. Риск развития ожирения у взрослых зависит от того, наблюдалось ли ожирение в детстве и страдал ли от него кто-либо из родителей [15]. Вероятность формирования избыточной массы тела с возрастом увеличивается в зависимости от тяжести заболевания в детстве. При ретроспективном обследовании 504 человек, находившихся в детстве на лечении в клинике по поводу ожирения, выявлено, что у 47% при достижении 40 лет и более сохранялась избыточная масса тела [187]. Установлено, что около 33% дошкольников и 50% школьников начальных классов, имевших избыточную массу тела, страдали ожирением во взрослом возрасте. Вероятность сохранения ожирения у 35-летних людей, которые в 8–18-летнем возрасте наблюдались по поводу избыточной массы тела, составляет 1:2 и существенно возрастает при более выраженных формах ожирения в детском возрасте [196, 198]. Риск ожирения с 21 до 29 лет колеблется от 8% у лиц, которые страдали ожирением в 1–2 года и имели родителей с нормальной массой тела, до 79% — у пациентов, которые страдали ожирением в 10–14 лет и имели по крайней мере одного тучного родителя [221].

2.4. Внутриутробное программирование ожирения. Особенности перинатального периода

В настоящее время уделяется большое внимание закономерностям течения внутриутробного, перинатального и раннего постнатального периода с точки зрения изучения потенциального влияния на формирование избыточной массы тела, развитие осложненных вариантов ожирения у детей (морбидного, метаболического синдрома). Показано, что факторы программирования ожирения действуют на ранних этапах развития (плод–новорожденный–ребенок раннего возраста) [2, 3]. В литературе обсуждается понятие «потенциально непрерывный цикл ожирения между поколениями»: ожирение женщины до беременности → риск развития гестационного диабета → риск рождения крупновесного ребенка → риск возникновения детского ожирения → риск развития ожирения у взрослого → ожирение женщины до беременности.

Масса тела ребенка при рождении является важным звеном в подтверждении генетической предрасположенности развития детского ожирения и становления механизма регуляции ИМТ и энергетического баланса у взрослых [3]. В последнее время рассматривается роль фетального генотипа в достижении определенных значений массы тела при рождении ребенка. Полагают, что фетальный генотип предопределяет не более 10%, в то время как родительский отвечает за 25% всех вариаций массы тела ребенка [3].

На массу тела ребенка влияют многочисленные внешние факторы: материнские и отцовские гены, плацентарные факторы, ИМТ беременной, масса тела родителей при рождении, их курение, употребление матерью алкоголя и наркотиков, физическая активность беременной женщины и др. В популяционном норвежском исследовании (2007) с участием 6811 семей продемонстрировано, что родительский генотип отвечал за 22% вариаций массы тела при рождении [3]. Выявлено отсутствие гендерных различий влияния ИМТ каждого из родителей на массу тела ребенка. Однако наблюдалась более сильная связь между показателями массы матерей (по сравнению с параметрами отцов) и массой ребенка при рождении.

Представляют интерес указания на увеличение риска рождения ребенка с задержкой внутриутробного развития матерями (в 4,7 раза) и отцами (в 3,5 раза), родившихся с малыми для данного срока гестации массой тела и ростом. У детей, оба родителя которых были с задержкой внутриутробного развития, вероятность рождения маловесными для срока беременности возрастала в 16 раз [3].

В работе Т. Lobstein (2004) предложена модель зависимости массы тела при рождении с увеличением ИМТ с возрастом [4]. U-образная кри-

вая показывает высокое распространение ожирения у взрослых, имевших при рождении задержку внутриутробного развития (масса тела при рождении менее 2,6 кг при нормальном сроке гестации) или макросомию (масса тела при рождении более 4,5 кг).

В литературе представлены единичные работы по изучению роли специальных генов, определяющих массу тела при рождении. Имеется сообщение о выявленном влиянии А-аллели гена глюкокиназы на массу тела при рождении у 2689 обследованных пар «мать–ребенок» [222]. Исследование полиморфизма другого гена-кандидата — ФНО- α — у 234 доношенных здоровых новорожденных не выявило связи аллельных вариантов с массой тела при рождении [223].

Ожирение до и в период беременности является существенным фактором риска развития ожирения у будущего ребенка. Повышение распространенности ожирения среди будущих матерей вызывает макросомию плода и новорожденного с ранним формированием у них избыточной массы тела [219].

Механизм потенциальной взаимосвязи питания матери и большой прибавки массы тела во время беременности на метаболический статус плода выглядит следующим образом [224]:

Избыточное питание (высокий ИМТ) матери → увеличение уровня глюкозы и инсулина в плазме плода → увеличение синтеза лептина и его секреции адипоцитами плода → повышенный уровень глюкозы, инсулина и лептина действует на регуляторную систему гипоталамуса → **высокий неонатальный ИМТ** → **высокий ИМТ ребенка** → **высокий ИМТ взрослого**.

Наличие макросомии рассматривается как результат имевшейся эмбриональной гиперинсулинемии и гиперлептинемии. В ее основе лежат генетические механизмы, направленные на регуляцию секреции фетального инсулина и определяющие чувствительность к нему тканевой мишени [224].

Существует точка зрения, связанная с теорией «фетального программирования»: на фоне внутриутробной ИР и гиперинсулинемии наблюдается отложение жировой массы. Такой механизм отмечается при избыточном питании и постнатально. Повышенный уровень глюкозы, инсулина и лептина у плода модулирует метаболический ответ нейронов гипоталамуса с развитием макросомии и программирует развитие ожирения. Дополнительный вклад в программирование метаболизма плода и новорожденного вносят нарушения липидного и углеводного обмена при ожирении у беременной. В работе G. Chang (2008) представлены данные о связи рациона с высоким содержанием жиров в период беременности с проли-

ферацией пептид-продуцирующих нейронов гипоталамуса (галанин, энкефалин), увеличивающих риск развития избыточной массы тела [225].

Вторым значимым фактором, программирующим риск развития внутриутробного ожирения, является задержка внутриутробного развития различного генеза (вследствие белково-калорийной недостаточности, гипоксии, анемии, фетоплацентарной недостаточности, гормонального дисбаланса с увеличением уровня кортизола и снижением показателей дегидрогеназ, инактивирующих кортизол в плаценте) [2]. Физическое развитие плода, особенно в последний триместр беременности, определяется секрецией фетального инсулина, который обладает анаболическими свойствами и обеспечивает поступление в клетку основных нутриентов.

Согласно гипотезе о «бережливом генотипе», развитие ИР и компенсаторной гиперинсулинемии представляет генетически закрепленную приспособительную реакцию на алиментарный дефицит нутриентов. Снижение чувствительности к инсулину при беременности способствует обеспечению глюкозой фетоплацентарного роста и энергетических потребностей плода. Модель эмбриональной ИР сохраняется в генетической памяти ребенка и работает постнатально на накопление энергии при избыточном поступлении калорий. Это приводит к ранней манифестации ожирения, развитию нарушений углеводного обмена, дислипидемии, кардиоваскулярной патологии в детском возрасте [2]. Аналогичный механизм отмечается в условиях выживания эмбриона при патологической беременности (гипотеза «фетального инсулина») [2].

По мнению P.D. Gluckman (2011), ребенок, родившийся после неблагоприятно протекавшей беременности, попадает в неблагоприятную ситуацию с построением стратегии подготовки к выживанию: маленький рост, ранний пубертат, изменение гормонального статуса, эмоциональные и поведенческие нарушения, инсулинорезистентность, предрасположенность к избыточной массе тела и ожирению [226].

Важным последствием внутриутробной задержки развития и гипоксии плода является уменьшение количества β -клеток поджелудочной железы, что способствует нарушению углеводного обмена и возникновению нарушения микроциркуляции, снижающего компенсаторные резервы инсулинорезистентности. Ответ тканей-мишеней на действие фетального инсулина запрограммирован и на дефицит и на избыток пищи.

В настоящее время установлен перечень генов-кандидатов, приводящих к формированию ИР и избыточной массы тела у детей. В нарушении чувствительности к действию инсулина играют роль мутации генов инсулинового рецептора, гликогенсинтетазы, гормоночувствительной липазы, ФНО- α , β -адренорецепторов, сигнальных рецепторов, разобщающего белка 1.

Представляют интерес данные о влиянии внутриутробного количества жирового депо на количество жира в постнатальный период. Установлено повышение частоты ожирения у подростков, матери которых во время I и II триместра беременности ограничивали калорийность принимаемой пищи. Одним из вероятных механизмов снижения частоты постнатального ожирения при низкокалорийном питании матери в III триместре беременности является ответ гипоталамических центров на циркуляцию лептина [2].

2.5. Генетические аспекты детского ожирения

В общей популяции большинство случаев ожирения является заболеванием с олиго- или полигенным типом наследования [3, 15, 227]. В настоящее время идентифицировано много генов человека, различающихся по последовательностям ДНК, которые могли бы способствовать развитию ожирения. В целом с ожирением ассоциировано более 600 генов-кандидатов, локусов и хромосомных областей [228], но их роль в формировании избыточной массы тела у детей полностью не определена.

Генетически модулируемые факторы ожирения [3, 42]:

1. Связанные с обменом питательных веществ (макронутриентов):
 - активность липолиза в жировой ткани;
 - активность липопротеинлипазы в жировой и мышечной ткани;
 - состав и окислительный потенциал мышечной ткани;
 - содержание свободных жирных кислот и β -рецепторная активность жировой ткани;
 - способность к окислению жиров и углеводов;
 - индивидуальные вкусовые предпочтения жирной пищи;
 - регуляция аппетита.
2. Расходование энергии:
 - скорость основного обмена веществ;
 - посталиментарный термогенез;
 - распределение питательных веществ;
 - уровень спонтанной мышечной активности.
3. Гормональные факторы:
 - чувствительность к инсулину;
 - секреция гормона роста;
 - уровень лептина.

Многие гены-кандидаты имеют низкую чувствительность и специфичность по сравнению с уже известными генами, связанными с ожирением. Мета-анализ исследований 37 геномных сканов 31 000 лиц из более чем



Рисунок 2.1 – Пациентка М. 15 лет,
с синдромом Прадера – Вилли
(собственное наблюдение)



Рисунок 2.2 – Пациенты с дефицитом лептина до и после лечения

10 000 семей не выявил определенных единичных генных локусов, влияющих на развитие ожирения или повышенный ИМТ [229].

В настоящее время опубликована карта генов ожирения, включая аллели с относительно малым влиянием на формирование избыточной массы тела [229]. Из сотен генов-кандидатов выделено более 20 генов, подкрепленных не менее чем 5 исследованиями, и более 12 генов с более чем 10 результатами, подтверждающими их влияние на энергетический гомеостаз организма и участие в генезе избыточной массы тела и ожирения [230]. В случае мультифакторной формы наибольшее число доказательств имеют связанные с ожирением маркерные гены, относящиеся к следующим группам:

- ассоциация с индексом массы тела, ожирением: ACE; DRD4; ADIPOQ; ADRB2; BDNF; COMT; CYP11B2; ENPP1; ESR1; ESR2; FOXC2; GAD2; GHRHR; HTR2C; LEP; PPARG; SERPINE1; VDR.

- ассоциация с фенотипами распределения жира: AR; ACE; ADIPOQ; ADRB2; APOA2; COMT; FABP2; UCP1; LEPR; LIPC; MTTP PLIN; GFPT1; PPARG .

- ассоциация с изменениями массы тела: ADRB1; ADIPOQ; APOA5; LEPR; MC4R; NMB; PPARG .

- ассоциация с генезом адипоцитов: VDR; ИЛ-6; PPARG; ФНО- α ; RETN [3].

Наличие генов-кандидатов повышает риск возникновения избыточной массы тела у ребенка только при условии действия внешних факторов.

Сегодня основной задачей остается выявление ассоциаций генов, способствующих развитию ожирения, поскольку потенциальное взаимодействие множества генов и взаимодействие генов с окружающей средой могут привести к проявлению в фенотипе ожирения [15].

Выделяют 2 группы заболеваний с моногенными дефектами. Первая связана с плейотропными синдромами, имеющими менделевский тип наследования, при которых ожирение является одним из составляющих симптомов. В настоящее время описано около 30 таких заболеваний. Позиционные генетические методы позволили определить мутации, лежащие в основе этих нарушений [227].

Некоторые часто встречаемые генетические синдромы, например Прадера–Вилли (1:15000–25000 детей) (рисунок 2.1, вклейка 2), Бардета–Бидля (1:160000, на Среднем Востоке 1:13500), обусловлены нарушением процессов геномного импринтинга. В последние годы высказывается предположение, что с процессом импринтинга (INS-IGF2-локус) связано развитие некоторых форм ожирения в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и синдромом поликистозных яичников. В большинстве случаев эти гены кодируют белки, функция которых до сих пор не определена [15, 96].

Определены различные локусы хромосом (2, 7, 12, 13 и 22-й хромосомы), связанных с ожирением при этих моногенных заболеваниях (таблица 2.13) [227].

Таблица 2.13 — Некоторые плеiotропные синдромы, сопровождающиеся ожирением

Синдром	Минимальные диагностические признаки	Локус	Ген
Аутосомально-доминантные			
Прадера–Вилли	Выраженное ожирение с первых месяцев жизни, мышечная гипотония, гипогонадизм, умственная отсталость, диспропорционально маленькие кисти и стопы, низкорослость, нарушение углеводного обмена (СД 2 типа)	Отсутствие отцовского сегмента 15q11.2-q12	Неизвестен
Наследственная остео дистрофия Олбрайта	Низкорослость, дефекты скелета, нарушение обмена	20q13.2	GNAS1
Ульнарно-мамиллярный синдром	Дефекты лучевой кости, задержка пубертата, гипоплазия сосков	12q24.1	TBX3
Аутосомально-рецессивные			
Бардета–Бидля	Задержка умственного развития, ретинальная дистрофия или пигментная ретинопатия, гипогонадизм, нарушение структуры или функции почек	1q13 (BBS1), 16q21 (BBS2), 15q22 (BBS4), 2q31 (BBS5), 20p12 (BBS6), 4q27 (BBS7), 14q32 (BBS8)	Неизвестен
Альстрема	Ожирение с первых лет жизни, пигментная дегенерация сетчатки или слепота, нейросенсорная глухота, СД 2 типа, нефропатия, тубулярный склероз яичек	2p13	ALMS1

Окончание таблицы 2.13

Кохена	Ожирение, пренатальная гипотрофия, мышечная гипотония, выступающие центральные резцы, микроцефалия, умственная отсталость	8q22	Неизвестен
X-связанные			
Фрагильной X-хромосомы	Задержка умственного развития, двигательные нарушения, макроорхизм, нарушения речи	Xq27.3	FMR1
Берьесона–Фроссмана–Лемана	Умеренно выраженное ожирение, мышечная гипотония с рождения, отставание в моторном развитии, выраженная умственная отсталость, низкорослость, гипогонадизм, микроцефалия	Xq26	PHF6
Симпсона–Голаби–Бемеля тип 2	Лицевой дисморфизм, скелетные и органые нарушения	Xp22	Неизвестен
Вильсона–Тернера	Задержка умственного развития, гинекомастия, длинные и тонкие пальцы	Xp21.2	Неизвестен

Вторая группа — это моногенные заболевания, при которых ожирение является основным клиническим проявлением. Выявлено несколько редких моногенных форм ожирения. Они вызваны мутациями генов лептина, рецептора лептина, прогормона конвертазы-1, рецептора меланокортина-4 и проопиомеланокортина [15, 96, 227, 231, 232]. Клинические проявления моногенных вариантов характеризуются ранним началом, быстропрогрессирующим течением, включает морбидное ожирение, гиперфагию, вторичный гипогонадизм.

Начиная с открытия лептина и идентификации его рецептора, достигнут определенный прорыв в понимании молекулярных основ регуляции энергетического баланса, но только в 5% случаев ранней манифестации ожирения и его морбидных (экстремальных) вариантов у детей выявлена генетическая причина [96, 227, 233]. В последние годы описано несколько редких причин детского ожирения (таблица 2.14).

таблица 2.14 — Моногенные формы ожирения

Тип мутации	Тип наследования	Клинические признаки	Биохимические маркеры	Сопутствующие признаки
Ген лептина	АР	Прогрессирующее с пер- вых лет жизни морбидное ожирение Выраженная гиперфагия	Неопределяемый уровень лептина Гиперинсулинемия уме- ренная	Гипонадотропный гипогонадизм. Ускорение костного созревания при нормальном росте Центральный гипотиреоз. Адреналовая ось — норма
Ген рецептора лептина	АР	Прогрессирующее с пер- вых лет жизни морбидное ожирение Выраженная гиперфагия	Гиперлептинемия Гиперинсулинемия уме- ренная Сниженный уровень ИФР-1	Гипонадотропный гипогонадизм Низкорослость Центральный гипотиреоз Ускорение костного созревания Адреналовая ось — норма
Ген проопиомелано- кортина	АР	Прогрессирующее с пер- вых лет жизни морбидное ожирение Гиперфагия	Низкое содержание АКГП и кортизола Секрция инсулина — не- известна	Пубертат — норма. Рост высокий. Рыжие волосы. Гипотиреоз (?). Возможны гипогликемии
Ген прогормона кон-вертазы 1	АР	Прогрессирующее с пер- вых лет жизни морбидное ожирение. Гиперфагия	Выраженная гиперирроин- сулинемия Гипоинсулинемия Повышение уровня проопиомеланокортина Низкое содержание АКГП и умеренная гипокорти- золемиа Нормальный стимулиро- ванный уровень кортизола	Гипонадотропный гипогонадизм Нарушение толерантности к углеводам с эпизодами посттрандиальных гипогликемий
Ген рецептора мелано-кортина 4	АД	Прогрессирующее с пер- вых лет жизни морбидное ожирение Гиперфагия	Выраженная рано мани- фестирующая гиперинсу- линемия	Ускорение темпов роста или высокорослость Часто — ускорение костного созревания Пубертат — норма Адреналовая и тиреоидная ось — норма

Примечания. 1 — АР — аутосомно-рецессивный тип наследования. 2 — АД — аутосомно-доминантный тип наследования.

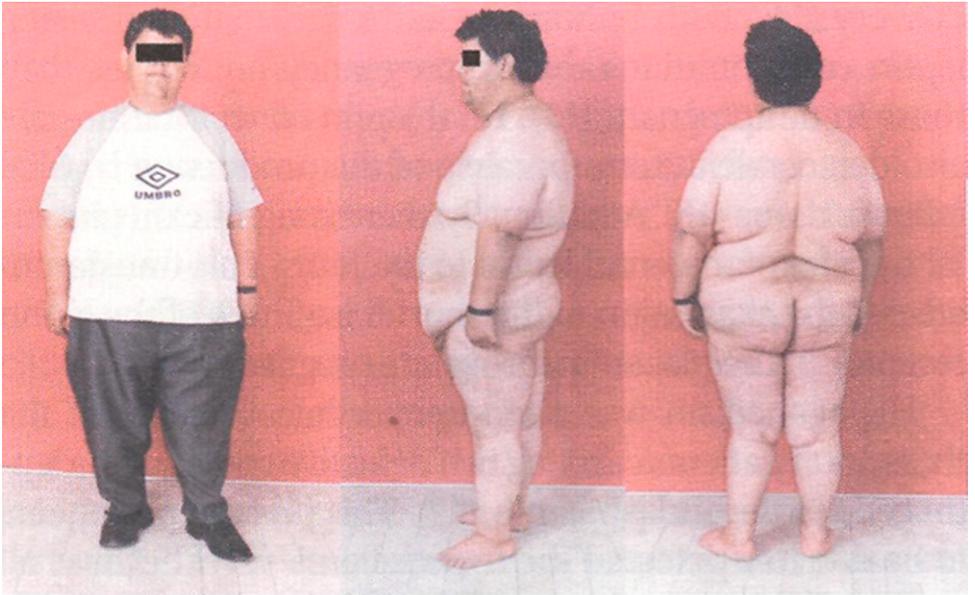


Рисунок 2.3 – Пациент, гомозиготный по дефициту лептина, до и после лечения



Рисунок 2.4 – Синдром моногенного нейроэндокринного ожирения вследствие нуль-мутации в гене ПОМК

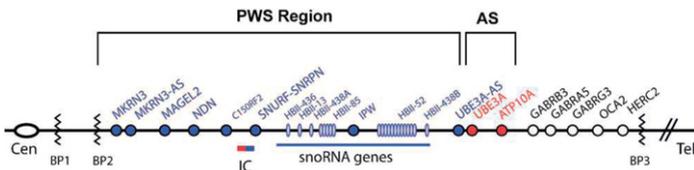


Рисунок 3.1 – Критический регион СПВ

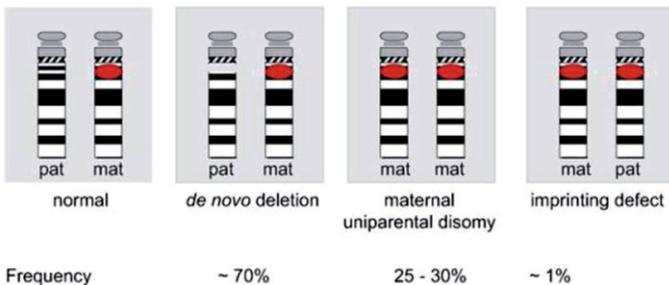


Рисунок 3.2 – Молекулярная основа СПВ

Относительно недавно получены доказательства роли аллелей гена лептина (LEP) в контроле ожирения [76]. В настоящее время этот ген считают наиболее важным при формировании избыточной массы тела у детей. Концентрация лептина, синтезируемого под контролем этого гена, коррелирует с массой жировой ткани в организме. Лептин проходит через гемэнцефалический барьер и взаимодействует с нейронами, контролирующими уменьшение аппетита и усиление термогенеза. В этих же нейронах экспрессируется ген лептинового рецептора LEPR [15, 227].

Патофизиологическая значимость лептина была установлена у двух двоюродных братьев пакистанского происхождения, страдающих выраженным ожирением и гиперфагией; при лабораторном обследовании уровни лептина у них в крови практически не определялись [15, 115]. Пациенты были гомозиготами по делеции единственного нуклеотида в положении 398 гена лептина. Мутация привела к сдвигу рамки считывания лептин-кодирующей области и остановке синтеза лептина. Родители двоюродных братьев были гетерозиготами по этому полиморфизму. Описаны 6 пациентов из 4 других пакистанских семей, являющихся гомозиготами по данной мутации гена лептина (рисунок 2.2, вклейка 2; рисунок 2.1) [234].

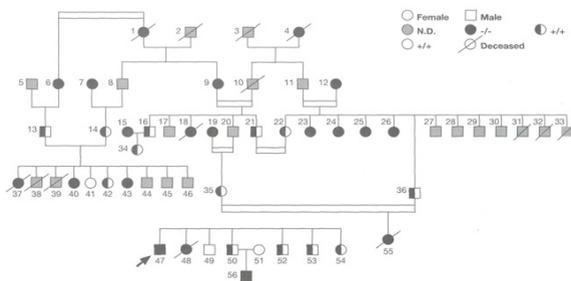


Рисунок 2.1 — Родословная пациента с мутацией гена лептина

В литературе представлены клинические случаи других видов полиморфизма гена лептина. А. Strobel (1998) наблюдал полиморфизм, предусматривающий гомозиготную замену одного нуклеотида в гене лептина с аргинина на триптофан в зрелом пептиде, у 3 членов семьи из Турции с ранним морбидным ожирением, выраженной гиперфагией и низким уровнем лептина в сыворотке (рисунок 2.3, вклейка 3) [234]. Двое взрослых пациентов страдали гиперинсулинизмом и имели в анамнезе клинические и лабораторные признаки гипогонадотропного гипогонадизма.

Сообщается о сопутствующей дисфункции симпатической нервной системы при дефиците лептина с нарушением эферентных путей регуляции термогенеза [15].

Участие лептина в регуляции жирового обмена осуществляется благодаря рецепторной молекуле, относящейся к классу I цитокиновых рецепторов. Ген рецептора лептина LEPR расположен на 1-й хромосоме в районе 1p31.3 и состоит из 20 экзонов [235, 236]. В экзоне 6 обнаружен Gln223Arg полиморфизм, связанный с заменой аденина на гуанин в позиции 668 (rs1137101) (рисунок 2.2, показано стрелкой). Среди страдающих ожирением гомозиготы Arg/Arg (G/G) встречаются чаще, чем среди людей с нормальной массой тела [237–240].



Рисунок 2.2 — Структура гена рецептора лептина LEPR

Описаны пациенты из близкородственных семей, страдающие ранним морбидным ожирением на фоне высоких показателей лептинемии, у которых выявлены гомозиготные замены одного нуклеотида на участке соединения экзона 16 в гене рецептора лептина [116]. Этот полиморфизм приводил к синтезу укороченного белка, в котором отсутствовал трансмембранный и внутриклеточный домены рецепторов. Клинически наблюдались признаки гипогонадотропного гипогонадизма, низкорослости, центрального гипотиреоза. Эти данные подчеркивают влияние системы «лептин–рецептор лептина» на центральную регуляцию энергетического баланса и гипоталамические эндокринные функции.

Мутация в гене проопиомеланокортина выявлена у 2 детей с гиперфагией на фоне раннего ожирения (рисунок 2.4, вклейка 3) [119]. Пациенты имели рыжие волосы и дефицит АКТГ. Мутации привели к полной потере способности синтезировать α -МСГ и АКТГ.

Редкие формы мутаций в гене рецептора меланокортина 4 (MC4R) относятся к моногенным вариантам ожирения [15, 96]. В отличие от других моногенных причин, имеющих определенный (чаще рецессивный) тип наследования, мутации MC4R характеризуются доминантным и рецессивным типами. У детей с такими мутациями выраженность ожирения и

повышения аппетита коррелируют со степенью ухудшения передачи сигналов MC4R. Взрослые пациенты не имеют фенотипических отличий от пациентов с алиментарным ожирением [15].

Мутация гена прогормона конвертазы 1 впервые выявлена у пациентки 43 лет с морбидным ожирением, имевшей в анамнезе рано манифестировавшее детское ожирение [15, 96, 227]. Клиническая картина включала нарушение толерантности к углеводам, постпрандиальные гипогликемические состояния, низкий уровень кортизола в крови, гипогонадотропный гипогонадизм. Выявлено повышение уровня проинсулина в плазме, проопиомеланокортина. Пациентка была гетерозиготна по двум мутациям в гене PC1, который связан с потерей способности аутокаталитического расщепления данного гена. Меланокортины, включая α -МСГ, образуются путем воздействия PC1 на ПОМК. Сниженный синтез меланокортина, возможно, ответственен за развитие морбидного ожирения.

Представляет практический интерес выявление полиморфизма гена адипонектина — кандидата при полигенном варианте развития ожирения в детском возрасте. Концентрация адипонектина в сыворотке крови находится в обратной зависимости от содержания глюкозы, инсулина и триглицеридов. В свою очередь, уровень липопротеинов высокой плотности и инсулин-стимулированная утилизация глюкозы прямо пропорциональны уровню адипонектина. У детей с ожирением концентрация адипонектина в сыворотке крови значительно снижена по сравнению с контрольной группой [241].

Показана связь -11391 G/A полиморфизма (rs17300539) в 5'-нетранслируемой области ADIPOQ с развитием ожирения у детей (рисунок 2.3). Содержание адипонектина в сыворотке крови у представителей европейской расы выше у носителей -11391A аллеля [241, 242].

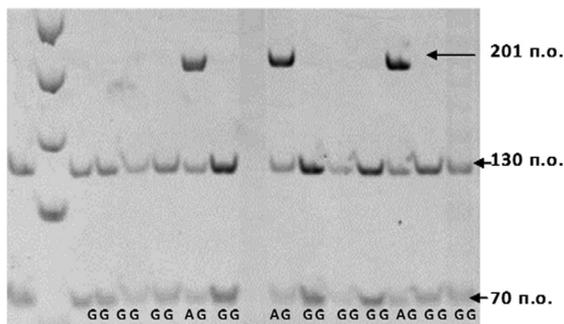


Рисунок 2.3 — Полиморфизм -11391 G/A (rs17300539) в 5'-нетранслируемой области ADIPOQ

Полиморфизм -11377 C/G (rs266729) в области промотора ADIPOQ локализован в сайте связывания фактора транскрипции SP1. Гуанин мешает успешному связыванию и снижает промоторную активность гена [248]. У носителей -11377G аллеля выявлен более высокий показатель толщины комплекса «интима–медиа» сонных артерий по сравнению с гомозиготными носителями С-аллеля [244, 245].

Инсулин и инсулиновый ген (INS) были первыми открытыми «сигнальными факторами» ожирения. Парадоксальность действия инсулина заключается в том, что в периферических тканях он действует анаболически, тогда как в мозге его действие направлено на ассимиляцию пищи. Хорошо известно, что для пациентов с СД 1 типа с дефицитом секреции инсулина характерна так называемая «диабетическая гиперфагия».

Рецепторы инсулина были идентифицированы во многих участках мозга, вовлеченных в регуляцию пищевого поведения и расхода энергии. В комбинации с лептином инсулин ингибирует нейропептид Y и агутисвязанный пептид нейронов гипоталамуса. Эти два гормона находятся в организме в тесном взаимодействии, которое обеспечивает нормальный обмен веществ и нормальную массу тела. Нарушение структуры генов, контролирующих любой из них, приведет к нарушению гомеостаза, в частности, к ожирению. N. Santoro с соавт. показал, что дети с ожирением, гомозиготы по самому короткому (I/I) минисателлитному локусу (VNTR) гена инсулина, более предрасположены к развитию метаболического синдрома: у них отмечен более высокий уровень инсулина в крови и пониженная чувствительность к инсулину [246].

Минисателлитная последовательность VNTR (variation in the number of tandem repeats) в 5'-фланкирующей области гена инсулина описана G. I. Bell с коллегами [247]. INS VNTR аллели подразделяют на 3 класса в зависимости от числа повторов: к классу I относится наиболее короткая последовательность (26–63 повтора), а наиболее длинная (141–209 повторов) относится к III классу.

Промежуточный по длине класс II (80–100 повторов) редко встречается у европейцев. В качестве суррогатного маркера для генотипирования VNTR аллелей используют однонуклеотидную замену 3'-последовательности интрона 1 гена инсулина: аллель A в сайте узнавания эндонуклеазой NphI коррелирует с I классом VNTR, а T-аллель — с III классом (рисунок 2.4) [248, 249].

В последнее время возросло число исследований, доказывающих взаимодействие иммунной системы организма с регуляцией жирового обмена. ИЛ-6 подавляет накопление жировой массы тела и увеличивает расход энергии. Из всех цитокинов он является наиболее близким по воздей-

ствию к инсулину и лептину. Наряду с участием в иммунном ответе, ИЛ-6 способен регулировать краткосрочный и долгосрочный энергетический баланс организма. Его уровень коррелирует с массой жировой ткани. В головном мозге он контролирует уменьшение потребления пищи и увеличение энергетических затрат. У людей с ожирением уровень ИЛ-6 в сыворотке положительно коррелирует с ИМТ, однако в цереброспинальной жидкости наблюдается отрицательная корреляция его концентрации с общей жировой массой. Отмечается корреляция между дислипидемией, повышением массы тела и избыточной секрецией ИЛ-6 [250, 251]. G/C полиморфизм в промоторе гена ИЛ-6 в позиции -174 (rs1800795) влияет на уровень транскрипции и циркуляции воспалительного цитокина в плазме [252].

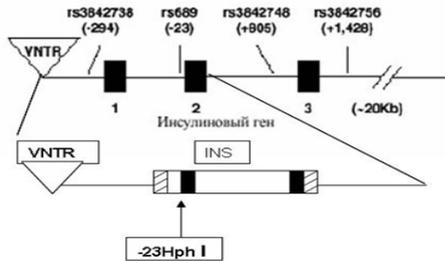


Рисунок 2.4 — Локализация -23HphIA/T гена инсулина

Наряду с ИЛ-6 жировая ткань продуцирует другие цитокины, уровень синтеза и экспрессии которых коррелирует со степенью ожирения. Наиболее изученный среди них — ФНО- α , участвует в адипогенезе [3, 15]. В качестве еще одного гена-кандидата развития ожирения изучается полиморфизм в 5'-нетранслируемом районе гена (ФНО- α — G>A замена в позиции -308 (рисунок 2.5). У обладателей А-аллеля наблюдалось повышенное содержание кортизола в слюне утром [253–255].

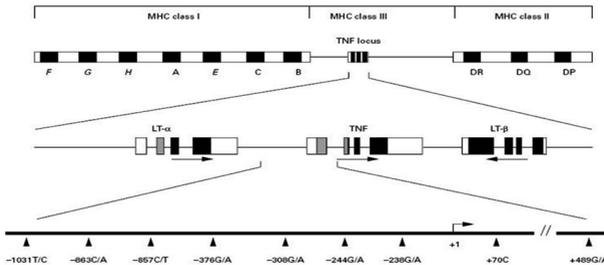


Рисунок 2.5 — Локализация ФНО- α гена внутри главного комплекса гистосовместимости

Все рассмотренные гены имеют ряд полиморфных аллелей, наследуемых от родителей. Определенное сочетание этих аллелей обеспечивает большую или меньшую степень наследственной предрасположенности к формированию избыточной массы тела, начиная с детского возраста. На разных этапах онтогенеза роль отдельных генов и их аллелей в общем «генетическом ансамбле», контролирующем жировую массу, усиливается или ослабляется.

2.6. Классификационные подходы к выявлению избыточной массы тела и ожирения

Несмотря на высокую распространенность и доказанную роль избыточной массы тела и ожирения в развитии серьезных осложнений — нарушения углеводного обмена вплоть до манифестации СД 2 типа, ИР, дислипидемии, артериальной гипертензии, овариальной гиперандрогении — единой классификации ожирения в детском возрасте нет.

Выделяют различные формы заболевания в зависимости от степени ожирения, характера распределения жирового депо, этиологического фактора.

В отечественной литературе до недавнего времени широко использовалась классификация, основанная на оценке степени превышения (в процентах) фактической массы тела над возрастными нормативами с учетом роста.

Классификация по степени ожирения А.И. Клиорина (1989) [185]:

I степень: избыток массы тела 10–29%;

II степень: избыток массы тела 30–49%;

III степень: избыток массы тела 50–99%;

IV степень: избыток массы тела 100% и более.

Хорошо известна классификация Д.Я. Шурыгина (1980), который выделял:

1. Формы первичного ожирения:

1.1. Алиментарно-конституциональное.

1.2. Нейроэндокринное:

- гипоталамо-гипофизарное;

- адипозогенитальная дистрофия (у детей и подростков).

2. Формы вторичного (симптоматического) ожирения:

2.1. Церебральное (обусловленное органическим поражением головного мозга);

2.2. Эндокринное:

- гипотиреоидное;

- гипоовариальное;

- надпочечниковое.

С учетом современных представлений целесообразно применять следующую этиологическую классификацию ожирения (адаптировано по М. И. Балаболкину (2002), И. И. Дедову, В. А. Петерковой (2006) [233].

Этиологическая классификация ожирения у детей

1. Первичное, или эссенциальное, ожирение (экзогенно-конституциональное, полигенной природы).

2. Моногенные формы ожирения:

- мутация гена лептина;
- мутация гена рецептора к лептину;
- мутация гена проопиомеланокортина;
- мутация гена конвертазы-1 прогормона;
- мутация гена карбоксипептидазы E;
- мутация гена рецептора 4-го типа к меланокортину;
- мутация гена PPAR γ 2.

3. Моногенные формы синдрома гиперинсулинизма.

4. Вторичное (симптоматическое) ожирение:

4.1. Нейроэндокринное:

• гипоталамическое (опухоли, травмы, воспаление и другие поражения гипоталамуса).

4.2. Эндокринное:

- гиперкортицизм;
- гипотиреоз;
- гиперинсулинизм;
- синдром поликистозных яичников;
- гипогонадизм.

4.3. Комплексные генетические синдромы с ожирением:

- синдром Прадера–Вилли;
- врожденная остеоидистрофия Олбрайта;
- синдром Лоренса–Муна–Барде–Бидля;
- синдром Альстрема;
- синдром Берьесона–Фроссмана–Лемана;
- синдром Кохена;
- синдром Карпентера.

4.4. Ятрогенное.

В детском возрасте массу тела оценивают при помощи перцентильных таблиц (соотношение линейного роста к массе тела или ИМТ для определенного возраста и пола). Основным показателем избыточной массы тела и ожирения в период от 2 до 19 лет, согласно рекомендациям Рабочей группы по Консенсусу «Детское ожирение» (2005) и Европейской группы по изучению детского ожирения (ECOG), является ИМТ (масса тела

(кг)/рост (м)²) [1–5]. Интерпретация значений ИМТ у детей, в отличие от взрослых, имеет особенности, связанные с вариацией значений индекса в зависимости от возраста и пола ребенка. Термин «ожирение» используется при показателях ИМТ ребенка, превышающих 95-й перцентиль для данного возраста и пола. Значения ИМТ, превышающие 35 кг/м², свидетельствуют о морбидном ожирении. Величины индекса, соответствующие интервалу от 85 до 95 перцентили, указывают на наличие «риска развития ожирения» или избыточной массы тела.

Следует подчеркнуть, что ИМТ, как и большинство антропометрических индексов, не отражает структуру тела ребенка. Несмотря на доказанную тесную взаимосвязь ИМТ и общего количества жира, данный индекс не является точным показателем соотношения жировой и тощей массы в организме и используется как скрининговый показатель. В немецком обследовании 2286 детей 5–7 лет показана низкая чувствительность определения ИМТ в сравнении с оценкой состава тела, выполненной методом биоэлектрического импедансного анализа. Коэффициент корреляции между параметрами варьировал: у детей с избыточной массой тела 0,54 — для мальчиков; 0,63 — для девочек, с ожирением — 0,25 и 0,30 соответственно [255]. Показатели чувствительности ИМТ соответствовали 0,60–0,78 для девочек и 0,71–0,82 для мальчиков; специфичности — 93–94 и 93–95% соответственно у детей с ожирением, гендерные различия между значениями не отмечены ($p < 0,05$). Подобные результаты получены и в исследованиях других авторов. Выявлена низкая чувствительность ИМТ (0,60 для девочек и 0,36 для мальчиков [256], 0,64 для обоих полов [257]) при высокой специфичности (0,98). Эти данные показывают преимущественное использование ИМТ в качестве скринингового показателя у детей с ожирением при ограниченном применении у пациентов с избыточной массой тела или имеющими риск ожирения (дети с увеличенной жировой массой, но «нормальной массой тела»).

Для определения индивидуального риска развития осложненных форм ожирения у детей принципиальное значение имеет характер распределения жировой массы.

По типу отложения жировой ткани выделяют:

- абдоминальное (андроидное, центральное) ожирение;
- гиноидное (ягодично-бедренное) ожирение;
- смешанное ожирение.

Для оценки типа отложения жира наряду с ИМТ используют измерение ОТ. ОТ коррелирует с массой абдоминального жира и используется в качестве суррогатного маркера абдоминального ожирения. Будучи простым методом определения абдоминального ожирения, ОТ рассматривается как

существенный маркер развития дислипидемии или инсулинорезистентности по сравнению с общей жировой массой. Показана диагностическая значимость критериев ИМТ и ОТ у детей с ожирением 5–18 лет, имевших от 3 до 6 факторов риска: снижение липопротеидов высокой плотности, повышение фракций липопротеидов низкой плотности или уровня триглицеридов, гипергликемия, гиперинсулинемия или артериальная гипертензия [258].

По характеру течения ожирение может быть прогрессирующим, стабильным, резидуальным (остаточные явления после стойкого снижения массы тела).

ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ОЖИРЕНИЯ

3.1. Генетические синдромы, сопровождающиеся ожирением

Ожирение — это хроническое заболевание обмена веществ, характеризующееся избыточным развитием жировой ткани, которое прогрессирует при естественном течении и имеет высокую вероятность рецидива после завершения курса терапии [1]. Избыточное отложение жира в организме может быть самостоятельным полиэтиологическим заболеванием или рассматриваться в составе синдромов, ассоциированных с ожирением (таблица 3.1) [227].

Таблица 3.1 — Частота распространенности заболеваний, связанных с ожирением

Заболевание или состояние	Частота распространенности
Синдром Прадера–Вилли	1:10000–25000
Синдром Клайнфельтера	1:500–750 мальчиков
Синдром Шерешевского–Тернера	1:2000 новорожденных фенотипических девочек
Синдром Дауна	1:600
Другие генетические синдромы	Частота неизвестна
Гипотиреоз	1–2:1000 школьников
Синдром Иценко–Кушинга	1:140000
Желчекаменная болезнь	1–2:100 женщин с ИМТ более 30 кг/м ²
Сахарный диабет 2 типа	1:1400 детей и подростков 10–18 лет
Синдром поликистозных яичников	1:4 подростка и женщины с олигоменореей или аменореей
Артериальная гипертензия	1:4 ребенка с ожирением 5–11 лет (АД более 90-й перцентили)
Дислипидемия	1–3:30 подростков с ИМТ более 28 кг/м ²

Сегодня описана группа плейотропных синдромов, имеющих менделевский тип наследования, при которых ожирение является ведущим клиническим признаком и ассоциировано с задержкой умственного развития, дисморфическими особенностями, нарушениями структуры и функции органов [227]. Основные клинические проявления ожирения или его осложненных вариантов в рамках генетических синдромов представлены

в таблице 3.2. В большинстве случаев в основе этих заболеваний лежат генные или хромосомные изменения, нарушающие взаимодействие гипоталамических центров, что приводит к повышению потребления пищи.

Таблица 3.2 — Симптомы, связанные с осложненными формами ожирения или ожирением, при наличии у детей генетических синдромов

Симптом	Синдром или осложнение	Дополнительные признаки
Храп	Синдром обструктивного апноэ во сне	Гипертрофия миндалин и (или) аденоиды
Сомноленция	Синдром Пиквика	
Боль в животе	Неалкогольный гепатостеатоз Желчекаменная болезнь	Повышенный уровень аминотрансфераз
Боль в бедре или хромота	Остеоартроз, вывих головки феморального эпифиза, гиперостоз и (или) остеопороз	
Никтурия, полидипсия, полиурия	СД 2 типа	
Нерегулярные менструации или аменорея	Синдром поликистозных яичников	Гирсутизм, абдоминальное ожирение
	Синдром Прадера–Вилли	Мышечная гипотония, гипогонадизм, умственная отсталость, маленькие кисти и стопы, низкорослость, нарушение углеводного обмена
Низкорослость или задержка роста	Синдром Прадера–Вилли, другие генетические синдромы	
Задержка умственного развития	Синдром Прадера–Вилли, другие генетические синдромы	
Низкая самооценка, социальная изоляция, нарушение поведенческих реакций, нарушение памяти и обучения, суицид	Депрессия	
Повышение артериального давления	Артериальная гипертензия	Дополнительное исследование для исключения синдрома Иценко–Кушинга

Симптом	Синдром или осложнение	Дополнительные признаки
Полидактилия	Синдром Бардет–Бидля	Гипогонадизм, умственная отсталость, пигментная дегенерация сетчатки или слепота
Диспропорционально маленькие стопы и кисти	Синдром Прадера–Вилли	
Акантозис нигриканс	Выраженное ожирение, ИР	
Гирсутизм	Синдром поликистозных яичников	
Гепатомегалия	Неалкогольный стеатогепатоз	Повышенный уровень аминотрансфераз
Отсутствие тестис в мошонке	Синдром Прадера–Вилли	
Задержка полового созревания	Синдром Прадера–Вилли, синдром Бардет–Бидля	

Рассмотрим одно из часто встречающихся в педиатрической практике генетических заболеваний, связанных с морбидным ожирением, — синдром Прадера–Вилли, который встречается примерно у каждого из 10000–25000 детей. Это заболевание является классической моделью ожирения у детей, в его патогенезе ключевое значение имеют гипоталамические нарушения и секреторные дефекты без существенного вклада ИР [15, 233].

В основе СПВ лежит отсутствие отцовского сегмента 15q11.2–q13 (рисунок 3.1, вклейка 3) [259]. Удаление может возникать из-за делеции отцовского участка (70–75%), потери всей хромосомы отца при наличии двух материнских гомологов (однородительская материнская дисомия) (25–30%), микроделеции или эпимутации центра импринтинга, наследуемой по аутосомно-доминантному типу (дефекты импринтинга) (1–5%) (рисунок 3.2, вклейка 3) [15, 259–262].

Крайне редко нарушение процесса транслокации приводит к разрыву хромосомы в участке 15q11–15q13. Расположение и тип генетической поломки определяют фенотип пациента.

В период новорожденности характерными клиническими признаками синдрома являются выраженная мышечная гипотония и сниженный аппетит (рисунок 3.1) [263]. Манифестация ожирения с выраженной полифагией отмечается с 2-летнего возраста при отсутствии адекватного контроля по ограничению потребления пищи. Для пациентов с СПВ характерен морбидный тип ожирения, связанный с СД 2 типа, дислипидемией и кар-

диопульмонарной дисфункцией, нарушение пищевого поведения (постоянная потребность в еде, плохая насыщаемость, быстрое наступление голода после приема пищи, извращенный аппетит), умственная отсталость, стигмы дисморфогенеза, широкий спектр нейроэндокринной патологии, обусловленной гипоталамической дисфункцией (рисунок 3.2) [264].

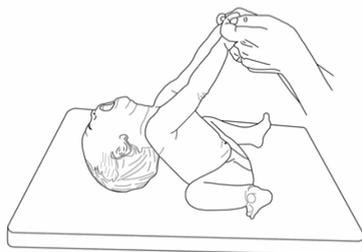


Рисунок 3.1 — Гипотония у новорожденного с СПВ

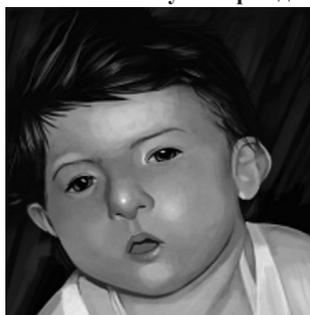


Рисунок 3.2 — Типичные лицевые стигмы дисморфогенеза у пациента с СПВ

В настоящее время этиологические причины перехода с одного пищевого стереотипа (дефицит массы тела и отказ от еды) на другой (ожирение и гиперфагия) точно не определены. Рассматривается ассоциация с нарушением функции гипоталамуса или взаимодействия с периферическими сигналами насыщения [265]. Пациенты с СПВ имеют различия в показателях пищевых гормонов, включая высокие значения обестатина (анорексигенный гормон), в период грудного возраста и значительное увеличение концентрации грелина (орексигенный гормон) после 2 лет и на протяжении дальнейшей жизни. Эти пиковые возрастные изменения кишечных пептидов, возможно, помогут объяснить трансформацию пищевого статуса от недостаточного увеличения массы тела в период грудного возраста до морбидного ожирения позже [266–268].

В работах J. L. Muller (2007) и L. Iughetti (2008) выявлено наличие структурных нарушений головного мозга, ответственных за регуляцию аппетита [267, 268]. Данные, полученные при использовании функционального магнитно-резонансного исследования, показали у обследованных с СПВ повышение активности лимбических и паралимбических зон мозга, связанных с пищевым поведением. Установлено снижение количества общих и окситоциносодержащих нейронов в паравентрикулярных ядрах, что может иметь ведущее значение в формировании гиперфагии.

В настоящее время активно ведутся исследования, направленные на выяснение основных механизмов нарушения пищевого поведения, раннего развития морбидного ожирения у детей с СПВ. Экспериментальные работы на животных подтвердили связь между жировой массой и аппетитом с учетом роли адипокинов в регуляции потребления пищи [269]. Показано, что уровень базального грелина — эндогенного лиганда рецептора секретагога СТГ — у пациентов с СПВ значительно повышен с детского возраста, чего не отмечалось при других формах ожирения. В общей популяции уровень грелина натощак достоверно ниже у пациентов с ожирением по сравнению с контрольной группой без избытка массы тела [259, 270]. Показатели базального грелина выше, после приема пищи снижаются [39, 138], что указывает на его роль в пищевом поведении. Предполагается при СПВ существует положительная корреляция между гипергрелинемией, ассоциированной с нарушениями в гипоталамусе или парасимпатической иннервации, и гиперфагией.

Морбидное ожирение при СПВ по сравнению с алиментарными формами сопровождается более ранней и выраженной манифестацией атеросклероза, который в дальнейшем способствует развитию сердечно-сосудистых осложнений в виде инфаркта миокарда и инсульта. Так, атеросклеротическое повреждение коронарных сосудов наблюдалось у мальчика с СПВ в 3 года и стало причиной летального исхода [271].

В исследовании S. J. Kim (2010) подтвержден высокий уровень общего грелина у детей с СПВ по сравнению с контрольной группой ($p=0,003$) [270]. Установлена положительная корреляция между показателями общего грелина ($r=0,489$, $p=0,046$) и толщиной слоя интима-медиа сонной артерии, что позволяет рассматривать гипергрелинемию как потенциальный фактор риска развития атеросклероза. Следует подчеркнуть неоднозначность мнений относительно влияния грелина на сосудистую систему. По данным одних авторов, грелин улучшает имеющуюся эндотелиальную дисфункцию, повышает экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота у крыс с дефицитом гормона роста и ассоциирован с ослаблением активности симпатической нервной системы [272]. Описаны и противоположные вазоконстрикторные эффекты грелина [273].

По мнению Y. H. Chloe (2005), гипергрелинемия при СПВ не может быть объяснена только дефицитом гормона роста или ИФР-1. Повышенный уровень грелина не связан с состоянием недостаточности СТГ у пациентов, поскольку гипергрелинемия отмечается на фоне терапии препаратами гормона роста [274].

Любопытны результаты применения японскими исследователями (2012) аналога человеческого ГПП-1 у 25-летней пациентки с СПВ и гипергликемией [275]. ГПП-1 относится к гастроинтестинальным пептидам семейства секретин и является анорексигенным гормоном. Его центральное действие реализуется через ингибирование постсинаптического сигнала НПУ. Недавно показано наличие коэкспрессии рецептора лептина и рецептора ППГ-1. Введенный внутривенно лептин увеличивает возбуждение нейронов в областях заднего мозга, включая нейроны ГПП-1, которые имеют широко распространенные пути передачи сигналов насыщения в мозг и способны регулировать сложные физиологические процессы [15]. При годовом курсе терапии аналогом ГПП-1 отмечено снижение уровня грелина в плазме с 137,0 до 27,7 пмоль/л, уменьшение проявлений гиперфагии, ИМТ и площади висцерального жирового депо со 150,1 до 113,2 см².

Метаболический фенотип детей с СПВ имеет отличительные особенности по сравнению с таковыми у сверстников с алиментарным ожирением и носит «защитный» характер. В исследовании А. М. Naqq (2011) уровни базального инсулина и показатели НОМА_{ир} у пациентов с СПВ были ниже показателей детей с ожирением ($p < 0,05$) и аналогичны значениям детей с нормальной массой тела, что указывало на сохранение чувствительности к инсулину при данном заболевании [276]. Эти данные совпадают с результатами работы Y. B. Sohn (2010), в которой установлено повышение инсулиновой чувствительности и экспрессии рецепторов адипонектина, уменьшение экспрессии ИЛ-6, низкие уровни триглицеридов у детей с СПВ по сравнению со сверстниками с ожирением [276].

У обследованных с СПВ отсутствовали лабораторные признаки дислипидемии в отличие от детей с ожирением, у которых отмечалось снижение концентраций ЛПВП и повышение уровня ТГ ($p < 0,05$). Выявлены более высокие показатели общего адипонектина, А-ВММ, значений индекса общий адипонектин/А-ВММ у пациентов с СПВ и нормальной массой тела при более низких уровнях у сверстников с ожирением ($p < 0,05$). Концентрация ИЛ-6 и высокочувствительного С-реактивного протеина были выше у детей с алиментарным ожирением по сравнению с пациентами с СПВ и нормальной массой тела ($p < 0,05$). Показатели лептинемии были сравнимы в группах детей с разными формами ожирения и коррелировали

с ИМТ. Не выявлено межгрупповых различий в концентрации ГПП-1, цитокинов (ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-12p40, ИЛ-18), резистина, общего холестерина или липопротеинов низкой плотности, печеночных ферментов.

Определено несколько возможных механизмов, объясняющих более высокую чувствительность к инсулину пациентов с СПВ по сравнению с детьми с алиментарным ожирением. Во-первых, это уникальный состав тела с увеличением подкожного распределения жировой массы по периферии и уменьшением висцерального жирового депо, которое снижает инсулиновую чувствительность. Во-вторых, повышение концентрации адипонектина может способствовать улучшению чувствительности к инсулину при СПВ. В-третьих, при нормальном пубертатном периоде отмечается физиологическая ИР, связанная с увеличением секреции СТГ и продукции ИФР-1. В связи с этим СТГ-дефицитное состояние у пациентов с СПВ может частично повышать чувствительность к инсулину [277].

Заслуживают внимания единичные работы, показывающие снижение чувствительности к инсулину у детей с СПВ [278, 279]. Авторы полагают, что в основе данного эффекта лежит уменьшение влияния афферентов блуждающего нерва на поджелудочную железу, что снижает контроль над нормальной секрецией инсулина. Подтверждением этой теории является факт уменьшения секреции панкреатического полипептида, который отражает изменение функций автономной нервной системы [276].

Ниже приведены имеющиеся в литературе совокупные данные о гормональном взаимодействии, обеспечивающем баланс между чувством голода и насыщения при СПВ [233]:

- нормальная секреция лептина;
- повышенный уровень грелина натощак;
- сниженная постпрандиальная секреция панкреатического полипептида;
- сниженная базальная и постпрандиальная секреция инсулина;
- нормальная секреция холецистокинина;
- нормальное распределение нейронов в инфундибулярных ядрах, содержащих НPY, AgRP, POMK, релизинг-фактор СТГ;
- нормальное распределение НPY, AgRP в инфундибулярных ядрах;
- нормальное количество нейронов, содержащих релизинг-фактор СТГ в инфундибулярных ядрах;
- уменьшенное количество нейронов, содержащих релизинг-фактор СТГ в инфундибулярных ядрах, у детей, получающих лечение СТГ;
- нормальное распределение окситоцин- и вазопрессинсодержащих нейронов в паравентрикулярных ядрах;
- уменьшенное количество общих и окситоцинсодержащих нейронов в паравентрикулярных ядрах;



Рисунок 3.3 — Фенотип СПВ у пациентов вследствие мутации гена SIM1



Примечание — KB3 — кардиоваскулярные заболевания

Рисунок 4.1 — Карта генов ожирения и кардиоваскулярных заболеваний [428]



Рисунок 5.1 – Пищевая пирамида для детей 2–6 лет



Рисунок 5.2 – Пациент П. до и после 12 мес. лечения орлистатом (собственное наблюдение)

- нормальное количество вазопрессинсодержащих нейронов в паравентрикулярных ядрах;
- нормальное распределение нейронов, содержащих кокаин- и амфетаминрегулируемые транскрипты, в инфундибулярных, паравентрикулярных ядрах и латеральном гипоталамусе;
- уменьшенное количество нейронов, содержащих рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона, в паравентрикулярных ядрах Ndn-knockout мышей.

Выявление критического региона СПВ на 15-й хромосоме стало стимулом для дальнейшего изучения роли хромосом в развитии детского ожирения. Полагают, что полиморфизм генов-кандидатов определенного участка хромосом (критический регион) может быть ответственен за развитие ожирения, имеющего разные фенотипические проявления (таблица 2.13). Так, сбалансированная *de novo* **транслокация между 1 и 6-й хромосомой** выявлена у девочки с тяжелой формой ожирения, весившей в 67 мес. 47 кг [15]. **Мутация гена SIM1**, кодирующего фактор транскрипции, который отвечает за регуляцию массы тела, изменила энергетический баланс путем стимуляции аппетита и потребления пищи. У 8 пациентов с микроделецией длинного плеча 6-й хромосомы описан фенотип СПВ (рисунок 3.3, вклейка 4) [280]. Выделенная мутация гена SIM1, локализованного на сегменте 6q16.3, отвечает за формирование раннего морбидного ожирения.

Еще одно заболевание, ассоциированное с центральным морбидным ожирением у детей, — **синдром Бардет–Бидля**. Синдром относится к генетически гетерогенным заболеваниям, передающимся преимущественно рецессивным путем. Синдром имеет различные фенотипы, включая полидактилию, пигментную дегенерацию сетчатки, задержку умственного развития, патологию почек, нарушение полового развития (рисунок 3.3) [281].

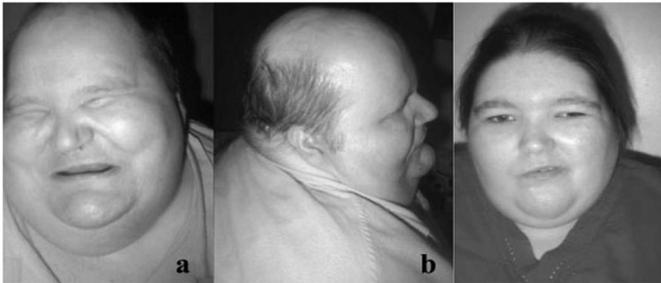


Рисунок 3.3 — Фенотип взрослых пациентов с синдромом Бардет–Бидля

У 70% пациентов описаны мутации в 14 генах (BBS1–BBS14), включая дополнительную мутацию, не связанную с BBS-геном. Гены BBS

кодируют определенные белки, участвующие в процессах развития сетчатки, энергетического баланса, когнитивных функций [15, 227]. В экспериментальных работах на мышах модели синдрома Бардет–Бидля с выраженным ожирением и сердечно-сосудистыми проявлениями установлено наличие нейрогормональных нарушений: лептинорезистентность с гиперлептинемией, уменьшение гипоталамической экспрессии ПОМК, что подтверждает важную роль BBS-генов в повышении чувствительности к лептину в нейронах ПОМК [282].

Проведение у детей дифференциальной диагностики между генетическими синдромами, сопровождающимися ожирением, и нетипичными вариантами алиментарного ожирения основано на выявлении дисморфических особенностей, задержки умственного и речевого развития, органических нарушений. Раннее и полное изучение клинических и генетических аспектов синдромального ожирения у детей важно для эффективной долговременной терапии и прогноза заболевания. Алгоритм диагностики основных генетических синдромов с ожирением приведен на рисунке 3.4.



Рисунок 3.4 – Алгоритм диагностики основных генетических синдромов у детей, сопровождающихся ожирением

3.2. Алиментарное (экзогенно-конституциональное) ожирение

В детском возрасте распространенность первичного (экзогенно-конституционального, алиментарного) ожирения составляет более 90% от числа всех случаев заболевания [1, 233]. Экзогенно-конституциональное ожирение обусловлено наследственной предрасположенностью к избыточному накоплению жира, т. е. наследуется не ожирение, а особенность обмена веществ. Прослеживается четкая корреляция между степенью выраженности ожирения у детей и ожирением у родителей [283].

С патогенетической точки зрения алиментарное ожирение возникает в результате хронического энергетического дисбаланса, с раннего возраста обусловленного избыточным потреблением питательных веществ и неадекватно низкой физической активностью. По данным И. И. Дедова (2006), ожирение наиболее часто манифестирует на 1-м году, в 5–6 лет и в период полового созревания [233]. При обследовании нами 782 детей от 5,49 до 17,24 года с нормальной массой тела (группа контроля) (мальчиков — 81, девочек — 123) и ЭКО (основная группа) (мальчиков — 333, девочек — 245), с выделением подгрупп в зависимости от стадии полового созревания: допубертатной (I по Таннеру), раннего пубертата (II–III по Таннеру), позднего пубертата (IV–V по Таннеру), установлены различия во времени начала ожирения.

В подгруппе допубертатного возраста у девочек с ЭКО отмечено более раннее появление избыточной массы тела относительно мальчиков ($p=0,0013$) (таблица 3.3). Не обнаружено возрастных различий в сроках выявления ожирения у детей подгруппы раннего пубертата в зависимости от пола ($p>0,05$). Среди детей со стадиями IV–V по Таннеру установлено более раннее начало ожирения у мальчиков по сравнению с девочками ($p=0,04$). Выявлена положительная корреляция между возрастом манифестации ожирения и величиной массы тела в 1 ($p=0,03$) и 2 года ($p=0,001$) у девочек и 2 года у мальчиков ($p=0,004$).

При первичном осмотре ребенка с избыточной массой тела необходимо обратить внимание на особенности клинического статуса с целью дифференциальной диагностики с заболеваниями или синдромами, ассоциированными с ожирением: синдромы Иценко–Кушинга, Прадера–Вилли, Тернера, Бардет–Бидля, Кохена, Карпентера, гиперинсулинизма, гипопитарного нанизма, гипотиреоза, псевдогипопаратиреоза 1-го типа, моногенных вариантов и др. (таблица 3.4). Большинство перечисленных заболеваний встречаются менее чем в 1% всех случаев ожирения [233].

Таблица 3.3 — Возраст начала ожирения у пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением в зависимости от пола и стадии пубертата

Пациенты	Возраст манифестации ожирения, стадия									Всего, n
	допубертат			ранний пубертат			поздний пубертат			
	n	средний возраст, лет	SD	n	средний возраст, лет	SD	n	средний возраст, лет	SD	
Девочки	105	3,66 ¹	2,22	24	5,78 ¹	2,06	71	7,97 ¹	3,97	200
Мальчики	144	4,46 ¹	2,70	49	7,04 ^{1,2}	3,25	69	6,64 ^{1,2}	3,76	262
p	0,013			>0,05			0,04			

Примечания — ¹Различия достоверны ($p < 0,01$); ²отсутствие достоверных различий ($p > 0,05$).

Таблица 3.4 — Перечень видов клинического обследования ребенка с избыточной массой тела (первичное посещение)

Система или показания	Объем обследования
Антропометрия	Расчет ИМТ, ОТ. Скорость прибавки массы тела
Сердечно-сосудистая система	Частота сердечных сокращений, артериальное давление (обратить внимание на ширину используемой манжетки манометра)
Общий осмотр	Распределение жирового депо
Кожа и слизистые оболочки	Черный акантоз; кератоз; множественные акне; гирсутизм; цвет, количество и расположение стрий для исключения синдрома Кушинга
Глаза	Острота зрения
Шея	Зоб
Грудная клетка	Одышка; характер дыхания; сердечный ритм и тоны
Живот	Пальпаторно определить размеры печени
Вторичные половые признаки	Преждевременное появление (нарушение) подмышечного или лобкового оволосения, молочных желез; множественные камедоны или акне; микропенис (истинный или скрытый в жировой ткани); гинекомастия
Стигмы	Нарушение походки; боль в колене и бедре; ограничение подвижности суставов; маленькие стопы и кисти; полидактилия; постоянная боль в спине или ограничение движения; отеки; слабые сухожильные рефлексы

Система или показания	Объем обследования
Чтобы исключить синдром Прадера–Вилли	Низкорослость; маленькие стопы и кисти; лицевые стигмы; гипотония; задержка умственного развития; гипогонадизм
Мутация ПОМК	Рыжие волосы, бледная кожа; низкое артериальное давление или тахикардия; дефицит кортизола или АКТГ
Остеодистрофия Олбрайта	Задержка умственного развития; низкорослость; укорочение IV и V пястных костей
Синдром Бардет–Бидля	Гипогонадизм, умственная отсталость, пигментная дегенерация сетчатки или слепота
Мутация MC4R	Высокорослость, ускорение скорости роста
Синдром Дауна	Типичный фенотип
Синдром хрупкой X-хромосомы	Макроорхия; задержка умственного развития

Прогрессирование первичного ожирения в детском возрасте связывают с параллельно нарастающим дисбалансом эндокринной системы [1, 232, 284]. В его патогенезе определенную роль играют метаболические отклонения: нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия с повышением уровня общих липидов и их отдельных фракций. Полагают, что нарушения метаболизма начинают формироваться в детском возрасте задолго до клинической манифестации артериальной гипертензии, СД 2 типа, кардиоваскулярной патологии. В связи с этим в педиатрической практике актуален ранний поиск и устранение причин, способствующих развитию ожирения. Результаты проведенного нами комплексного определения наиболее важных маркеров метаболического статуса (липидограмма, печеночные ферменты, базальный и постпрандиальный уровень глюкозы, гликированного гемоглобина) показали отсутствие достоверных различий в показателях по полу у детей допубертатного возраста с ЭКО (таблица 3.5). Нами установлены только отличия в показателях гликемии натощак ($p=0,001$) и уровнях мочевой кислоты ($p=0,001$) между девочками основной и контрольной группы.

Таблица 3.5 — Биохимические показатели детей допубертатного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением и нормальной массой тела

Показатель, уровень	Подгруппа	n	M±m	95% ДИ для среднего	Сравнение групп	p
Глюкоза натощак, ммоль/л	1. Девочки контроль	12	4,1±0,8	3,6–4,5	1 и 2	0,001
	2. Девочки с ожирением	80	4,6±0,5	4,5–4,7	2 и 4	>0,05
	3. Мальчики контроль	14	4,4±0,6	4,0–4,7	1 и 3	>0,05
	4. Мальчики с ожирением	141	4,7±0,5	4,6–4,8	3 и 4	>0,05
	Итого	247	4,6±0,5	4,5–4,7		
ОХ, ммоль/л	1. Девочки контроль	14	4,52±0,54	4,20–4,83	1 и 2	>0,05
	2. Девочки с ожирением	103	4,63±0,79	4,47–4,78	2 и 4	>0,05
	3. Мальчики контроль	17	4,47±0,50	4,21–4,73	1 и 3	>0,05
	4. Мальчики с ожирением	162	4,52±0,76	4,41–4,64	3 и 4	>0,05
	Итого	296	4,56±0,75	4,47–4,64		
ЛПНП, ммоль/л	1. Девочки контроль	11	2,98±0,66	2,53–3,41	1 и 2	>0,05
	2. Девочки с ожирением	37	3,11±0,93	2,80–3,43	2 и 4	>0,05
	3. Мальчики контроль	14	3,16±0,66	2,78–3,54	1 и 3	>0,05
	4. Мальчики с ожирением	58	3,10±0,90	2,86–3,33	3 и 4	>0,05
	Итого	120	3,10±0,86	2,94–3,25		
ЛПВП, ммоль/л	1. Девочки контроль	19	1,72±0,59	1,43–2,00	1 и 2	>0,05
	2. Девочки с ожирением	38	1,42±0,59	1,23–1,62	2 и 4	>0,05
	3. Мальчики контроль	14	1,72±0,40	1,50–1,95	1 и 3	>0,05
	4. Мальчики с ожирением	59	1,69±1,31	1,34–2,02	3 и 4	>0,05
	Итого	130	1,62±0,97	1,45–1,78		

Окончание таблицы 3.5

Показатель, уровень	Подгруппа	n	M±m	95% ДИ для среднего	Сравнение групп	p
Мочевая кислота, ммоль/л	1. Девочки контроль	20	145,9±101,3	98,51–193,4	1 и 2	0,001
	2. Девочки с ожирением	94	255,2±56,5	243,7–266,8	2 и 4	0,001
	3. Мальчики контроль	16	173,4±99,0	120,6–226,1	1 и 3	>0,05
	4. Мальчики с ожирением	149	260,8±60,4	251,0–270,5	3 и 4	>0,05
	Итого	279	245,7±73,6	237,0–254,3		

Анализ биохимических показателей в подгруппах пациентов пубертатного возраста показал достоверную разницу в показателях гликемии натощак ($p=0,0001$), ЛПВП ($p=0,0001$), мочевой кислоты ($p=0,001$) между девочками основной и контрольной группы. Установлено межгрупповое различие в параметрах гликемии натощак ($p=0,001$) и мочевой кислоты ($p=0,001$) у мальчиков с нормальной массой тела и ожирением. Отмечено гендерное отличие величин базального уровня гликемии ($p=0,0001$), ЛПВП ($p=0,0001$) и мочевой кислоты ($p=0,03$) у детей с ЭКО (таблица 3.6).

По нашим данным, у обследованных детей отсутствовали достоверные различия между группами, а также по полу в показателях гликированного гемоглобина (вариация средних значений от $4,8\pm 0,4$ до $5,0\pm 0,6\%$, $p>0,05$), которые не превышали таковые диагностического набора, и постпрандиальной гликемии (колебания средних значений от $5,4\pm 0,7$ до $5,8\pm 1,1$ ммоль/л, $p>0,05$), что указывало на отсутствие нарушений углеводного обмена.

В подгруппе позднего пубертата пациентов с ЭКО выявлено увеличение значений печеночных ферментов (АСТ и АЛТ) у мальчиков по сравнению с девочками ($p=0,05$ и $p=0,04$ соответственно), что совпадает с данными R.S. Strauss (2000) о наличии повышенного уровня трансфераз у 10% детей с ожирением [285].

Таблица 3.6 — Биохимические показатели детей пубертатного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением и нормальной массой тела

Показатель, уровень	Подгруппа	n	M±m	95% ДИ для среднего	Сравнение групп	p
Глюкоза натощак, ммоль/л	1. Девочки контроль	17	4,0±0,8	3,6–4,4	1 и 2	0,0001
	2. Девочки с ожирением	93	4,7±0,4	4,6–4,8	2 и 4	0,0001
	3. Мальчики контроль	10	4,1±1,0	3,4–4,9	1 и 3	>0,05
	4. Мальчики с ожирением	120	4,8±0,5	4,7–4,9	3 и 4	0,03
	Итого	240	4,7±0,6	4,6–4,7		
ОХ, ммоль/л	1. Девочки контроль	21	4,33±0,68	4,02–4,64	1 и 2	>0,05
	2. Девочки с ожирением	121	4,48±0,85	4,33–4,63	2 и 4	>0,05
	3. Мальчики контроль	12	4,35±0,71	3,91–4,80	1 и 3	>0,05
	4. Мальчики с ожирением	147	4,38±0,77	4,25–4,50	3 и 4	>0,05
	Итого	301	4,42±0,79	4,33–4,51		
ЛПНП, ммоль/л	1. Девочки контроль	16	3,19±1,05	2,63–3,75	1 и 2	>0,05
	2. Девочки с ожирением	54	3,15±0,98	2,88–3,42	2 и 4	>0,05
	3. Мальчики контроль	10	3,13±0,85	2,52–3,75	1 и 3	>0,05
	4. Мальчики с ожирением	60	2,98±0,96	2,74–3,23	3 и 4	>0,05
	Итого	140	3,08±0,96	2,92–3,24		
ЛПВП, ммоль/л	1. Девочки контроль	20	1,82±0,44	1,62–2,03	1 и 2	0,0001
	2. Девочки с ожирением	58	1,28±0,29	1,20–1,36	2 и 4	0,0001
	3. Мальчики контроль	10	1,80±0,36	1,54–2,05	1 и 3	>0,05
	4. Мальчики с ожирением	60	1,21±0,30	1,13–1,2848	3 и 4	>0,05
	Итого	148	1,36±0,39	1,30–1,42		

Показатель, уровень	Подгруппа	22	205,4±87,3	166,7–244,1	1 и 2	0,001
Мочевая кислота, ммоль/л	1. Девочки контроль	105	310,2±61,9	298,2–322,1	2 и 4	0,001
	2. Девочки с ожирением	12	225,1±147,9	131,1–319,0	1 и 3	>0,05
	3. Мальчики контроль	132	362,9±79,6	349,2–376,6	3 и 4	0,001
	4. Мальчики с ожирением	271	323,6±91,8	312,6–334,5		
	Итого	279	245,7±73,6	237,0–254,3		

Полученные нами данные исследования гормонального статуса указывали на наличие нейроэндокринной дисфункции у пациентов с ЭКО, начиная с допубертатного возраста. У большинства детей с ожирением тиреоидная функция не была нарушена [233, 286, 287]. В нашем исследовании средние величины базального содержания тиреотропного гормона и свободной фракции тироксина и индивидуальные колебания значений тиреоидных гормонов свидетельствовали о состоянии эутиреоза во всех группах обследованных. С другой стороны, нельзя ни принимать во внимание результаты исследований, показывающих изменения в метаболизме тиреоидных гормонов у детей при развитии алиментарного ожирения [288, 289]. Описываемый подъем уровня общего трийодтиронина у пациентов с простой формой ожирения является вторичным, и, вероятно, связан с усилением периферической конверсии тироксина в трийодтиронин. У части пациентов реакция гипофиза на стимуляцию рилизинг-фактором изменена, что связывают с ингибирующим действием соматостатина [233]. При введении взрослым пациентам с ожирением до начала стимуляционного теста пиридостигмина, тормозящего действие соматостатина, отмечалось значительное усиление ответа тиреотропного гормона. Имеются единичные сообщения о наличии гипотиреоза как основной причины развития ожирения в детском возрасте [290, 291], что требует строгого критического подхода и дифференциальной диагностики каждого случая заболевания.

Характер изменения пролактотропной функции при ожирении у детей продолжает дискутироваться [233, 290, 291]. Базальный уровень пролактина у таких детей нормальный, но его секреция в ответ на стимуляцию может быть нарушена. В нашем исследовании средние величины базаль-

ного уровня гормона в сыворотке крови и его индивидуальные колебания не превышали показатели норм диагностического набора во всех группах обследованных ($p > 0,05$). Описываемые в литературе нарушения стимулированной секреции пролактина могут быть обусловлены поражением на гипоталамическом уровне с вовлечением дофаминергической регулирующей системы. Косвенным подтверждением этого является получение при проведении стимуляционных тестов сниженной или парадоксальной реакции пролактина и отсутствие нормализации пролактинового ответа после редукции массы у детей с ожирением.

При суточном мониторинговании у таких пациентов выявляется небольшое увеличение секреции АКТГ [233]. Однако отчетливой закономерности изменения концентрации АКТГ и кортизола при проведении подобных исследований у детей с первичным ожирением в зависимости от ИМТ не выявлено [291]. Установлено, что эти нарушения носят временный характер и нормализуются после редукции массы тела ребенка.

Представляют интерес взгляды на состояние половой функции при первичном ожирении у детей. Дискутируется более раннее по сравнению с популяцией формирование вторичных половых признаков у девочек с ожирением с последующим нарушением менструального цикла и репродуктивной функции. Считают, что у девочек с ожирением страдает цикличность выброса гонадотропных гормонов, отсутствует физиологический овуляторный пик с нарушением индекса лютеинизирующей гормон/фолликулостимулирующий гормон, имеется десинхронизация пиков секреции эстрадиола, тестостерона, увеличение показателей конверсии андростендиона в эстрон [233]. Представляют интерес данные, полученные Л. Ф. Можейко (2002), которые указывают на переход функциональных нарушений яичников при прогрессировании осложненных форм ожирения в анатомические изменения по типу поликистозной трансформации с дисбалансом синтеза половых стероидов [292].

Лютеинизирующая функция гипофиза у мальчиков при ЭКО, как правило, не изменена. Отмеченное в отдельных работах снижение базального уровня лютеинизирующего гормона не приводит к уменьшению содержания общего тестостерона [293]. Базальные значения фолликулостимулирующего гормона соответствует показателям здоровых сверстников. При проведении стимуляционных тестов с рилизинг-фактором у мальчиков с ожирением отмечается снижение тестикулярного ответа.

При ожирении в детском возрасте выявлено уменьшение содержания ССГ вне зависимости от пола, которое ведет к повышению уровня биологически активных фракций половых гормонов, увеличению периферической конверсии андрогенов в эстрогены [233]. В литературе имеются

данные, указывающие на снижение уровня периферических половых гормонов у пациентов с ожирением и его зависимости от избытка массы тела ребенка [293].

Одним из активных регуляторов липогенеза, лежащего в основе развития ожирения у детей, является СТГ. Он участвует в энергетическом обмене посредством выраженного липолитического и анаболического эффекта. Проведенные исследования подтверждают связь ожирения в детском возрасте с низкой спонтанной и стимулированной секрецией СТГ [233]. Предполагают участие многочисленных факторов в данном феномене: наличие повышенной соматостатинергической активности гипоталамуса или гипофиза; снижение соматотропин-рилизинг-гормона; гипофизарная резистентность секреции гормона роста, вызванная ИФР-1; повышение уровня СЖК; уменьшение активности гормона роста при усилении связи со связывающим пептидом. Представляют интерес данные J. Argente (1997), подтверждающие увеличение концентрации СТГ-связывающего белка в сыворотке крови у детей с первичным ожирением [293]. Предполагают влияние повышенного уровня этого пептида на регуляцию числа рецепторов СТГ в тканях-мишенях, что указывает на повышенную чувствительность этих тканей к гормону роста при ожирении. Это предположение позволяет частично объяснить существование нормального уровня ИФР-1 и повышенного ИФР-связывающего белка 3 у детей с ожирением при низкой секреции гормона роста [294]. Показана нормализация спонтанной 24-часовой и стимулированной секреции гормона роста, концентрации СТГ-связывающего белка в сыворотке после снижения массы тела у детей, что подчеркивает метаболический характер нарушений при ожирении, а не наличие первичного дефекта ростовой оси.

Результаты исследований, анализирующих изменения в периферической системе «гормон роста — инсулиноподобные факторы роста» при детском ожирении, противоречивы. По мнению J. Argente (1997), данные изменения контролируются большим числом сигналов, включая факторы питания, чем только СТГ. Многие параметры рассматриваемой системы роста остаются нарушенными при ожирении и не возвращаются к исходным значениям после нормализации секреции СТГ [293]. При изучении динамики содержания свободной фракции ИФР-1 у детей с ожирением установлено значительное повышение, как ее исходного уровня, так и показателей, определяемых после редукции массы тела ребенка. Это позволяет объяснить фактическое превышение роста у пациентов относительно генетических параметров при низких концентрациях циркулирующего СТГ. Высокий уровень свободного ИФР-1 у детей с ЭКО связан с гиперинсулинемией. Базальная гиперинсулинемия подавляет продукцию ИФР-1

гепатоцитами [294]. Считают, что сниженный уровень данного белка может служить компенсаторной реакцией нарушенной чувствительности к инсулину при ожирении у детей. Супрессия уровня ИФР-1 вследствие гиперинсулинемии, наблюдаемой при ожирении в детском возрасте, повышает уровень свободного ИФР-1 и тем самым усиливает действие общего ИФР-1. Кроме того, инсулин может самостоятельно оказывать влияние посредством прямой стимуляции продукции печеночного ИФР-1, увеличивая концентрацию свободной фракции ИФР-1. Концентрации ИФР-2 в сыворотке, находясь в связанном с пептидами состоянии, у детей с простыми формами ожирения тоже существенно повышены [49]. При алиментарном ожирении у детей показана обратная корреляция этих связывающих белков с концентрацией инсулина в сыворотке крови.

Ключевую роль в развитии метаболических нарушений при детском ожирении играет инсулин. Лежащие в основе метаболического синдрома ИР и сопутствующая ей компенсаторная гиперинсулинемия являются причинами нарушения углеводного обмена, вплоть до манифестации СД 2 типа, ранних атеросклеротических изменений сосудов и создают предпосылки для возникновения и прогрессирования кардиоваскулярной патологии. По нашим данным, показатели базальной инсулинемии достоверно различались у девочек ($p=0,0001$) и мальчиков ($p=0,0001$) с нормальной массой тела и ожирением; гендерные отличия уровней данного гормона в группах не отмечены ($p>0,05$).

Адиipoциты жировой ткани вносят существенный вклад в развитие ИР и метаболического синдрома. Взаимоотношения между ожирением и ИР объясняются теорией липотоксичности: накопление в клетках липидов определенных классов сопровождается активацией метаболических процессов, снижением функциональной активности, в последующем – апоптозом β -клеток поджелудочной железы [295]. Среди факторов, высвобождаемых адипоцитами, большое значение имеют СЖК. При увеличении уровня СЖК изменяется действие инсулина на мышечную ткань и печень, снижается стимулирующая активность инсулина на поглощение глюкозы тканями, супрессивное действие инсулина в печени на процесс глюконеогенеза. Отрицательное действие на метаболизм и периферическую чувствительность к инсулину оказывают высвобождаемые адипоцитами цитокины ИЛ-6, ФНО- α (рисунок 3.5). Другие адипокины, включая адипонектин и лептин, улучшают чувствительность к инсулину [296].

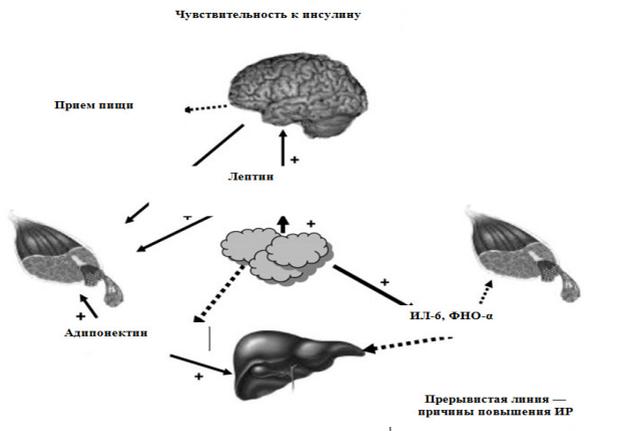


Рисунок 3.5 — Действие адипокинов на метаболизм инсулина

В группе детей с ожирением допубертатного возраста отмечены достоверные различия по полу в уровнях лептина ($p=0,02$) в отличие от пациентов группы контроля ($p>0,05$). Межгрупповые отличия показателей базальной лептинемии наблюдались у обследованных детей вне зависимости от пола (девочки $p=0,0001$, мальчики $p=0,001$), более высокие значения гормона регистрировались у мальчиков ($p=0,02$). Достоверные различия по полу в величинах адипонектина выявлены только у детей с ожирением допубертатного возраста ($p=0,04$) (таблица 3.7).

Таблица 3.7 — Показатели инсулина, лептина и адипонектина у детей допубертатного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением и нормальной массой тела

Показатель, уровень	Подгруппа	n	M±m	95% ДИ для среднего	Сравнение групп	p
Инсулин, мМЕ/мл	1. Девочки контроль	35	8,42±8,28	5,58–11,26	1 и 2	0,0001
	2. Девочки с ожирением	100	18,92±10,41	16,85–20,98	2 и 4	0,0001
	3. Мальчики контроль	33	9,04±10,47	5,32–12,75	1 и 3	>0,05
	4. Мальчики с ожирением	154	19,53±11,60	17,68–21,38	3 и 4	>0,05
	Итого	322	17,06±11,60	15,78–18,33		

Окончание таблицы 3.7

Лептин, нг/мл	1. Девочки контроль	30	3,93±2,37	3,04–4,81	1 и 2	0,0001
	2. Девочки с ожирением	105	23,80±17,84	20,35–27,25	2 и 4	0,001
	3. Мальчики контроль	23	5,14±4,13	3,35–6,92	1 и 3	>0,05
	4. Мальчики с ожирением	133	29,69±23,28	25,70–33,69	3 и 4	0,02
	Итого	291	22,97±21,13	20,53–25,41		
Адипонектин, мкг/л	1. Девочки контроль	32	23,17±10,11	19,52–26,81	1 и 2	>0,05
	2. Девочки с ожирением	103	22,43±13,10	19,87–24,99	2 и 4	>0,05
	3. Мальчики контроль	25	20,79±10,81	16,33–25,26	1 и 3	>0,05
	4. Мальчики с ожирением	145	18,11±10,85	16,32–19,89	3 и 4	0,04
	Итого	305	20,32±11,73	19,00–21,64		

В подгруппах детей раннего пубертатного возраста отмечены отличия в уровнях лептина между девочками ($p=0,001$) и мальчиками ($p=0,0001$) основной и контрольной группы, различия по полу в показателях внутри подгрупп не выявлены ($p>0,005$). Достоверные различия показателей адипонектина установлены у девочек групп с нормальной массой тела и ожирением ($p=0,03$) (таблица 3.8).

Таблица 3.8 — Показатели инсулина, лептина и адипонектина у детей возраста раннего пубертата с экзогенно-конституциональным ожирением и нормальной массой тела

Показатель, уровень	Подгруппа	n	M±m	95% ДИ для среднего	Сравнение групп	p
Инсулин, мМЕ/мл	1. Девочки контроль	11	9,33±3,40	7,04–11,61	1 и 2	0,001
	2. Девочки с ожирением	35	22,62±13,89	17,85–27,39	2 и 4	0,001
	3. Мальчики контроль	11	9,52±5,57	5,78–13,27	1 и 3	>0,05
	4. Мальчики с ожирением	61	20,32±10,14	17,72–22,92	3 и 4	>0,05
	Итого	118	18,97±11,60	16,86–21,09		

Лептин, нг/мл	1. Девочки контроль	11	11,51±7,70	6,33–16,68	1 и 2	0,001
	2. Девочки с ожирением	36	41,17±29,39	31,23–51,11	2 и 4	0,0001
	3. Мальчики контроль	11	5,28±5,68	1,46–9,10	1 и 3	>0,05
	4. Мальчики с ожирением	57	40,84±26,30	33,86–47,82	3 и 4	>0,05
	Итого	115	34,74±27,94	29,58–39,90		
Адипонектин, мкг/л	1. Девочки контроль	11	24,46±13,05	15,69–33,22	1 и 2	0,03
	2. Девочки с ожирением	35	16,40±12,09	12,25–20,55	2 и 4	>0,05
	3. Мальчики контроль	13	17,00±10,65	10,56–23,43	1 и 3	>0,05
	4. Мальчики с ожирением	58	12,36±9,19	9,94–14,78	3 и 4	>0,05
	Итого	117	15,22±11,12	13,18–17,26		

У пациентов с IV–V стадией полового созревания по Таннеру наблюдались отличия в показателях лептинемии у девочек ($p=0,0001$) и мальчиков ($p=0,0001$) с экзогенно-конституциональным ожирением и нормальной массой тела. Половые различия отмечены в подгруппе пациентов с ожирением ($p=0,0001$) при сохранении тенденции у детей контрольной группы. Значения адипонектина достоверно отличались в группах девочек с нормальной массой тела и ожирением ($p=0,0001$), имелись различия по полу показателей в группе детей с ожирением ($p=0,004$) (таблица 3.9).

Полученные нами результаты динамики адипонектинемии у детей с ЭКО совпадают с данными A. Bottner (2004), Z. Punthakee (2006), T. Reinehr (2004), которые установили уменьшение показателей общего адипонектина в сыворотке у мальчиков по сравнению с девочками, начиная с III стадии полового развития по Таннеру, при отрицательной корреляции между концентрацией этого гормона и стадией пубертата ($r=-0,48$; $p<0,0001$) в группе мальчиков [49–51]. Z. Punthakee показал гендерные различия концентрации адипонектина в пубертате: снижение уровней гормона у мальчиков по сравнению с девочками при отсутствии половых различий у детей допубертатного возраста ($p=0,833$). При этом отмечена тенденция снижения уровня адипонектина в процессе полового развития ($p<0,001$).

Таблица 3.9 — Уровни инсулина, лептина и адипонектина у детей возраста позднего пубертата с экзогенно-конституциональным ожирением и нормальной массой тела

Показатель, уровень	Подгруппа	n	M±m	95% ДИ для среднего	Сравнение групп	p
Инсулин, мМЕ/мл	1. Девочки контроль	45	10,21±7,73	7,89–12,53	1 и 2	0,0001
	2. Девочки с ожирением	79	21,57±8,39	19,69–23,44	2 и 4	0,0001
	3. Мальчики контроль	7	6,10±2,55	3,74–8,46	1 и 3	>0,05
	4. Мальчики с ожирением	74	22,40±13,04	19,37–25,42	3 и 4	>0,05
	Итого	205	18,84±11,41	17,27–20,42		
Лептин, нг/мл	1. Девочки контроль	53	13,07±10,06	10,30–15,84	1 и 2	0,0001
	2. Девочки с ожирением	75	54,57±31,42	47,34–61,80	2 и 4	0,0001
	3. Мальчики контроль	8	2,36±1,61	1,02–3,70	1 и 3	>0,05
	4. Мальчики с ожирением	74	27,41±20,03	22,77–32,05	3 и 4	0,0001
	Итого	210	32,54±28,80	28,62–36,45		
Адипонектин, мкг/л	1. Девочки контроль	52	21,95±8,65	19,54–24,36	1 и 2	0,0001
	2. Девочки с ожирением	77	15,55±12,08	12,81–18,29	2 и 4	>0,05
	3. Мальчики контроль	10	11,12±5,41	7,25–14,99	1 и 3	>0,05
	4. Мальчики с ожирением	74	10,99±7,68	9,21–12,77	3 и 4	0,004
	Итого	213	15,32±10,49	13,90–16,74		

При сравнении нами значений лептина у мальчиков с учетом стадий по Таннеру установлено повышение уровней гормона с началом полового созревания ($p=0,021$) и дальнейшее снижение в процессе пубертата ($p=0,024$). Данная закономерность обусловлена возрастанием концентраций тестостерона в процессе пубертата и отрицательным влиянием повышенного уровня тестикулярных андрогенов на продукцию лептина [104]. У девочек с ожирением установлено достоверное повышение значений

лептина в процессе полового созревания (допубертат $p=0,002$, пубертат $p=0,001$).

Нами проведен корреляционный анализ ИМТ, уровней адипоцитокінов с рядом клинических показателей с учетом гендерных различий у детей с ожирением.

Нами выявлена прямая корреляция между значениями ИМТ и уровнями лептина ($p=0,0001$), инсулина ($p=0,00001$), ТГ ($p=0,0001$) и ЛПОНП ($p=0,0001$); обратные — с параметрами адипонектина ($p=0,022$) (таблица 3.10). Полученные данные не отличаются от результатов других работ, указывающих на повышение лептинемии и инсулинемии с увеличением жирового депо организма и взаимосвязь уровня триглицеридов с ожирением у детей [96, 138, 139, 302].

Таблица 3.10 — Корреляция отдельных показателей клинико-лабораторного обследования детей с ожирением

		ИМТ	Лептин	Адипонектин	ОХ	ЛПОНП	ТГ	Инсулин	ССГ
ИМТ	г	1,000	0,355	-0,165	-0,086	0,357	0,360	0,371	-0,687
	р		0,0001	0,022	0,087	0,0001	0,0001	0,00001	0,0001
Лептин	г	0,355	1,000	-0,078	-0,023	0,180	0,139	0,326	-0,274
	р	0,0001		0,287	0,748	0,021	0,056	0,0001	0,002
Адипонектин	г	-0,165	-0,078	1,000	-0,006	-0,170	-0,158	-0,227	0,282
	р	0,022	0,287		0,935	0,032	0,032	0,003	0,001
ОХ	г	-0,086	-0,023	-0,006	1,000	0,170	0,153	-0,060	0,035
	р	0,087	0,748	0,935		0,001	0,002	0,271	0,697
ЛПОНП	г	0,357	0,180	-0,170	0,170	1,000	0,975	0,176	-0,452
	р	0,0001	0,021	0,032	0,001		0,001	0,002	0,0001
ТГ	г	0,360	0,139	-0,158	0,153	0,975	1,000	0,179	-0,436
	р	0,0001	0,056	0,032	0,002	0,0001		0,001	0,001
Инсулин	г	0,371	0,326	-0,227	-0,060	0,176	0,179	1,000	-0,328
	р	0,0001	0,0001	0,003	0,271	0,002	0,001		0,0001
ССГ	г	-0,687	-0,274	0,282	0,035	-0,452	-0,436	-0,328	1,000
	р	0,0001	0,002	0,001	0,697	0,0001	0,0001	0,0001	

В нашем исследовании показатели лептина коррелировали с уровнями инсулина ($p=0,0001$), ЛПОНП ($p=0,021$), ССГ ($p=0,002$). Значения адипо-

нектина имели обратную взаимосвязь с уровнями ЛПОИП ($p=0,032$), ТГ ($p=0,032$), инсулина ($p=0,003$), ССГ ($p=0,001$), что согласуется с данными других авторов, указывающих на более значимую корреляцию этого адипоцитокина с дислипидемией и ИР, чем со степенью ожирения [297].

Учитывая наличие установленных достоверных гендерных различий лептинемии и адипонектинемии у детей с ожирением в возрасте пубертата, мы проанализировали их возможные гормональные взаимосвязи (таблицы 3.11 и 3.12). У мальчиков пубертатного возраста получены взаимосвязи возраста с уровнем тестостерона ($p=0,0001$), лептина ($p=0,009$), свободного тестостерона ($p=0,004$). Выявлена отрицательная корреляция значений лептина и тестостерона ($p=0,0001$), положительная — лептина и адипонектина ($p=0,021$). У девочек установлена прямая корреляция лептинемии и эстрадиола ($p=0,031$), показателей адипонектина и эстрадиола ($p=0,007$).

Таблица 3.11 — Корреляция отдельных показателей клинико-лабораторного обследования мальчиков пубертатного возраста с ожирением

		Возраст	Тестостерон	ССГ	Лептин	Адипонектин	Св. тестостерон	ИМТ
Возраст	r	1,000	0,669	-0,116	-0,326	-0,116	0,655	0,411
	p		0,0001	0,449	0,009	0,368	0,004	0,0001
Тестостерон	r	0,669	1,000	0,174	-0,444	-0,024	0,544	0,258
	p	0,0001		0,260	0,0001	0,856	0,024	0,012
ССГ	r	-0,116	0,174	1,000	-0,024	0,276	-0,253	-0,366
	p	0,449	0,260		0,875	0,069	0,345	0,013
Лептин	r	-0,326	-0,444	-0,024	1,000	0,292	-0,444	0,194
	p	0,009	0,0001	0,875	0	0,021	0,074	0,125
Адипонектин	r	-0,116	-0,024	0,276	0,292	1,000	0,049	-0,132
		0,368	0,856	0,069	0,021		0,852	0,306
Св. тестостерон	r	0,655	0,544	-0,253	-0,444	0,049	1,000	0,370
	p	0,004	0,024	0,345	0,074	0,852		0,144
ИМТ	r	0,411	0,258	-0,366	0,194	-0,132	0,370	1,000
	p	0,0001	0,012	0,013	0,125	0,306	0,144	

Таблица 3.12 — Корреляция отдельных показателей клинико-лабораторного обследования девочек пубертатного возраста с ожирением

		Возраст	ССГ	Лептин	Адипонектин	ИМТ	Эстрадиол
Возраст	г	1,000	-0,206	0,217	0,044	0,545	0,466
	р		0,313	0,168	0,783	0,0001	0,0001
ССГ	г	-0,206	1,000	-0,143	0,287	-0,156	0,021
	р	0,313		0,506	0,174	0,456	0,926
Лептин	г	0,217	-0,143	1,000	0,124	0,275	0,356
	р	0,168	0,506		0,433	0,078	0,0001
Адипонектин	г	0,044	0,287	0,124	1,000	-0,287	0,433
	р	0,783	0,174	0,433		0,065	0,007
ИМТ	г	0,545	-0,156	0,275	-0,287	1,000	0,102
	р	0,000	0,456	0,078	0,065		0,363
Эстрадиол	г	0,466	0,021	0,356	0,433	0,102	1,000
	р	0,0001	0,926	0,031	0,007	0,363	

Таким образом, выявленные в ходе исследования, начиная с допубертатного возраста, изменения нейрогормональных показателей — инсулина и основных адипокинов, вырабатываемых жировой тканью, — лептина и адипонектина — подтверждают их значимую роль в патогенезе алиментарного ожирения у детей.

3.3. Осложненные формы ожирения

3.3.1. Ожирение, связанное с метаболическими нарушениями

Ожирение в детском возрасте ассоциировано с метаболическими нарушениями, включая абдоминальный тип отложения жировой массы, артериальную гипертензию, ИР, патологию углеводного обмена вплоть до развития СД 2 типа, дислипидемию с повышением уровня ОХ и его атерогенных фракций, гиперурикемию, микроальбуминурию, гиперандрогению, изменения в системе гомеостаза, жировой гепатоз [298–300]. По данным одних авторов, распространенность МС у детей с ожирением достигает 20–50% [299–301], увеличиваясь с постоянно возрастающей скоростью, что позволяет рассматривать эти состояния в совокупности

как хроническую неинфекционную эпидемию. Другие исследователи указывают на меньшую частоту встречаемости МС в детской популяции. В работе S. Cook (2003) с использованием критериев диагностики МС для взрослых пациентов, рекомендуемых NCEP АТР III (2002), распространенность МС среди 12–19-летних подростков не превышала 4,2% [302, 303]. По результатам исследования G. Csabi (2000), 8,9% детей с ожирением имели 4 фактора риска МС [303].

Такой разброс данных по частоте встречаемости синдрома связан с отсутствием консенсуса по диагностическим критериям для пациентов детского возраста. До недавнего времени в качестве отрезных точек для диагностики МС в педиатрической практике использовались адаптированные критерии взрослых, предложенные IDF и NCEP АТР III. Эти критерии включали (таблицы 3.13 и 3.14) [302–307]:

- 1) ожирение: ИМТ \geq 95-й перцентили для возраста и пола;
- 2) нарушение обмена глюкозы: наличие одного из представленных критериев:
 - гиперинсулинемия и ИР (на основании оценки базального уровня инсулина относительно стадии полового созревания или суммарных значений уровня инсулина в первые 120 мин глюкозотолерантного теста);
 - повышение показателей базальной гликемии \geq 110 мг/дл (6,1 ммоль/л) — нарушение гликемии натощак;
 - НТГ: показатели гликемии при проведении глюкозотолерантного теста через 120 мин — 140–200 мг/дл (\geq 7,8 ммоль/л и $<$ 11,0 ммоль/л);
- 3) гипертензия: показатели САД/ДАД \geq 95-й перцентили для возраста и пола (приложение 5);
- 4) дислипидемия: один из следующих критериев:
 - высокие показатели ТГ (\geq 95-й перцентили для возраста и пола);
 - низкие показатели ЛПВП ($<$ 5-й перцентили для возраста и пола);
 - высокие показатели ОХ или ЛПНП (\geq 95-й перцентили для возраста и пола).

Таблица 3.13 — Критерии диагностики метаболического синдрома у девушек, адаптированные по критериям для взрослых (АТРIII, IDF, 2001)

Параметр	Возраст, лет						
	12	13	14	15	16	17	18
ОТ, см							
АТРIII	79,5	81,3	82,9	84,2	85,2	86,2	87,0
IDF	72,5	74,2	75,7	76,8	77,7	78,5	79,2

Окончание таблицы 3.13

ЛПВП, ммоль/л	1,25	1,25	1,26	1,26	1,27	1,27	1,28
САД, мм рт. ст.	121	123	125	126	128	128	129
ДАД, мм рт. ст.	80	82	83	84	85	85	85
ТГ, ммоль/л	1,60	1,53	1,46	1,44	1,46	1,53	1,61
Глюкоза, ммоль/л	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6

Таблица 3.14 — Критерии диагностики метаболического синдрома у юношей, адаптированные по критериям для взрослых (АТРИИ, IDF, 2001)

Параметр	Возраст, лет						
	12	13	14	15	16	17	18
ОТ, см							
АТРИИ	94,2	96,2	98,0	99,5	100,6	101,4	101,8
IDF	85,1	87,0	88,9	90,5	91,8	92,7	93,8
ЛПВП, ммоль/л	1,13	1,10	1,07	1,04	1,03	1,03	1,03
САД, мм рт. ст.	121	123	125	126	128	128	129
ДАД, мм рт. ст.	76	78	79	81	82	83	84
ТГ, ммоль/л	1,44	1,48	1,52	1,56	1,59	1,62	1,65
Глюкоза, ммоль/л	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6

По рекомендациям ВОЗ, МС диагностируют на основании модифицированных критериев, адаптированных для детей [306]. Для постановки диагноза необходимо наличие 3 из 4 критериев:

- 1) ожирение: ИМТ ≥ 95 -й перцентили для возраста и пола;
- 2) нарушение углеводного обмена (гиперинулинемия натощак, нарушение гликемии натощак или нарушение толерантности к углеводам);
- 3) гипертензия: показатели САД/ДАД ≥ 95 -й перцентили для возраста и пола;
- 4) дислипидемия: высокие показатели ТГ (≥ 150 мг/дл у детей младше 10 лет и > 136 мг/дл у детей старше 10 лет), низкие показатели ЛПВП (< 35 мг/дл) или высокие показатели ОХ (> 95 -й перцентили для возраста и пола).

При сравнении распространенности МС показано, что при использовании в качестве отрезных точек критериев ВОЗ частота его встречаемости выше, чем при использовании модифицированных критериев IDF и NCEP АТР III. При применении критериев ВОЗ у 38,8% детей с ожирением в Турции отмечался МС [307], при применении критериев NCEP АТР III частота составила 24% [306]. По результатам исследования P.J. Miranda (2005) с использованием критериев NCEP АТР III, распространенность МС у детей США составляла 22% [308]. В. Isomaa (2001) при использовании диагностических точек, рекомендованных ВОЗ, выявил у 42% с ожирением признаки метаболического дисбаланса [309].

В последние годы достигнуто понимание необходимости единого подхода к диагностике МС у детей. В 2007 г. IDF был предложен новый Консенсус по критериям метаболических нарушений при детском абдоминальном ожирении с учетом требований клинической практики, особенностей возраста и полового созревания (таблица 3.15). Его основным диагностическим компонентом является ОТ — независимый предиктор ИР, уровня липидов, АД [305]. Установлено, что у детей с ожирением, имеющих одинаковые показатели ИМТ, инсулиновая чувствительность была ниже в группе пациентов с большим содержанием висцерального жирового депо и соотношением ОТ/ОБ. В качестве критерия значений ОТ Консенсус использует 90-ю перцентиль.

Несмотря на результаты опубликованных работ, указывающих на встречаемость начальных признаков метаболических нарушений у пациентов допубертатной возрастной группы [1, 302, 304], в рекомендациях IDF (2007) подчеркивается, что МС не следует диагностировать у детей младше 10 лет [305].

В последние годы достигнут определенный прогресс в понимании важности рассмотрения нарушения углеводного обмена, в частности НТГ, при ожирении как одного из первых признаков МС у детей [284]. ИР и сопутствующая ей компенсаторная гиперинсулинемия, лежащие в основе МС, являются причинами ранних атеросклеротических изменений сосудов и создают предпосылки для преждевременного возникновения и прогрессирования кардиоваскулярной патологии, которая ведет к инвалидизации и смерти. В связи с этим представляет интерес изучение распространенности и особенностей начальных проявлений МС у детей с нарушением углеводного обмена.

Таблица 3.15 — Критерии метаболического синдрома у детей и подростков (Консенсус IDF [305])

Возрастная группа (лет)	Показатель, уровень				глокоза или диагностированный СД 2 типа
	окружность талии	ТГ	ЛПВП	АД	
От 6 до 10	≥90-й перцентили	МС не может быть диагностирован, однако необходимо обследование в будущем при отягощенном семейном анамнезе по МС, СД 2 типа, дислипидемии, кардиоваскулярной патологии, гипертензии и (или) ожирению			
От 10 до 16	≥90-й перцентили или при значениях ниже — адаптированные критерии диагностики для взрослых	≥1,7 ммоль/л (≥150 мг/дл)	≤1,03 ммоль/л (<40 мг/дл)	САД/ДАД = ≥130/≥85 мм рт. ст.	≥5,6 ммоль/л (100 мг/дл) При ≥5,6 ммоль/л (или диагностированном СД 2 типа) рекомендован ГТТ
Применение критериев IDF для взрослых (ОТ) + 2 из лабораторных критериев					
От 16	Центральный тип ожирения: ≥94 см для мужчин и ≥80 см для женщин для европейской расы с учетом специальных этнических показателей для других групп	≥1,7 ммоль/л	<1,03 ммоль/л (<40 мг/дл) для мужчин и <1,29 ммоль/л (<50 мг/дл) для женщин, или специальное лечение данных нарушений липидного обмена	САД ≥130/ДАД ≥85 мм рт. ст. или лечение ранее диагностированной гипертензии	Нарушение гликемии натощак: уровень глюкозы в плазме 5,6 ммоль/л (≥100 мг/дл) или ранее диагностированный СД 2 типа

В нашем исследовании у 100 пациентов с НТГ (мальчиков — 54, девочек — 46, средний возраст $13,37 \pm 2,27$ года) отягощенный семейный анамнез по ожирению ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) был выявлен у обоих родителей — в 29%, у 1 из родителей (у матерей в 2 раза чаще, чем у отцов) — в 54% случаев. Родственники I и II степени родства, страдающие ожирением, были в 56% случаев, ожирение у сибсов наблюдалось в 5% случаев. Отмечена высокая распространенность СД 2 типа у родственников I и II степени родства этих детей (24%), что указывает на вероятность дальнейшего прогрессирования нарушений углеводного обмена.

Из обследованных пациентов 6 мальчиков (11,1%) и 7 девочек (15,2%) имели избыточную массу тела (ИМТ от 90 до 97-й перцентили соответственно возраста и пола), что свидетельствовало о потенциальном риске возникновения МС в этой группе детей. По мнению Y. Sen (2008), именно ИМТ служит наиболее эффективным параметром в определении риска развития МС у детей [299]. Скрининг с использованием в качестве критерия отклонения показателей $\text{ИМТ} \geq 2$ стандартных отклонений важен для ранней диагностики МС в детской популяции. В нашем исследовании у 53% пациентов с НТГ (мальчиков — 25, девочек — 28) отмечено повышение показателей $\text{ИМТ} \geq 97$ -й перцентили для данного пола и возраста при колебании индивидуальных значений от 22,2 до 37,1 кг/м^2 (таблица 3.16).

Таблица 3.16 — Клиническая характеристика пациентов группы НТГ с ожирением, $M \pm m$

Показатель	Мальчики (n=25)	Девочки (n=28)
Возраст, лет	$13,41 \pm 2,07$	$13,42 \pm 1,42$
$\text{ИМТ}, \text{кг/м}^2$	$25,32 \pm 2,43$	$25,26 \pm 2,99$
ОГ/ОБ	$0,92 \pm 0,04$	$0,84 \pm 0,02$
Уровень САД, мм рт. ст.	$125,37 \pm 2,1$	$130,37 \pm 3,1$
Уровень ДАД, мм рт. ст.	$65,60 \pm 1,7$	$78,60 \pm 1,4$
Уровень ОХ, ммоль/л	$4,52 \pm 0,26$	$4,59 \pm 0,85$
Уровень ТГ, ммоль/л	$1,60 \pm 0,90$	$1,27 \pm 0,38$
Базальный уровень глюкозы, ммоль/л	$5,21 \pm 0,51$	$5,14 \pm 0,53$
Гликемия через 120 мин после ГТТ, ммоль/л	$8,42 \pm 0,55$	$8,17 \pm 0,65$
Базальный уровень инсулина, мМЕ/мл	$20,22 \pm 2,45$	$22,66 \pm 2,84$
Базальный уровень инсулина / базальный уровень глюкозы	$3,88 \pm 0,15$	$4,40 \pm 0,28$
$\text{НОМА}_{\text{ИР}}$	$4,68 \pm 0,12$	$5,17 \pm 0,18$

Учитывая наличие двух компонентов МС у обследованных детей с НТГ и ожирением, было проведено углубленное обследование с целью выявления других возможных составляющих синдрома. Значения индекса ОТ/ОБ у пациентов указывали на преимущественно абдоминальный тип распределения подкожного жирового слоя, что предопределяло высокий риск дополнительного формирования метаболических нарушений. Это согласуется с данными С. Maffei (2001), который показал наличие большего числа факторов риска МС у детей с показателями ОТ >90-й перцентили для возраста и пола по сравнению со сверстниками с величинами ОТ <90-й перцентили [310]. По мнению S. C. Savva (2000), ОТ является лучшим предиктором риска развития кардиоваскулярной патологии по сравнению с ИМТ [311]. Для выявления МС рекомендуется использовать ОТ в качестве первого показателя при обследовании детей с ожирением и нормальной массой тела [312].

Частота встречаемости компонентов МС у детей с НТГ и ожирением (%):

- НТГ — 53;
- абдоминальное ожирение — 44;
- базальная ИР — 30;
- гиперхолестеринемия — 11;
- гиперурикемия — 6;
- артериальная гипертензия — 17.

В нашем исследовании артериальная гипертензия отмечена у 32,1% детей (17 человек), повышение концентрации мочевой кислоты — у 11,3% (6), гиперхолестеринемия — в 20,8% случаев (11), колебания индивидуальных уровней глюкозы составили от 5,4 до 6,2 ммоль/л (30). Результаты оценки базального инсулинового статуса у пациентов с НТГ и ожирением свидетельствовали о повышении средних показателей относительно уровня диагностических наборов ($p < 0,05$), при этом значения инсулина варьировали от 9,0 до 28,8 мМЕ/мл. Средние параметры базальный уровень инсулина / базальный уровень глюкозы и $\text{НОМА}_{\text{ир}}$ указывали на состояние ИР [313].

Представляет интерес данные по определению частоты различных комбинаций метаболических нарушений у пациентов на фоне изменений углеводного обмена и ожирения. Выделена полная и неполная форма МС. Наличие 4 и более признаков свидетельствовало о полной форме, 3 компонентов — о неполной [1, 299, 311–314].

Полная форма МС (5 компонентов) отмечена в виде двух вариантов.

1-й вариант, представленный ИР, НТГ, артериальной гипертензией, гиперхолестеринемией, ожирением, наблюдался у 8 детей (15,1%);

2-й вариант с составляющими ИР, НТГ, артериальная гипертензия, гиперурикемия, ожирение, выявлен в 3 случаях (5,7%).

Четыре признака МС обнаружены у 47,2% (25) пациентов с ожирением и НТГ, представлены в виде различных сочетаний:

- с ИР и гиперурикемией — в 4 случаях;
- с ИР и гиперхолестеринемией — в 5;
- с ИР и артериальной гипертензией — в 10;
- с гиперхолестеринемией, артериальной гипертензией — в 6 случаях.

Неполный МС с наличием 3 компонентов зарегистрирован в виде следующих комбинаций:

- ИР, НТГ, ожирение — у 13 пациентов (24,5%);
- НТГ, ожирение, артериальная гипертензия — у 8 (15,1%);
- НТГ, ожирение, гиперхолестеринемия — у 3 обследованных (5,6%).

Частота встречаемости полной формы МС по результатам нашего исследования была выше (5 компонентов — 15,1 и 5,7%; 4 компонента — 47,2%), чем в исследованиях Y. Sen (2008) и R. M. Viner (2005) (4 компонента — 5 и 10,3% соответственно), что, вероятно, обусловлено включением нами дополнительного критерия — гиперурикемия [306, 322]. Данные о распространенности 3 компонентов МС при сопоставлении оказались аналогичны (от 5,6 до 24,5%; 28 и 31,5% соответственно).

Поскольку МС представляет собой комплекс взаимосвязанных метаболических и гормональных нарушений, своевременная ранняя диагностика его основных клинических компонентов (абдоминальный тип ожирения, ИР, нарушения углеводного обмена, дислипидемия, артериальная гипертензия) рутинными методами является важным и перспективным направлением педиатрии. Профилактика и лечение МС у детей должны быть направлены на основные звенья патогенеза — коррекцию избыточной массы тела или ожирения, улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину и снижение гиперинсулинемии, увеличение скорости поступления глюкозы в ткани. Полученные нами данные указывают на высокую встречаемость в детском возрасте отдельных составляющих МС у пациентов с нарушением толерантности к углеводам и ожирением. При этом часто обнаруживается сочетание основных патогенетических признаков синдрома, таких как ИР, нарушение обмена глюкозы и ожирение, что является фактором риска раннего развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. С этой точки зрения начальные проявления МС у детей в виде нарушения толерантности к углеводам при ожирении могут служить адекватными предикторами предиабетического и преатерогенного статуса.

Заслуживает внимания рассмотрение взаимосвязи основных адипоциткинов — лептина и адипонектина — с компонентами МС у детей [312, 315, 316]. По мнению L. A. Moreno (2002), корреляция лептина у детей с

нормальной массой тела — с ИМТ ($r=0,49$; $p<0,001$), ОТ ($r=0,43$; $p<0,001$), базальным уровнем инсулина ($r=0,39$; $p<0,001$); у детей с ожирением — с ИМТ ($r=0,53$; $p<0,001$), ОТ ($r=0,58$; $p<0,001$), ДАД ($r=0,31$; $p<0,01$), базальным уровнем инсулина ($r=0,38$; $p<0,001$) и ТГ ($r=0,27$; $p<0,05$) подтверждает роль лептина в генезе МС, особенно в группе пациентов с избыточной массой тела. Результаты нашего исследования совпадают с указанными данными: показатели лептина коррелировали с уровнями ИМТ ($p=0,0001$), базальным уровнем инсулина ($p=0,0001$), ЛПОНП ($p=0,021$) [317].

В работе J.C. Winer (2006) при обследовании когорты из 589 детей с ожирением установлена ассоциация низких уровней адипонектина с высокими показателями С-реактивного протеина. Значения ЛПВП были только одним компонентом, показавшим связь с адипонектином. Автор считает, что связка «адипонектин–С-реактивный белок» является независимой от ИР и ИМТ и что адипонектин можно рассматривать как маркер МС при детском ожирении [316]. S. Pilz (2005) подтверждает положительную корреляцию уровней адипонектина и ЛПВП ($r=0,21$; $p=0,006$). В его исследовании установлена отрицательная связь между данным адипокином и ТГ ($r=-0,14$; $p=0,04$), ИР ($r=-0,34$; $p=0,001$), мочевой кислотой ($r=-0,28$; $p=0,001$), трансаминазами ($r=-0,20$; $p=0,021$). Мы получили аналогичные данные обратной взаимосвязи содержания адипонектина с уровнями ЛПОНП ($p=0,032$), ТГ ($p=0,032$), инсулина ($p=0,003$) [318], что свидетельствует о тесной ассоциации между уровнем адипонектина и МС у детей с ожирением.

3.3.2. Гипоталамическое ожирение

Энергетический баланс организма имеет комплексную нейроэндокринную регуляцию. Гипоталамус объединяет периферические нервные и гормональные сигналы насыщения и накопления энергии и обеспечивает выходы двигательных нервов ключевых регуляторных участков, включая переднюю и заднюю долю гипофиза, кору головного мозга, преддвигательные и двигательные нейроны в стволе мозга и спинном мозге, автономные (парасимпатические и симпатические) преангионные нейроны. Гипоталамические исходящие сигналы к участкам этих эффекторов приводят к скоординированным эндокринным, поведенческим и автономным ответам, которые поддерживают энергетический баланс [15]. Поражение гипоталамо-гипофизарной области может вызывать метаболические и гормональные изменения, сходные с изменениями у мышей генетической линии ob/ob.

Под синдромом гипоталамического ожирения понимают ожирение, развивающееся после появления гипоталамической дисфункции или вторичного поражения гипоталамуса вследствие хирургического вмешательства и (или) радиотерапии и связанное с наличием дефицита как минимум одного гипофизарного гормона [319, 320]. Оно наблюдается в трети случаев опухолевых поражений головного мозга, в том числе гипоталамо-гипофизарной области [321].

Прогрессирующее увеличение массы тела при краниофарингиоме — одной из наиболее часто встречающихся опухолей мозга в детском возрасте, связанной с гипоталамо-гипофизарной недостаточностью, — является моделью ГО [322].

Краниофарингиомы составляют около 80% новообразований sellarной области и 6–10% интракраниальных неоплазм, образуя самую большую группу внутримозговых опухолей в детском возрасте. У детей повышение заболеваемости приходится на 5–14 лет [322, 323]. Эта доброкачественная эпителиальная опухоль берет начало из эмбрионального остатка кармана Ратке, имеет инвазивный рост. Многообразие топографо-анатомических вариантов расположения (эндосупраселлярные, стебельные, интраэкстравентрикулярные), функциональная и анатомическая близость к различным структурам (гипофиз, оптическая хиазма, гипоталамус) утяжеляют клинические проявления [233, 323]. В дебюте заболевания симптомы гипопитуитаризма менее характерны для стебельной и интравентрикулярной локализации ввиду ограничения турецкого седла от краниофарингиомы плотной диафрагмой. Эндокринные расстройства при этом связаны с травматизацией диэнцефальной области и проявляются в виде ожирения и несахарного диабета [233]. У 50% пациентов, прооперированных по поводу краниофарингиомы, в течение 6 мес. после вмешательства развивается быстро прогрессирующее ожирение (+3,22 ИМТ SDS) [333], генез которого до настоящего времени обсуждается и полностью не изучен [323, 324].

В работе К. J. Harz (2003) при рассмотрении пищевого статуса детей с краниофарингиомами в зависимости от локализации опухоли установлено потребление пищи с более низкой суточной калорийностью и содержанием жира по сравнению с контрольной группой (таблица 3.17) [324]. Полученные данные совпадают с опубликованными ранее исследованиями о соответствии калорийности принимаемой пищи рекомендуемым возрастным нормам у детей с ГО, что подтверждает гипотезу о преимущественном нарушении расхода энергии в генезе ожирения у пациентов с краниофарингиомами [325–327].

Таблица 3.17 — Результаты оценки пищевого статуса пациентов с гипоталамическим ожирением и нормальной массой тела (контроль), $M \pm m$

Группа	ИМТ SDS	Возраст, лет	СК, ккал ^a	Жиры, % к СК ^b	Углеводы, % к СК	Белки, % к СК
ИнтраСК (n=12)	2,8±2,3	10,8±2,4	1916±677	35,0±5,3	50,9±5	15,3±2,6
ГК (n=15)	4,3±4,4	12,7±2,9	2075±877	33,0±6,3	53,6±6,5	13,9±2,5
Контрольная (n=1027)	0,6±1,7	11,3±2,7	2476±815	37,9±5,7	51,6±6,1	14,5±2,2

Примечание 1 — ИнтраСК – группа пациентов с интраселлярной краниофарингиомой.

Примечание 2 — ГК — группа пациентов с гипоталамической краниофарингиомой.

Примечание 3 — СК — суточная калорийность; ^a между группой пациентов с краниофарингиомой и контрольной группой $p=0,002$; ^b между группой пациентов с краниофарингиомой и контрольной группой $p=0,0007$.

У детей с краниофарингиомами при оценке ФА при помощи акселерометров выявлены более низкие уровни по сравнению со сверстниками, имеющими аналогичный ИМТ ($p=0,08$). Автор полагает, что уменьшение двигательной активности при ГО может быть обусловлено наличием сопутствующих неврологических и зрительных нарушений; изменением продукции мелатонина с увеличением продолжительности дневного сна; нейрогормональным дисбалансом [324]. Представляют интерес результаты, полученные при изучении основного обмена веществ взрослых пациентов с ГО, у которых манифестация краниофарингиомы отмечена в детском возрасте [325]. Наблюдалось сохранение низкого уровня расхода энергии аналогичное данным, полученным К. J. Harz (2003), при выраженных когнитивных изменениях пищевого поведения по сравнению с контрольной группой: ограничение потребления пищи и предпочтение низкокалорийной пищи пациентами-женщинами ($p=0,02$), повышенный прием сладостей ($p=0,02$) и отказ от алкоголя ($p=0,02$) пациентов-мужчин.

В работе S. Kanumakala (2005) у детей с ГО выявлены более низкие по сравнению со здоровыми сверстниками показатели грелина ($p=0,01$) при отсутствии различий с пациентами с алиментарным ожирением ($p=0,88$). Полагают, что гипогрелинемия при данной форме ожирения обусловлена в большей степени повышенными уровнями инсулина, чем гипоталамической дисфункцией [319]. В недавнем исследовании H. Holmer (2010) подтвердил наличие низких уровней грелина ($p=0,008$) и повышенных показателей инсулинемии и лептинемии ($p<0,001$) у пациентов с ГО по сравнению с контрольной группой. Отмечена достоверная корреляция размеров опухоли со значениями инсулина ($r=-0,422$; $p<0,005$) и грелина ($r=0,57$; $p<0,001$) [328].

Необходимо учитывать факт, что определение уровня общего грелина неточно отражает специфическое биологическое действие этого гормона. В работе F. Broglio (2004) показано, что неацелированный грелин является антагонистом метаболического, а не нейроэндокринного действия ацелированной формы пептида [329]. Опубликованы единичные работы, указывающие на повышенное соотношение ацелированного грелина к неацелированному у детей с негипоталамическим ожирением по сравнению со сверстниками с нормальной массой тела [329].

Подавление синтеза грелина у лиц с ожирением предполагает адаптивный ответ на избыток массы тела, в то время как повышение его уровня при дефиците массы тела соответствует «противорегулирующей» роли для восстановления жировых отложений [15, 330]. Эти свойства грелина противоположны действию инсулина. Необходимы дальнейшие исследования по установлению физиологической роли грелина в иницировании потребления пищи и поддержании энергетического гомеостаза, определении концентраций его форм и механизма действия при разных вариантах детского ожирения.

У пациентов с краниофарингиомами отмечается нарушение пищевого поведения с выраженной гиперфагией, развитие нейроэндокринных нарушений энергетического гомеостаза и множественной гипофизарной недостаточности. Полагают, что в развитии феномена «краниофарингиома – ожирение» активно участвует автономная нервная система. Симпатическая нервная система необходима для координированного контроля за расходом энергии. Она взаимосвязана со спонтанной ФА, основным обменом веществ и снижением риска развития алиментарного ожирения [15]. В экспериментальных работах показано формирование выраженного ожирения у мышей с недостаточностью β -адренергических рецепторов («тройные нокауты») при диете с высоким содержанием жиров [44]. Выявлено нарушение симпатoadреналовой активации у пациентов с гипоталамической локализацией краниофарингиомы [331]. По мнению R. H. Lustig (2002), вторым звеном в развитии феномена «краниофарингиома – ожирение» является изменение парасимпатической активности при повреждении ядер гипоталамуса, вызывающее постпрандиальную гиперсекрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, которое приводит к увеличению энергетического запаса и развитию ожирения [326].

В настоящее время активно дискутируется генез гиперинсулинемии при ГО. Считают, что повышение концентрации инсулина в крови может быть результатом вторичной ИР вследствие увеличения количества жировой массы, а не первичного дефекта. Заслуживают внимания результаты исследований S. Srinivasan (2004), M.-G. Shaikh (2008), в которых установ-

лено повышение базального уровня инсулина и С-пептида у детей с ГО при отсутствии достоверной разницы в показателях в сравнении с пациентами с алиментарным ожирением [320, 332]. По мнению М.-G. Shaikh (2008), гиперинсулинизм является следствием гипоталамической дисфункции [320]. S. Srinivasan (2004) расценивает свои данные как проявление метаболического синдрома у детей с гипоталамической формой ожирения. В работе Т. Guran (2009) выявлено увеличение значений базальной и постпрандиальной инсулинемии и индекса инсулинорезистентности $\text{НОМА}_{\text{ИР}}$ ($p < 0,05$) у детей с экзогенно-конституциональным ожирением по сравнению с группой сверстников с ГО [321]. Однако показатели индекса базальный/постпрандиальный инсулин у пациентов с гипоталамической формой заболевания были значительно выше, чем с алиментарной ($p < 0,05$). Автор делает важный вывод: для ГО более характерна дисрегуляция секреции инсулина, чем инсулинорезистентность.

Lustig R. H. (2006) подчеркивает роль определения индекса «инсулиновая чувствительность/инсулиновая секреция» у детей с ожирением при решении вопроса о целесообразности медикаментозного вмешательства [326]. В экспериментальных моделях на животных показано развитие морбидного ожирения с выраженной гиперфагией вследствие повреждения вентромедиального гипоталамуса без повышения инсулина [326, 327]. Полагают, что при гипоталамической форме ожирения определение постпрандиального уровня инсулина более важно, чем определение натощак [333].

Инсулин оказывает центральное действие на гипоталамус, регулируя энергетический баланс [15, 333–339]. Рецепторы инсулина экспрессируются в головном мозге. Специфическое удаление в эксперименте рецепторов инсулина из нейронов приводит к развитию умеренного ожирения. Инъекции инсулина в мозг уменьшают потребление пищи. Подавление рецепторов этого гормона влияет на гомеостаз глюкозы с изменением ее синтеза печенью. Показано взаимодействие инсулина и лептина на гипоталамическом уровне и влияние нарушения действия лептина на активность инсулина [335, 336]. Таким образом, действие инсулина в мозге может быть ключевым в координации физиологических ответов на изменение метаболического баланса. До настоящего времени полностью не уточнено значение и относительный вклад центрального и периферического действия инсулина в регуляцию обмена глюкозы, особенно производства глюкозы печенью. В перспективе одной из областей исследования ожирения и его метаболических нарушений будет изучение контроля гомеостаза глюкозы ЦНС [15].

При ГО наблюдается дисрегуляция афферентного (лептин) и эфферентного (инсулин) звеньев системы контроля потребления пищи и накопле-

ния энергии в виде жирового депо. Представляет интерес рассмотрение в генезе гипоталамической формы заболевания роли лептина и изоформ его рецепторов, лептинорезистентности. Для уточнения изменений показателей лептинемии мы провели сравнительное исследование у 21 ребенка с ГО (мальчиков — 14, девочек — 7, возраст $15,6 \pm 0,8$ года) после оперативного лечения краниофарингиомы. Группы сравнения составили пациенты с ЭКО аналогичной стадии полового созревания (II–III по Таннеру) и дети с нормальной массой тела (таблица 3.18).

Таблица 3.18 — Характеристика пациентов с разными формами ожирения и нормальной массой тела, $M \pm m$

Группа	Пол	n	Возраст, лет	ИМТ, кг/м ²	Уровень лептина, нг/мл
ГО	м	14	$14,89 \pm 0,73$	$25,96 \pm 1,85$	$10,75 \pm 2,17$
	ж	7	$16,30 \pm 0,92$	$29,46 \pm 0,40$	$28,20 \pm 0,07$
ЭКО	м	67	$13,10 \pm 1,57$	$29,58 \pm 1,05$	$20,15 \pm 2,61$
	ж	41	$10,80 \pm 1,01$	$28,32 \pm 1,11$	$28,70 \pm 3,02$
Контрольная	м	16	$13,871 \pm 1,84$	$18,81 \pm 2,50$	$5,28 \pm 2,28$
	ж	17	$12,42 \pm 1,55$	$18,20 \pm 2,31$	$11,51 \pm 7,70$

У детей с ГО отмечено сохранение различий по полу в концентрации лептина: повышение значений у девочек ($28,20 \pm 0,07$ нг/мл), снижение — у мальчиков ($10,75 \pm 2,17$ нг/мл, $p < 0,001$), что связано с отрицательным влиянием концентраций экзогенного тестостерона при заместительной терапии половыми гормонами. Как мы и ожидали, проведенный корреляционный анализ выявил достоверную положительную взаимозависимость уровней лептина и ИМТ в группах детей с ГО ($r = 0,44$; $p < 0,01$) и алиментарным ожирением ($r = 0,355$; $p < 0,001$). При анализе показателей лептина у девочек с ГО выявлено, что его концентрация была сравнима со значениями, полученными у девочек с алиментарным ожирением и достоверно выше, чем в контрольной группе ($p = 0,001$). Нами отмечен сниженный уровень лептина у мальчиков с ГО по сравнению с группой ЭКО ($p < 0,01$), что могло быть обусловлено различием в ИМТ обследуемых, особенностями расположения и размерами опухоли, более высокими уровнями тестостерона при заместительной терапии. Так, в работе С. Roth (1998) отмечены более низкие уровни лептинемии у пациентов с интраселлярным расположением краниофарингиомы относительно общей группы с ГО, сравнимые с показателями детей с нормальной массой тела [340]. Показано, что у детей после хирургического лечения супрасел-

лярно расположенной опухоли наблюдался повышенный уровень лептина относительно индекса массы тела, связанный с нарушением регуляции аппетита. Показатели лептинемии у мальчиков с ГО были выше, чем в контрольной группе ($p=0,001$).

В более поздних исследованиях авторы отмечали, что наблюдаемые высокие уровни лептинемии у пациентов с гипоталамической и алиментарной формами ассоциированы с лептинорезистентностью, более выраженной при центральном генезе ожирения [320–322]. Лептин в сыворотке циркулирует в концентрациях, пропорциональных отложениям жира, как в виде свободного белка, так и в связанном с растворимой изоформой своего рецептора (sOb-R) состоянии. Свободная форма является биологически активной и непосредственно взаимодействует с центральными рецепторами. Баланс между формами гормона зависит от концентраций sOb-R в плазме. В работе Т. Guran (2009) выявлены аналогичные уровни sOb-R у детей после лечения гипоталамо-гипофизарных опухолей с ГО и нормальной массой тела [321]. Автор полагает, что лептинемия не зависит от состояния sOb-R. Показано, что свободный лептиновый индекс (концентрация общего лептина/sOb-R) и соотношение лептин/ИМТ достоверно выше у пациентов с ГО (Ме 2,0 и 4,0 соответственно) по сравнению с детьми после хирургического вмешательства на головном мозге (Ме 0,6 и 1,5 соответственно, $p<0,05$) или детьми с алиментарным ожирением (Ме 1,5 и 2,5 соответственно, $p<0,05$). Эти данные подтверждают важную роль лептинорезистентности в генезе ГО.

Shaikh M.-G. (2008) в исследовании рассматривает гиперлептинемия как следствие гипоталамической недостаточности у детей [320]. Автор считает, основываясь на результатах работы С. Roth (1998), что при гипоталамических формах ожирения возникает центральная нечувствительность к лептину.

В русскоязычной литературе до недавнего времени активно использовался термин «гипоталамический синдром пубертатного периода» [194]. Под ГСПП понималось заболевание подростков, основой которого является принципиально обратимая дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы при возрастной перестройке организма и половом созревании. Старкова Н. Т. (1970) рассматривала диспитуитаризм пубертатно-юношеского периода как гипоталамо-гипофизарный синдром — патологическое состояние, выходящее за рамки возрастной физиологической вариативности [341].

По данным А. В. Панфилова и соавт. (2001), пик частоты встречаемости синдрома отмечен в 12–15 лет (88% обследованных), остальные 12% наблюдались в 9–11 лет [342]. Ю. И. Строев (2006) в монографии указы-

вает средний возраст манифестации ожирения у подростков с ГСПП — $8,2 \pm 0,36$ года, с экзогенно-конституциональным ожирением — $4,2 \pm 0,32$ года [194]. Наличие гендерной разницы в распространенности синдрома продолжает дискутироваться [194, 342, 343]. Авторы выделяют первичный ГСПП (у подростков с изначально нормальной массой тела) и вторичный (у подростков с экзогенно-конституциональным ожирением).

В основе ГСПП лежит дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы с повышением активности ЦНС, нарушением синтеза нейропептидов (дофамина, серотонина, эндорфинов) и продукции рилизинг-гормонов гипоталамуса. Отмечается формирование гиперфункции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы в виде функционального базофилизма и функционального гиперкортицизма. Ю. И. Строев описывает развитие у этой группы пациентов соматотропной гиперфункции аденогипофиза, нарушение выработки гонадотропных гормонов и гонадолиберинов, тиреоидных гормонов, пролактина, инсулина, что приводит к увеличению массы тела ребенка [194]. Данная точка зрения заслуживает внимания с позиций эволюции наших представлений о нейроэндокринной регуляции массы тела и пищевого поведения, диагностики и дифференциальной диагностики разных форм ожирения в детском возрасте.

ГЛАВА 4 СКРИНИНГ И ДИАГНОСТИКА ОЖИРЕНИЯ

4.1. Диагностическое значение антропометрических параметров

Первым шагом для определения избыточной массы тела в педиатрической практике остается рутинная оценка антропометрических показателей ребенка. К часто применяемым методам количественной оценки массы тела относят:

- 1) сравнение массы тела ребенка с «идеальной» массой для данного роста и возраста с использованием перцентильных таблиц;
- 2) расчет антропометрических индексов (ИМТ);
- 3) измерение окружности талии у детей старше 15 лет — после окончательного формирования типа конституции (показатели ОТ у девочек более 80 см, у мальчиков более 94 см указывают на абдоминальное ожирение) [352];
- 4) определение отношения окружности талии к окружности бедер у детей старше 15 лет — после окончательного формирования типа конституции. У девочек показатель ОТ/ОБ более 0,8, у мальчиков — более 0,9 свидетельствует об абдоминальном типе распределения жирового депо.

В более раннем возрасте анализ типа распределения жировой ткани с применением отношения ОТ/ОБ или ОТ малоинформативен из-за отсутствия референтных величин и неустойчивости типа конституции ребенка в периоды интенсивного роста.

Определение ОТ рекомендовано использовать в качестве непрямого маркера висцерального ожирения у взрослых [284, 344]. Значения ОТ более 88 см у женщин и более 102 см у мужчин прямо коррелируют с показателями метаболических нарушений, риском развития кардиоваскулярной патологии и преждевременной смертности во взрослой популяции. Однако непосредственный перенос соответствующих индексов для взрослых в педиатрическую практику остается спорным. В работе N. Cameron (2009) показано, что индекс окружности талии (ОТ/рост) у детей допубертатного возраста достоверно взаимосвязан с количеством общего жира и тощей массы вне зависимости от пола ($p < 0,001$) и может применяться вместе с ИМТ в качестве маркера кардиоваскулярных и метаболических нарушений [345].

Измерение ОТ — это простой метод выявления центрального, или абдоминального, типа ожирения, который является более существенным маркером развития дислипидемии или инсулинорезистентности по сравнению с общей жировой массой [345]. В работах А. А. Rimm (1988)

и С. Walton (1995) показана большая эффективность совместного использования параметров массы тела и ОТ в качестве предикторов развития метаболических нарушений у взрослых [346, 347]. Аналогичные результаты получены у пациентов детского возраста [348, 349]. В других исследованиях установлено, что диагностическая важность определения перцентилей ОТ не превышает таковую при измерении ИМТ или подкожной жировой складки в области трицепса. L. A. Moreno (2002) при обследовании выборки испанских детей с МС не выявил достоверной диагностической значимости между данными показателями [350]. В работе Р. Т. Katzmarzyk (2004) показана диагностическая значимость критериев ИМТ и окружности талии у детей 5–18 лет с ожирением, имеющих от 3 до 6 факторов риска (снижение уровня ЛПВП, повышение уровня ЛПНП или ТГ, гипергликемия, гиперинсулинемия или артериальная гипертензия) [258]. Чувствительность и специфичность в данном исследовании для ИМТ более 85 перцентили составила 69 и 76% соответственно; для ИМТ более 95 перцентили — 49 и 90%. В статье J. C. Wells (2008) подчеркивается важность измерения ОТ при детском ожирении. Автором показана высокая взаимосвязь ОТ с абдоминальным распределением жирового депо и висцеральным жиром [351]. Уменьшение показателей ОТ у детей с ожирением после снижения массы тела коррелирует с уменьшением кардиоваскулярных факторов риска. Предлагается рассматривать определение ОТ в педиатрической практике как неинвазивный и дешевый метод скрининга составляющих МС (ИР, дислипидемия и артериальная гипертензия) у детей с ожирением [350, 352]. Одной из задач педиатрии является создание референтной базы значений ОТ для детской популяции с указанием отрезных точек МС.

К редко применяемым в педиатрической практике методам оценки избыточной массы тела и ожирения относятся (таблица 4.1) [350, 351]:

- 1) измерение толщины кожной складки (при помощи каллипера);
- 2) измерение величины слоя подкожного жира (при ультразвуковом исследовании);
- 3) измерение содержания жира в организме (биоэлектрический импеданс анализ);
- 4) изучение распределение жира в организме (компьютерная томография, магнитно-ядерная томография с расчетом висцеральной, подкожной жировой ткани на изображении томографических срезов брюшной полости на уровне поясничных позвонков LII–III и LIV–V);
- 5) оценка состава тела и характера распределения жирового депо (body composition) при помощи двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Таблица 4.1 — Сравнение методов изучения состава тела в педиатрической практике

Метод	Область исследования	Точность	Удобство	Стоимость
Антропометрия	Жировое депо	Ограничена	Хорошее	Низкая
Денситометрия	Жировое депо, свободная жировая масса, тощая масса	Очень хорошая	Хорошее	Умеренная
Биоэлектрический импеданс	Общее содержание воды, свободная жировая и мышечная масса	Хорошая	Отличное	Низкая
Компьютерная томография	Различная	Очень хорошая	Хорошее	Высокая
Магнитно-ядерная томография	Различная	Очень хорошая	Среднее	Очень высокая

Для определения среднестатистических показателей массы тела ребенка используются эмпирические таблицы нормальных величин в зависимости от пола, возраста, роста, основанные на обобщении антропометрических данных большой выборки детей [197]. Нормальной массой признана наиболее часто повторяющаяся величина. В качестве простого и удобного метода эмпирические таблицы нормальной массы продолжают использоваться в повседневной клинической практике.

Одним из часто применяемых критериев диагностики ожирения является масса тела, сопоставляемая с длиной (ростом). В центильных таблицах определена зависимость этих антропометрических величин от возраста ребенка в пределах, считающихся нормальными или имеющими отклонения. Показатели роста и массы тела, соответствующие пределам средней величины \pm величина двух стандартных отклонений от средней, рассматриваются как вариант возрастной нормы. Критерий имеет относительную достоверность в связи с высокой вариабельностью массы тела ребенка и ее зависимостью не только от объема жировой ткани, но и от количественного содержания тощей (костной и мышечной ткани), гене-

тически обусловленных особенностей строения и величины внутренних органов. Трудность оценки значения величины массы относительно длины тела ребенка обусловлена также соматической акселерацией, часто наблюдаемой у детей с ожирением [233].

Одним из быстрых, простых, дешевых методов антропометрических измерений, имеющих долгую историю применения в клинической практике, является определение толщины кожной складки каллипером в области трицепса (таблица 4.2).

Таблица 4.2 — Толщина кожной складки в области трицепса, соответствующая 95-й перцентили

Мальчики		Девочки	
Возраст, лет	Толщина, мм	Возраст, лет	Толщина, мм
6–6,9	14	6–6,9	16
7–7,9	16	7–7,9	18
8–8,9	17	8–8,9	20
9–9,9	19	9–9,9	22
10–10,9	21	10–10,9	24
11–11,9	22	11–11,9	26
12–12,9	23	12–12,9	28
13–13,9	24	13–13,9	30
14–14,9	23	14–14,9	31
15–15,9	22	15–15,9	32
16–16,9	22	16–16,9	33
17–17,9	22	17–17,9	34

Установлено диагностическое значение толщины кожной складки в качестве количественного маркера содержания жира в организме ребенка [349]. Выявлена положительная корреляция толщины кожной складки с ИМТ, индексом атерогенности, САД и отрицательная — с уровнем ЛПВП и ОХ.

В настоящее время основным показателем избыточной массы тела и ожирения, рекомендуемым ВОЗ, является индекс массы тела. ВОЗ определила нормы роста детей младшей возрастной группы (от рождения до 5 лет) [352] и детей и молодых взрослых (от 5 до 19 лет) [353]. Эти универсальные стандарты физического развития детей предлагается использовать для выявления дефицита и избытка массы тела, включая ожирение. В нашей стране разработаны и внедрены в клиническую практику нацио-

нальные популяционные референтные таблицы, учитывающие возраст и пол ребенка (приложения 1, 2) [197].

Установлено, что ИМТ прямо коррелирует с количеством общей жировой массы (особенно при высоких показателях индекса), зависит только от роста ребенка. Выявлена взаимосвязь индекса с факторами риска развития нарушений углеводного и жирового обмена, сердечно-сосудистой патологии, некоторыми видами рака у взрослых [348, 354]. ИМТ имеет высокую специфичность, но низкую чувствительность при белково-энергетической недостаточности и нарушениях пищевого поведения у детей и взрослых [348]. У детей показатели ИМТ зависят от возраста и пола. В норме значения индекса уменьшаются с 2 до 5–6 лет, в дальнейшем повышаясь в школьном возрасте. Такая закономерность динамики ИМТ отражает возрастное уменьшение подкожного жира и жирового депо у дошкольников. V-образная кривая индекса в раннем детстве называется «скачком ожирения». Как правило, он наблюдается в период от 4 до 7 лет жизни.

Раннее появление избыточной массы тела в детстве является фактором риска развития морбидного ожирения у взрослых [344]. Прогностическим показателем сохранения ожирения в будущем служит скорость увеличения массы тела в грудном возрасте. В качестве потенциальных маркеров формирования ожирения у взрослых рассматриваются высокая скорость увеличения массы тела в период новорожденности, включая первую неделю, показатели массы ребенка в 4 и 12 мес. жизни [349].

Мы провели анализ динамики массы тела с рождения до 2 лет у 782 детей от 5,49 до 17,24 года с нормальной массой тела (группа контроля) (мальчиков — 81, девочек — 123) и ЭКО (основная группа) (мальчиков — 333, девочек — 245) с выделением допубертатной и пубертатной подгруппы. Средние показатели массы при рождении в исследуемой выборке составили: у мальчиков допубертатного возраста группы контроля — $3,73 \pm 0,46$ кг, у девочек — $3,30 \pm 0,47$ кг ($p=0,001$); группы ожирения — $3,57 \pm 0,54$ и $3,44 \pm 0,43$ кг соответственно ($p>0,05$) (таблица 4.3). Не наблюдалось достоверной разницы между группами в значениях массы при рождении у девочек допубертатного возраста ($p>0,05$) в отличие от мальчиков ($p=0,05$).

Выявлено достоверное отличие показателей массы тела в 1 год у детей допубертатного возраста по полу между основной и контрольной группой, а также между группами. Достоверное различие значений массы тела в 2 года отмечено среди девочек с нормальной массой и ожирением ($p=0,0001$), по полу — в основной группе пациентов ($p=0,008$).

Таблица 4.3 — Показатели массы тела у детей допубертатного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением и нормальной массой тела

Масса	Группа	n	M±m	95% ДИ для среднего	Сравнение групп	p
При рождении	1. Девочки контроль	27	3,30±0,47	3,11–3,49	1 и 2	>0,05
	2. Девочки с ожирением	97	3,44±0,43	3,35–3,53	2 и 4	>0,05
	3. Мальчики контроль	34	3,73±0,46	3,57–3,90	1 и 3	0,001
	4. Мальчики с ожирением	131	3,57±0,54	3,47–3,66	3 и 4	0,05
	Итого	289	3,52±0,50	3,46–3,58		
В 1 год	1. Девочки контроль	24	10,2±1,5	9,6–10,8	1 и 2	0,015
	2. Девочки с ожирением	83	11,0±1,3	10,7–11,3	2 и 4	0,034
	3. Мальчики контроль	31	11,1±1,3	10,6–11,5	1 и 3	0,021
	4. Мальчики с ожирением	113	11,7±1,5	11,4–11,9	3 и 4	0,001
	Итого	251	11,2±1,5	11,1–11,4		
В 2 года	1. Девочки контроль	23	12,6±1,8	11,8–13,4	1 и 2	0,0001
	2. Девочки с ожирением	75	13,6±2,1	14,2–15,2	2 и 4	0,008
	3. Мальчики контроль	31	13,7±1,8	13,0–14,3	1 и 3	>0,05
	4. Мальчики с ожирением	98	14,8±2,3	14,4–15,3	3 и 4	>0,05
	Итого	227	14,4±2,3	14,1–14,7		

Среди детей пубертатного возраста достоверное отличие показателей массы тела при рождении установлено только у мальчиков основной и контрольной группы ($p=0,001$) (таблица 4.4). Значения массы тела в 1 год имели межгрупповые различия вне зависимости от пола (девочки $p=0,005$; мальчики $p=0,001$). Показатели массы тела в 2 года достоверно различались между основной и контрольной подгруппами мальчиков ($p=0,003$) и девочек ($p=0,001$); наблюдались достоверные отличия данного параметра по полу среди детей с ожирением ($p=0,05$).

Таблица 4.4 — Показатели массы тела у детей пубертатного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением и нормальной массой тела

Масса	Группа	n	M±m	95% ДИ для среднего	Сравнение групп	p
При рождении	1. Девочки контроль	25	3,24±0,61	2,98–3,49	1 и 2	>0,05
	2. Девочки с ожирением	96	3,35±0,51	3,25–3,46	2 и 4	>0,05
	3. Мальчики контроль	9	3,42±0,32	3,17–3,67	1 и 3	>0,05
	4. Мальчики с ожирением	115	3,58±0,47	3,49–3,67	3 и 4	0,001
	Итого	245	3,45±0,51	3,38–3,51		
В 1 год	1. Девочки контроль	23	9,9±0,8	9,5–10,2	1 и 2	0,005
	2. Девочки с ожирением	73	10,7±1,2	10,4–11,0	2 и 4	>0,05
	3. Мальчики контроль	5	10,8±1,0	9,6–12,1	1 и 3	>0,05
	4. Мальчики с ожирением	91	11,3±1,4	11,1–11,6	3 и 4	0,001
	Итого	192	10,9±1,3	10,8–11,1		
В 2 года	1. Девочки контроль	23	12,2±1,1	11,7–12,6	1 и 2	0,001
	2. Девочки с ожирением	57	13,6±1,7	13,2–14,1	2 и 4	0,05
	3. Мальчики контроль	5	12,9±0,9	11,8–14,1	1 и 3	>0,05
	4. Мальчики с ожирением	83	14,6±2,0	14,1–15,0	3 и 4	0,003
	Итого	168	13,869±2,0	13,6–14,2		

Мы проанализировали динамику антропометрических показателей (ИМТ, ОТ) обследованной выборки детей в зависимости от стадии полового созревания. У детей допубертатного возраста установлены достоверные различий по полу в показателях массы тела, роста, ИМТ и ОТ в основной группе ($p=0,0001$) и отсутствие таковых в группе контроля ($p>0,05$). Отмечены достоверные межгрупповые различия по вышеуказанным параметрам среди девочек (масса ($p=0,0001$), рост ($p=0,015$), ИМТ ($p=0,0001$), ОТ ($p=0,0001$)) и мальчиков с нормальной массой тела и ожирением ($p=0,0001$) (таблица 4.5).

Таблица 4.5 — Антропометрические показатели детей допубертатного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением и нормальной массой тела

Показатель	Подгруппа	n	M±m	95% ДИ для среднего	Сравнение групп	p
Масса, кг	1. Девочки контроль	44	22,6±6,3	20,7–24,5	1 и 2	0,0001
	2. Девочки с ожирением	117	38,1±12,9	35,7–40,4	2 и 4	0,0001
	3. Мальчики контроль	51	24,0±6,6	22,1–25,9	1 и 3	>0,05
	4. Мальчики с ожирением	178	49,7±16,8	47,2–52,2	3 и 4	0,0001
	Итого	390	39,8±17,3	38,1–41,5		
Рост, см	1. Девочки контроль	44	119,0±15,6	114,3–123,7	1 и 2	0,015
	2. Девочки с ожирением	117	126,2±16,7	123,1–129,2	2 и 4	0,0001
	3. Мальчики контроль	51	121,0±15,7	116,6–125,4	1 и 3	>0,05
	4. Мальчики с ожирением	178	137,0±16,9	134,5–139,5	3 и 4	0,0001
	Итого	390	129,6±17,9	127,8–131,4		
ИМТ, кг/м ²	1. Девочки контроль	44	15,7±1,2	15,3–16,0	1 и 2	0,0001
	2. Девочки с ожирением	117	23,2±3,5	22,5–23,8	2 и 4	0,0001
	3. Мальчики контроль	51	16,1±1,3	15,7–16,5	1 и 3	>0,05
	4. Мальчики с ожирением	178	25,6±4,0	24,9–26,2	3 и 4	0,0001
	Итого	390	22,5±5,2	21,9–23,0		
ОТ, см	1. Девочки контроль	34	52,1±4,4	50,6–53,6	1 и 2	0,0001
	2. Девочки с ожирением	105	70,2±10,2	68,2–72,2	2 и 4	0,0001
	3. Мальчики контроль	36	54,8±4,7	53,2–56,4	1 и 3	>0,05
	4. Мальчики с ожирением	164	78,2±11,6	76,4–79,9	3 и 4	0,0001
	Итого	339	70,6±13,8	69,1–72,1		

При оценке антропометрических параметров детей с ЭКО раннего пубертата выявлено наличие половых различий по массе тела ($p=0,0001$), росту ($p=0,0001$), ИМТ ($p=0,002$) и ОТ ($p=0,0001$) и отсутствие таковых у обследованных с нормальной массой тела ($p>0,05$). Наблюдались достоверные межгрупповые различия по вышеуказанным параметрам среди девочек ($p=0,0001$) и мальчиков с нормальной массой тела и ожирением (по всем показателям $p=0,0001$, кроме ИМТ, где $p=0,002$) (таблица 4.6).

Таблица 4.6 — Антропометрические показатели детей с экзогенно-конституциональным ожирением и нормальной массой тела в ранний пубертатный период

Показатель	Подгруппа	n	M±m	95% ДИ для среднего	Сравнение групп	p
Масса, кг	1. Девочки контроль	17	44,5±8,3	40,1–48,6	1 и 2	0,0001
	2. Девочки с ожирением	41	62,6±12,5	58,6–66,5	2 и 4	0,0001
	3. Мальчики контроль	16	50,8±6,2	47,5–54,1	1 и 3	>0,05
	4. Мальчики с ожирением	67	80,7±18,6	76,2–85,2	3 и 4	0,0001
	Итого	141	67,7±20,2	64,3–71,0		
Рост, см	1. Девочки контроль	17	155,5±6,2	152,3–158,7	1 и 2	0,0001
	2. Девочки с ожирением	41	150,9±8,3	148,3–153,5	2 и 4	>0,05
	3. Мальчики контроль	16	164,3±7,7	160,2–168,4	1 и 3	0,003
	4. Мальчики с ожирением	67	163,9±9,1	161,7–166,1	3 и 4	0,0001
	Итого	141	159,1±10,3	157,4–160,9		
ИМТ, кг/м ²	1. Девочки контроль	17	18,2±2,3	17,0–19,4	1 и 2	0,0001
	2. Девочки с ожирением	41	27,3±3,6	26,1–28,4	2 и 4	0,0001
	3. Мальчики контроль	16	18,8±1,5	17,9–19,6	1 и 3	>0,05
	4. Мальчики с ожирением	67	29,7±4,6	28,6–30,8	3 и 4	0,002
	Итого	141	26,4±5,9	25,4–27,4		

Окончание таблицы 4.6

Показатель	Подгруппа	n	M±m	95% ДИ для среднего	Сравнение групп	p
ОТ, см	1. Девочки контроль	14	62,1±4,6	59,4–64,7	1 и 2	0,0001
	2. Девочки с ожирением	35	84,4±9,6	81,1–87,7	2 и 4	0,0001
	3. Мальчики контроль	12	67,3±3,3	65,1–69,4	1 и 3	>0,05
	4. Мальчики с ожирением	66	92,3±11,8	89,4–95,3	3 и 4	0,0001
	Итого	127	84,4±14,7	81,8–87,0		

Анализ антропометрических показателей детей в поздний пубертатный период выявил гендерные различия по массе тела ($p=0,0001$) и ОТ ($p=0,0001$) в группах с ожирением и контрольной при отсутствии таковых по значениям роста и ИМТ ($p>0,05$). Установлены достоверные межгрупповые различия по показателям массы, ИМТ, ОТ у детей основной и контрольной групп среди девочек ($p=0,0001$) и мальчиков ($p=0,0001$) (таблица 4.7).

Таблица 4.7 — Антропометрические показатели детей с экзогенно-конституциональным ожирением и нормальной массой тела в поздний пубертатный период

Показатель, уровень	Подгруппа	n	M±m	95% ДИ для среднего	Сравнение групп	p
Масса, кг	1. Девочки контроль	60	52,9±5,8	51,5–54,4	1 и 2	0,0001
	2. Девочки с ожирением	87	85,9±15,8	82,5–89,3	2 и 4	0,0001
	3. Мальчики контроль	14	68,8±10,9	62,4–75,0	1 и 3	0,0001
	4. Мальчики с ожирением	88	102,9±15,9	99,6–106,3	3 и 4	0,0001
	Итого	249	83,0±23,7	80,0–86,0		

Окончание таблицы 4.7

Показатель	Подгруппа	60	165,1±6,3	163,4–166,7	1 и 2	>0,05
Рост, см	1. Девочки контроль	87	164,3±10,7	162,0–166,5	2 и 4	>0,05
	2. Девочки с ожирением	14	180,0±6,0	176,5–183,4	1 и 3	0,0001
	3. Мальчики контроль	88	176,6±6,4	175,2–178,0	3 и 4	0,0001
	4. Мальчики с ожирением	249	169,7±10,2	168,4–171,0		
	Итого	60	19,4±1,8	18,9–19,9	1 и 2	0,0001
ИМТ, кг/м ²	1. Девочки контроль	87	32,5±11,6	30,0–34,9	2 и 4	0,0001
	2. Девочки с ожирением	14	21,2±3,0	19,5–22,9	1 и 3	>0,05
	3. Мальчики контроль	88	33,0±4,7	32,0–34,0	3 и 4	0,0001
	4. Мальчики с ожирением	249	28,9±9,5	27,7–30,1		
	Итого	34	66,3±4,3	64,8–67,8	1 и 2	0,0001
ОТ, см	1. Девочки контроль	80	89,7±9,8	87,5–91,9	2 и 4	0,0001
	2. Девочки с ожирением	10	78,6±8,5	72,5–84,6	1 и 3	0,0001
	3. Мальчики контроль	84	101,6±10,4	99,3–103,8	3 и 4	0,0001
	4. Мальчики с ожирением	208	90,2±15,5	88,0–92,3		
	Итого	339	70,6±13,8	69,1–72,1		

Представляют интерес результаты популяционного исследования австралийских ученых по изучению взаимосвязи основных антропометрических показателей (ИМТ и ОТ) с калорийностью и составом макроэлементов потребленной пищи у 2460 детей 5–17 лет [356]. Результаты исследования S. A. Elliott (2011) подтверждают наличие достоверной корреляции ($r=0,39$, $p<0,01$) между ИМТ и суточной калорийностью, что указывает на потребление большего объема пищевой энергии детьми с избыточной массой тела по сравнению со здоровыми сверстниками. Аналогичные результаты получены при использовании в качестве критерия сравнения окружности талии в группах школьников с избыточной мас-

сой тела и ожирением [356]. Следовательно, суточная калорийность, а не макронутриентный состав пищи является предиктором повышения ИМТ или ОТ. Данные ранее опубликованных работ по этому вопросу противоречивы. Отмечается четкая связь между ИМТ, ОТ и (или) толщиной кожной складки и суточной калорийностью пищи [357–359]. Отсутствие такой корреляции может быть обусловлено возможными ошибками сбора информации [360]. Так, по данным А. М. Rocandio (2001) и М. Hassapidou (2006), подростки с избыточной массой тела вне зависимости от пола сообщали о более низком потреблении калорийной и углеводсодержащей пищи по сравнению с детьми с нормальной массой тела [361, 362].

При оценке состояния здоровья детей имеет значение определение состава тела, в частности количества и распределения жировой и тощей массы. Так, повышение объема висцерального жира в подростковом возрасте рассматривается как фактор риска развития СД 2 типа, кардиоваскулярной патологии, астмы. Тощая масса тоже имеет большое значение, являясь «ключом», определяющим общую инсулиновую чувствительность организма [351]. Содержание тощей массы зависит от питания ребенка, физической активности, условий роста, влияет на ИР, которой отводится одна из ведущих ролей в этиологии кардиоваскулярной патологии.

ИМТ, как и большинство антропометрических индексов, не отражает структуру тела ребенка. Несмотря на доказанную тесную взаимосвязь ИМТ и общего количества жира, данный индекс не является точным показателем соотношения жировой и тощей массы в организме [355]. По мнению D. Nicholls (2002), определение ИМТ не позволяет разграничить количественное содержание общей и свободной жировой массы к массе тела ребенка [346]. Различия перцентилей ИМТ отражают отличия содержания жировой массы ребенка только при высоких показателях индекса. Увеличение массы тела может быть связано не только с повышением количества жирового депо, но и ростом мышечной и костной массы, подобная ситуация часто наблюдается у подростков при активном занятии спортом. При обследовании таких пациентов повышение ИМТ обусловлено более высоким содержанием тощей (мышечной) массы относительно жировой. У детей допубертатного возраста висцеральная жировая ткань высоко вариабельна и изменение объема интраабдоминального жира относительно подкожной абдоминальной жировой ткани не зависит от общей жировой массы.

В качестве примера приведем собственное наблюдение. Нами обследовано 2 мальчика одного возраста (16 лет 4 мес.) с абдоминальным ожирением алиментарного генеза, имеющих одинаковые значения ИМТ (32,1 кг/м², т. е. более 95 перцентили для возраста и пола). Показатель ОТ (96 см)

у пациента У. А. был ниже, чем у пациента З. К. (98 см) (рисунки 4.1 и 4.2). Из анамнеза: пациент У. А. регулярно занимается спортом не менее 5–6 ч в неделю, время просмотра телепередач и нахождения за компьютером — до 2 ч в день. Ребенок З. К. имеет низкую физическую активность, состоящую из занятий физкультурой в школе продолжительностью 1,5 ч в неделю, время, проведенное за компьютером, составляет до 4 ч в день. При дополнительном обследовании с определением состава тела (body composition) при помощи двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии установлено более низкое содержание общей жировой массы и висцерального жира у пациента У. А. по сравнению с З. К. (31,1 и 40,7% против 40,2 и 50,4% соответственно). Напротив, количество тощей массы у ребенка У. А. в 1,2 раза превышало аналогичный показатель у З. К. (70,45 против 59,82 кг). Таким образом, повышение показателей ИМТ более 95 перцентили для возраста и пола у ребенка, занимающегося спортом, связано с увеличением мышечной и костной массы.

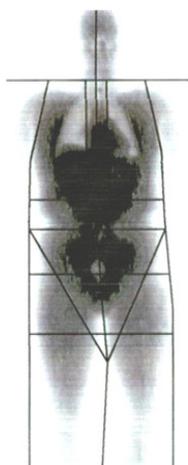


Рисунок 4.1 — Результаты исследования по программе определения состава тела body composition пациента У. А.

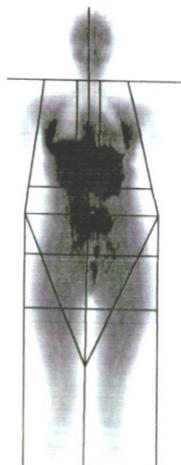


Рисунок 4.2 — Результаты исследования по программе определения состава тела body composition пациента З. К.

При первичном осмотре ребенка мы рекомендуем следующий алгоритм диагностики избыточной массы тела с использованием для оценки ИМТ национальных популяционных референтных таблиц с учетом возраста и пола [197, 363] (рисунок 4.3).

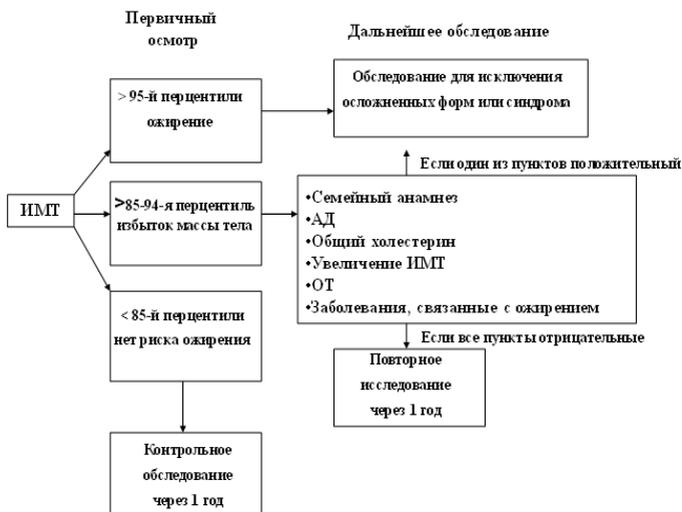


Рисунок 4.3 — Алгоритм диагностики ожирения у детей [371]

Таким образом, внедрение в повседневную педиатрическую практику рутинных антропометрических измерений с определением индекса массы тела и окружности талии является основой скрининговых мероприятий по выявлению детей, имеющих факторы риска развития ожирения и его осложненных форм.

4.2. Определение состава тела

Индекс массы тела — основной показатель избыточной массы тела — недостаточно полно характеризует состав тела ребенка. Применение современной методики оценки состава тела и характера распределения жирового депо при помощи двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии может рассматриваться в качестве точного метода измерения объема общей и свободной жировой массы, тощей массы для выявления индивидуальной степени риска метаболических и сердечно-сосудистых осложнений у детей.

В последнее время опубликованы работы, которые установили связь массы тела в неонатальный период и состава тела, компоненты которого были определены с помощью двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии у подростков с ожирением. В английском популяционном исследовании (3006 мальчиков и 3080 девочек) показана ассоциация между повышенными значениями коэффициента гармоничности (понде-

рального индекса) при рождении и увеличением содержания жировой и тощей массы у детей 9–10 лет [364]. В статье С. R. Gale (2007) выявлена следующая закономерность: индекс жировой массы был выше у 9-летних детей (0,26, 95% ДИ (0,06–0,46) у мальчиков; 0,44, 95% ДИ (0,31–0,57) у девочек), матери которых до беременности имели более высокий ИМТ и индекс жировой массы [365]. Японскими учеными К. Kouda и соавт. (2012) установлено, что значения ИМТ у детей 3 лет имеют положительную взаимосвязь с показателями состава тела (минеральная плотность костной ткани, свободная и общая жировая масса) 11-летних школьников вне зависимости от пола [366]. В других работах указывается на ограниченность использования ИМТ в период новорожденности как маркера состава тела в старшем возрасте. Так, S. Chomtho (2008) отметил положительную взаимосвязь массы тела при рождении только со свободной, а не с общей жировой массой [367]. В работе J. C. Wells (2011) подчеркивается, что масса тела при рождении является незначительным предиктором состава тела в будущем [368].

Заслуживают внимания данные, полученные S. Chomtho (2008), о наличии положительной корреляции между прибавкой массы тела в 0–3 и 3–6 мес. жизни ребенка и объемом общей и свободной жировой массой в старшем возрасте [369]. Показано, что новорожденные с выраженным скачком роста, став взрослыми, имели больший объем жировой массы по сравнению со сверстниками без значительного увеличения роста или массы в первые 6 месяцев жизни [370]. Гипотеза раннего программирования состава тела подтверждает возможный механизм взаимосвязи ИМТ в раннем детстве и состава тела в старшем возрасте [371]. Согласно ей гормональное программирование, индуцируемое «ранним пищевым опытом» (вскармливанием) и ростовым скачком, влияет на последующий метаболизм и скорость роста [372, 373]. В проспективном исследовании N. C. Harvey (2007) показано влияние материнских детерминант на неонатальный состав тела [374]. Отмечено, что предикторами содержания общей жировой массы у новорожденных являются: рост матери, толщина кожной складки в области трицепса, ФА, курение. На количество тощей массы ребенка влияет только рост и курение матери. Дети, которых кормили грудью, имели более низкий процент жировой массы по сравнению со сверстниками, находившимися на смешанном и искусственном вскармливании. Установлено, что большая прибавка массы тела в грудном возрасте влияет на содержание общего жира и концентрацию лептина, грелина и адипонектина у подростков [375]. В настоящее время доказательная база этой гипотезы невелика и механизм, который мог бы установить связь ИМТ в раннем детстве с составом тела в будущем, не установлен.

Представляет интерес выявление возможной взаимосвязи значений антропометрии и состава тела с показателями метаболического статуса детей с ожирением в зависимости от пола и стадии пубертата. Нами обследовано 133 пациента с ЭКО от 5,33 до 17,91 года (мальчиков — 72, девочек — 61), разделенных на 2 группы: допубертатная (1-я, мальчиков — 33, девочек — 18, средний возраст $9,39 \pm 1,80$ и $7,94 \pm 1,41$ года соответственно, $p=0,01$) и пубертатная (2-я, мальчиков — 39, девочек — 43, средний возраст $14,61 \pm 1,64$ и $13,21 \pm 2,32$ года соответственно, $p=0,001$). Достоверность различий в группах обследованных обусловлена более ранним началом полового созревания у девочек. Определение состава тела выполнялось методом двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии на денситометре «PRODIGY LUNAR» фирмы «General Electric Medical Systems» (США) на базе Республиканского центра медицинской реабилитации и бальнеолечения. Выполнялся расчет общей жировой массы (кг, %); свободной жировой массы (кг); тощей массы (кг); индекса жировой массы (ИЖМ = ОЖМ (кг)/рост² (м²)); индекса тощей массы (ИТМ = тощая масса (кг)/рост² (м²)); коэффициента распределения жировой массы по типу (АР/ГР); коэффициента лептин/ОЖМ.

Клиническая характеристика пациентов с ЭКО в зависимости от стадии пубертата представлена в таблицы 4.8 и 4.9.

Таблица 4.8 — Клиническая характеристика пациентов с ЭКО допубертатного возраста ($M \pm m$)

Показатель	Девочки	Мальчики	p
Клинические данные			
ИМТ, кг/м ²	24,76±2,75	26,69±3,23	0,09
ОТ/ОБ	0,89±0,07	0,92±0,05	0,95
САД, мм рт. ст.	100,5±13,50	103,9±12,30	0,06
ДАД, мм рт. ст.	61,2±10,50	62,3±9,60	0,4
Лабораторные данные			
ОХ, ммоль/л	4,44±0,68	4,55±0,71	0,63
ТГ, ммоль/л	1,07±0,51	1,09±0,58	0,90
ЛПНП, ммоль/л	3,03±0,99	3,17±0,97	0,74
ЛПВП, ммоль/л	1,30±0,26	1,29±0,26	0,88
Лептин, нг/мл	31,33±24,36	27,68±14,34	0,59
Тестостерон, нмоль/л	—	1,18±1,29	—

Показатель	Девочки	Мальчики	р
Свободный тестостерон, нмоль/л	–	0,50±0,38	–
Эстрадиол, нмоль/л	0,11±0,10	–	–
Инструментальные данные			
АР/ГР	1,01±0,084	1,00±0,067	0,90
ОЖМ, кг	20,58±5,75	27,08±18,54	0,07
ОЖМ, %	44,06±4,29	41,69±8,53	0,17
СЖМ, кг	25,50±7,58	31,81±8,34	0,01
Тощая масса, кг	25,52±4,15	30,42±5,68	0,031
ИЖМ	11,16±2,29	13,07±3,03	0,95
ИТМ	13,97±1,57	14,66±1,22	0,20
Лептин/ОЖМ	1,48±0,75	1,13±0,46	0,032

Таблица 4.9 — Клиническая характеристика пациентов с ЭКО пубертатного возраста (M±m)

Показатель	Девочки	Мальчики	р
Клинические данные			
ИМТ, кг/м ²	31,56±5,10	32,39±3,38	0,36
ОТ/ОБ	0,82±0,076	1,17±0,15	0,10
САД, мм рт. ст.	120,7±11,80	130,0±13,50	0,0001
ДАД, мм рт. ст.	74,8±8,80	76,5±8,90	0,09
Лабораторные данные			
ОХ, ммоль/л	4,41±0,86	4,49±0,77	0,90
ТГ, ммоль/л	1,34±0,68	1,26±0,83	0,63
ЛПНП, ммоль/л	3,37±0,82	3,07±0,70	0,31
ЛПВП, ммоль/л	1,17±0,20	1,17±0,20	0,98
Лептин, нг/мл	50,32±23,35	37,14±23,37	0,003
Тестостерон, нмоль/л	–	8,80±6,64	–
Показатель	–	4,25±5,38	–
Свободный тестостерон, нмоль/л	0,20±0,19	–	–
Эстрадиол, нмоль/л	0,11±0,10	–	–

Окончание таблицы 4.9

Показатель	Девочки	Мальчики	p
Инструментальные данные			
АР/ГР	1,03±0,074	1,09±0,091	0,001
ОЖМ, кг	37,42±11,01	39,44±9,82	0,001
ОЖМ, %	47,29±4,44	42,11±5,37	0,0001
СЖМ, кг	43,39±8,14	56,68±10,27	0,0001
Тощая масса, кг	40,86±7,84	54,39±10,08	0,0001
ИЖМ	14,47±3,23	12,79±2,87	0,026
ИТМ	15,91±1,79	18,32±2,27	0,0001
Лептин/ОЖМ	1,35±0,49	0,85±0,48	0,0001

В исследовании мы не выявили гендерных отличий в значениях ИМТ и соотношения ОТ/ОБ в зависимости от стадии пубертата у детей с ожирением. Отмечено увеличение показателей ИМТ с прогрессированием полового развития вне зависимости от пола ($p=0,0001$) (таблица 4.10). Следует отметить, что величины индекса ОТ/ОБ во всех группах указывали на наличие абдоминального типа распределения жировой массы.

Таблица 4.10 — Различия между клиническими показателями в группах пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением в зависимости от стадии пубертата и пола

Показатель	p между группами 1 и 2	
	Девочки	Мальчики
Клинические данные		
ИМТ, кг/м ²	0,00001	0,00001
ОТ/ОБ	0,79	0,27
Лабораторные данные		
ОХ, ммоль/л	0,91	0,41
ТГ, ммоль/л	0,16	0,31
ЛПНП, ммоль/л	0,40	0,77
ЛПВП, ммоль/л	0,21	0,19
Лептин, нг/мл	0,04	0,2
Тестостерон, нмоль/л	–	0,0001
Свободный тестостерон, нмоль/л	–	0,069
Эстрадиол, нмоль/л	0,032	–

Окончание таблицы 4.10

Показатель	p между группами 1 и 2	
	Девочки	Мальчики
Инструментальные данные		
АР/ГР	0,36	0,90
ОЖМ, кг	0,00001	0,0001
ОЖМ, %	0,51	0,76
СЖМ, кг	0,00001	0,00001
Тошная масса, кг	0,0001	0,0001
ИЖМ	0,0001	0,006
ИТМ	0,0001	0,0001
Лептин/ОЖМ	0,41	0,031

Достоверные различия по полу в значениях САД установлены нами только в период пубертата с более высокими уровнями у мальчиков по сравнению с девочками ($p=0,0001$). По показателям ДАД не выявлено гендерных отличий вне зависимости от возраста обследуемых ($p>0,05$). Анализ параметров липидного спектра подтвердил их соответствие значениям норм диагностического набора во всех группах обследованных. При сравнении значений лептинемии у мальчиков установлена только тенденция повышения уровней гормона с развитием пубертата ($p=0,2$) в отличие от девочек, у которых отмечено достоверное увеличение лептинемии при прогрессировании полового созревания ($p=0,004$). Нами выявлено отсутствие гендерных различий по концентрации лептина у детей допубертатного возраста ($p=0,59$). Достоверная разница показателей лептинемии установлена среди пациентов пубертатной группы с регистрацией более высоких значений гормона у девочек ($p=0,003$). Полученные нами данные указывают на наличие достоверных различий по полу в показателях лептина в сыворотке в период пубертата у детей с первичным ожирением и совпадают с данными других исследователей [49–51].

Анализ распределения жировой ткани по результатам инструментального обследования пациентов подтвердил преобладание абдоминального типа вне зависимости от стадии полового созревания. Индекс АР/ГР у всех детей, включенных в исследование, вне зависимости от пола составлял более 1, несмотря на гендерные различия при оценке гиноидного распределения в период пубертата ($p=0,0001$).

Половые различия в количественном содержании ОЖМ ($p=0,0001$), СЖМ ($p=0,0001$), индексов жировой ($p=0,026$) и тощей массы ($p=0,0001$)

установлены только у пациентов пубертатного возраста. Анализ показателей состава тела свидетельствовал об уменьшении гиноидного распределения жировой массы у мальчиков в процессе развития пубертата ($p=0,0001$). У детей обоего пола в период пубертата не отмечено различий в уровне абдоминальной локализации жира.

Нами выявлен рост содержания общей и свободной жировой массы вне зависимости от пола ребенка в пубертатный период. Уровни индекса лептин/ОЖМ с развитием пубертата имели тенденцию к снижению у девочек ($p=0,41$) и достоверно уменьшались у мальчиков ($p=0,031$). Отмечено сохранение различий по полу по показателю лептин/ОЖМ у пациентов с ЭКО на протяжении I–V стадий полового созревания с регистрацией более высоких уровней у девочек ($p=0,032$ и $p=0,0001$ соответственно). Схожий феномен отмечен в исследовании М. В. Horlick (2000) у детей с нормальной массой тела до начала и в течение пубертатного периода [376].

Анализ взаимосвязи показателей антропометрии выявил значимые прямые корреляции ИМТ с ОТ ($p=0,007$) у детей допубертатного возраста в отличие от подростков (таблица 4.11). Вне зависимости от стадии полового созревания установлено наличие взаимосвязи ИМТ с содержанием ОЖМ и СЖМ ($p=0,0001$). В группах детей допубертатного и пубертатного возраста отмечена прямая достоверная корреляция ИМТ с типом распределения жирового депо по коэффициенту АР/ГР ($p=0,0001$). Во всех группах обследованных значения индекса ОТ/ОБ прямо коррелировали с показателями абдоминального, а у детей пубертатного возраста – и гиноидного распределения жировой массы ($p=0,0001$). У детей допубертатного возраста отмечены связи показателей соотношения ОТ/ОТБ с количественным содержанием ОЖМ ($p=0,0001$); у всех обследованных подростков — с уровнем СЖМ ($p=0,020$).

В обеих группах обследованных установлена прямая корреляция показателей лептинемии с количественным и процентным содержанием жировой массы (ОЖМ, СЖМ). Выявлена прямая взаимосвязь индекса АР/ГР с концентрацией лептина у детей допубертатного возраста с ЭКО ($p=0,005$). Среди подростков отмечена достоверная корреляция между уровнями этого адипоцитокина и соотношением абдоминального и гиноидного содержания жирового депо.

Таким образом, установленные в исследовании у детей с алиментарным ожирением достоверные различия по полу индекса лептин/ОЖМ на протяжении I–V стадий пубертата с регистрацией более высоких уровней у девочек ($p=0,032$ и $p=0,0001$ соответственно) подтверждают наличие достоверных различий по полу в показателях лептинемии.

Таблица 4.11 — Корреляция отдельных показателей пациентов с ЭЖО в зависимости от стадии полового созревания

Сравниваемые показатели		Группа допуберта		Группа пубертага	
		г	р	г	р
ИМТ	ОТ/ОБ	0,452	0,007	0,037	0,728
	АР/ГР	0,481	0,0001	0,388	0,0001
	ОЖМ, кг	0,688	0,0001	0,452	0,0001
	ОЖМ, %	0,770	0,0001	0,884	0,0001
	СЖМ	0,666	0,0001	0,812	0,0001
	ОХ	-0,066	0,641	-0,104	0,237
	ЛПНП	0,119	0,639	-0,100	0,478
	ЛПВП	0,180	0,489	-0,168	0,228
	ТГ	0,161	0,259	0,234	0,008
	Лептин	0,480	0,001	0,493	0,0001
ОТ/ОБ	АР/ГР	-0,253	0,149	-0,137	0,192
	ОЖМ, кг	0,580	0,0001	-0,113	0,284
	ОЖМ, %	0,058	0,744	-0,047	0,660
	СЖМ	0,254	0,148	-0,244	0,020
	ОХ	0,442	0,009	0,262	0,093
	ЛПНП	0,090	0,613	0,121	0,446
	ЛПВП	0,301	0,295	0,156	0,154
	ТГ	0,213	0,242	-0,158	0,150
Лептин	0,154	0,392	0,132	0,208	
Лептин	АР/ГР	0,407	0,005	0,123	0,188
	ОЖМ, кг	0,488	0,001	0,620	0,0001
	ОЖМ, %	0,354	0,016	0,501	0,0001
	СЖМ	0,280	0,059	0,245	0,008
	ОХ	-0,013	0,932	-0,015	0,876
	ЛПНП	-0,028	0,914	0,021	0,887
	ЛПВП	0,269	0,313	0,060	0,690
	ТГ	0,180	0,236	0,126	0,185

4.3. Лабораторные маркеры

Объем лабораторного исследования ребенка с избыточной массой тела при первичном посещении зависит от результатов ИМТ, клинического обследования, анамнестических данных с учетом наличия факторов риска (таблица 4.12) [349].

Таблица 4.12 — Объем лабораторного обследования ребенка с избыточной массой тела при первичном посещении

Показатель ИМТ	Тест
От 85 до 94 перцентили, отсутствие факторов риска	Уровень ОХ и ТГ
От 85 до 94 перцентили, есть факторы риска: семейный анамнез, повышенный уровень АД, гиперхолестеринемия; гипертриглицеридемия; курение	Липидограмма; АЛТ, АСТ, уровень глюкозы
От 95 перцентили и более	Липидограмма; АЛТ, АСТ, уровень глюкозы

Одним из значимых факторов развития метаболических нарушений при осложненных формах детского ожирения является изменение состава липидных фракций. Под дислипидемией у детей понимают повышение уровня общего холестерина, ЛПНП выше 95-й перцентили или уменьшение уровня ЛПВП ниже 5-й перцентили для возраста и пола [377].

Показано, что абдоминальное ожирение у детей и взрослых связано с высокой концентрацией ЛПНП, гипертриглицеридемией и низкими значениями ЛПВП [378–381]. Повышение количества висцерального жира ассоциировано с увеличением секреции СЖК, гиперинсулинемией, ИР, гипертензией и дислипидемией [382]. Выявлено, что дети с ожирением центрального типа имеют повышенный риск развития других факторов сердечно-сосудистой патологии [383, 384]. В крупных проспективных исследованиях с применением неинвазивных методик: измерение толщины интима-медии коронарных артерий (Bogalusa Heart Study [385], Cardiovascular Risk in Young Finns Study [386, 387]), эндотелиальной функции брахиальных артерий (Cardiovascular Risk in Young Finns Study [388]) и кальцификации коронарных артерий (Muscatine Study [389], CARDIA: Coronary Artery Risk Development in Young Adults [390]) — была изучена взаимосвязь факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в детском возрасте с ранними признаками атеросклероза у молодых взрослых. Уста-

новлено, что концентрация атерогенных фракций холестерина (ЛПНП, ТГ), содержание и соотношение аполипопротеинов А и В являются, наряду с ожирением, достоверными предикторами ранних признаков атеросклероза.

При оценке показателей липидного спектра необходимо учитывать многие физиологические факторы, влияющие на показатели липидного обмена, – возраст ребенка, пол, характер питания, район проживания. При рождении наблюдается наиболее низкая концентрация общего холестерина (<2,6 ммоль/л) и ЛПНП (<1,0 ммоль/л). На 1-м году жизни уровни ОХ и ЛПНП постепенно повышаются, достигая к 2 годам значений, характерных для возраста пубертата. Ориентировочно уровень ОХ у детей не превышает 4,1 ммоль/л. Имеются различия липидного спектра, обусловленные влиянием половых стероидов: у девочек более высокие показатели ОХ и ЛПВП, что следует учитывать при интерпретации результатов обследования.

В настоящее время нет единого мнения о распространенности дислипидемий в детской популяции ввиду отсутствия единых норм липидограммы. По данным разных авторов, частота встречаемости гиперхолестеринемии в детской популяции составляет от 11 до 38% [391, 392]. В исследовании Cardiovascular Health in Children Study (1997) выявлено, что у 8–10-летних школьников у 18,7% афроамериканцев и 11% белых детей уровень общего холестерина был более 200 мг/дл. Общая частота встречаемости гиперхолестеринемии во всех этнических группах составила 12,6% [391]. По данным Н. А. Белоконь (1987), 21,7% подростков с отягощенной наследственностью имели гиперхолестеринемию, у 8,6% отмечено снижение показателей ЛПВП [393].

В настоящее время в педиатрической практике существуют 2 основных подхода к классификации дислипидемий у детей.

Первый подход основан на едином уровне пограничных значений показателей липидограммы для всех возрастов (классификация NCEP, 1992) [394], рекомендации Американской кардиологической ассоциации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (АНА, 2003) [395].

Второй подход учитывает перцентильное распределение липидов и липопротеинов в зависимости от пола и возраста ребенка (классификация National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1998 [396], Lipid Research Clinic Pediatric Prevalence Study (LRCPPS, 1981 [397])).

В клинической практике чаще используют рекомендации Американской национальной образовательной программы по холестерину у детей от 2 до 19 лет (NCEP, 1992) и Американской кардиологической ассоциации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (АНА, 2003) (та-

блица 4.13). Пороговые значения для погранично высоких и высоких показателей ОХ, ТГ и ЛПНП представлены 75-й и 95-й перцентилями, для погранично низких и низких уровней ЛПВП — 25-й и 5-й перцентилями популяционного распределения.

Таблица 4.13 — Критерии диагностики дислипидемий у детей и молодых взрослых (NCEP, 1992)

Показатель	Значения		
	нормальные	погранично высокие	высокие
ОХ, ммоль/л	<4,40	4,40–5,15	≥5,18
ЛПНП, ммоль/л	<2,85	2,85–3,34	>3,37
ТГ, ммоль/л			
2–9 лет	<0,85	0,85–1,12	≥1,13
10–19 лет	<1,02	1,02–1,46	≥1,47
ЛПВП, ммоль/л	>1,66	1,55–0,91	<0,91

Критерии диагностики дислипидемий у детей (АНА, 2003):

- уровень общего холестерина более 4,4 ммоль/л — пограничный; более 5,18 ммоль/л — повышен;
- уровень ЛПНП более 2,85 ммоль/л — пограничный; более 3,37 ммоль/л — повышен;
- уровень ТГ более 1,7 ммоль/л;
- уровень ЛПВП менее 0,91 ммоль/л.

Daniels S. R. (2008) и соавт. указывают на важность учета гендерных различий и степени влияния половых гормонов при оценке липидограммы ребенка [257, 392]. Авторы рекомендуют использовать для диагностики дислипидемий критерии, полученные по результатам крупного исследования LRCPPS, с учетом возраста и пола (таблица 4.14) [397]. Критерием дислипидемии считается повышение уровня ОХ и его атерогенных фракций более 95-й перцентили и (или) снижение уровней ЛПВП менее 5-й перцентили для пола и возраста.

Таблица 4.14 — Содержание липидных фракций у детей 5–18 лет

Перцентиль	Возраст, лет					
	Мальчики			Девочки		
	5–9	10–14	15–18	5–9	10–14	15–18
Общий холестерин, ммоль/л						
50-я	3,96	4,17	3,94	4,25	4,12	4,07
75-я	4,35	4,48	4,35	4,58	4,43	4,56
90-я	4,74	4,95	4,74	4,9	4,95	5,13
95-я	4,82	5,21	4,95	5,1	5,31	5,39
Триглицериды, ммоль/л						
50-я	0,54	0,66	0,77	0,64	0,77	0,72
75-я	0,66	0,84	0,99	0,84	0,96	0,96
90-я	0,79	1,06	1,41	1,16	1,18	1,27
95-я	0,96	1,25	1,62	1,36	1,36	1,42
ЛПНП, ммоль/л						
50-я	2,33	2,43	2,41	2,54	2,43	2,41
75-я	2,67	2,82	2,82	2,98	2,85	2,85
90-я	3,03	3,19	3,19	3,24	3,26	3,34
95-я	3,34	3,34	3,37	3,63	3,52	3,55
ЛПВП, ммоль/л						
5-я	0,98	0,96	0,78	0,93	0,96	0,91
10-я	1,11	1,04	0,88	0,98	1,04	0,98
25-я	1,27	1,19	1,01	1,24	1,17	1,11
50-я	1,42	1,42	1,19	1,35	1,35	1,32

Мы провели анализ липидограмм 44 детей с ЭКО (ИМТ $32,6 \pm 1,89$ кг/м², возраст $13,2 \pm 1,68$ года), 38 — с МС (ИМТ $33,8 \pm 1,76$ кг/м², возраст $14,8 \pm 2,86$ года), 40 — с избыточной массой тела (ИМТ $28,2 \pm 0,86$ кг/м², возраст $12,4 \pm 2,36$ года) [398]. При сравнении средних показателей липидного спектра с критериями The Lipid Research Clinic Pediatric Prevalence Study [397], выявлено, что показатели холестеринемии во всех группах не превышали значения 75-й перцентили (для группы МС — 90-й); показатели ЛПВП не были ниже 5-й перцентили. У пациентов с МС значения ТГ были выше рекомендуемых NCEP, АНА и LRCPPS.

У обследованных групп с ЭКО и МС отмечено повышение показателей ТГ, ЛПНП по сравнению с детьми с избыточной массой тела ($p < 0,05$)

(таблица 4.15). Корреляционный анализ показателей липидного спектра в группе МС выявил положительную взаимосвязь уровней ТГ с ИМТ ($r=0,44$; $p<0,05$), инсулином натощак ($r=0,45$; $p<0,05$), $\text{НОМА}_{\text{ИР}}$ ($r=0,63$; $p<0,01$). У детей с ЭКО мы отметили положительную корреляцию уровней ТГ с ИМТ ($r=0,44$; $p<0,05$), ЛПНП ($r=0,54$; $p<0,01$), САД ($r=0,44$; $p<0,05$). В группе пациентов с избыточной массой тела установлена положительная взаимосвязь показателей ТГ и ИМТ ($r=0,46$; $p<0,05$), ЛПОНП ($r=0,44$; $p<0,05$).

Таблица 4.15 — Показатели липидограмм пациентов с разными формами ожирения и избыточной массой тела, $M \pm m$

Показатель	Группа		
	Избыток массы тела	ЭКО	МС
ОХ, ммоль/л	3,9±0,16	4,2±0,21	4,3±0,96*
ТГ, ммоль/л	0,96±0,07	1,17±0,28*	1,79±0,53*#
ЛПВП, ммоль/л	1,7±0,34	1,5±0,96	1,3±0,56*
ЛПНП, ммоль/л	1,34±0,56	1,93±0,64*	2,92±0,78*#
ЛПОНП, ммоль/л	0,28±0,02	0,54±0,09	0,74±0,18*
Коэффициент атерогенности	2,1±1,81	3,4±1,61*	4,2±1,9*

Примечание 1 — *при сравнении с показателями группы с избыточной массой $p<0,05$.

Примечание 2 — #при сравнении с показателями группы ЭКО $p<0,05$.

Дополнительное обследование ребенка с избыточной массой тела направлено на диагностику сопутствующих заболеваний и исключение вторичных форм ожирения. Нарушение толерантности к углеводам и СД 2 типа встречается у 2–3% лиц с ожирением группы высокого риска. Ретроспективное изучение распространенности СД 2 типа среди детей и молодых взрослых (до 19 лет включительно) (1982–1994 гг.) показало ее 10-кратное повышение на протяжении периода исследования [399]. В исследовании все пациенты с впервые диагностированным нарушением углеводного обмена имели ожирение (среднее значение ИМТ $37,7 \pm 9,6$ кг/м²) иотягощенный семейный анамнез по СД 2 типа. Неблагоприятное влияние ожирения на углеводный обмен и его частое сочетание с СД 2 типа вызвало появление в литературе термина «диаожирение» (diabesity) [400].

В настоящее время обсуждаются методики проведения скрининга СД 2 типа в детской популяции. Американская академия педиатрии и Американская диабетическая ассоциация рекомендует у всех детей с избыточной

массой тела и ожирением, имеющих не менее 2 дополнительных факторов риска, с 10 лет или момента манифестации пубертата, исключать нарушение углеводного обмена [401]. Факторы риска включают отягощенный семейный анамнез по СД 2 типа или ранней сердечно-сосудистой патологии у родственников I–II степени родства, принадлежность к определенной этнической группе (афроамериканцы, испанцы, японцы, коренные американцы), наличие признаков, связанных с инсулинорезистентностью (артериальная гипертензия, дислипидемия, акантозис нигриканс, синдром поликистозных яичников). Рекомендации Международного общества детских и подростковых эндокринологов (ISPAD, 2009) подчеркивают необходимость исключать нарушения углеводного обмена у детей с ИМТ >95 перцентили вне зависимости от наличия отягощенного семейного анамнеза или клинических проявлений [400].

Заслуживают внимания результаты популяционного исследования E. Williams (2007) среди американских подростков 12–19 лет, в котором установлена высокая распространенность нарушений гликемии натощак и ее достоверная взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистой патологии [402]. Частота встречаемости начальных нарушений углеводного обмена составила 7% в общей выборке при тенденции различий по полу: 10% среди мальчиков, 4% среди девочек ($p > 0,05$). Выявлена прямая корреляция показателей ИМТ и ОТ с нарушениями гликемии натощак: при ожирении распространенность возрастала до 17,8%; повышение ОТ/ОБ более 95-й перцентили для возраста и пола приводило к увеличению частоты встречаемости с 6,0% (менее 95 перцентили) до 25,1% ($p < 0,01$). У подростков с нарушением гликемии натощак отмечены более высокие уровни гликированного гемоглобина ($p < 0,01$), ОХ и ЛПНП, ТГ ($p < 0,05$), САД ($p < 0,05$), инсулина натощак ($p < 0,01$) и сниженные концентрации ЛПВП ($p < 0,05$) по сравнению с детьми с нормальными показателями гликемии натощак. По мнению автора, несмотря на преимущественно транзиторный характер данной патологии в период пубертата, связанной со значительным влиянием СТГ на метаболизм глюкозы и инсулинорезистентность, подростки с нарушением гликемии натощак относятся к группе высокого риска по развитию сердечно-сосудистой патологии.

Диагностика нарушений гликемии натощак проводится в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1999) (таблица 4.16).

Дальнейшая диагностика нарушений углеводного обмена проводится на основании оценки результатов анализа содержания глюкозы натощак и стандартного 2-часового ГТТ с нагрузкой глюкозой из расчета 1,75 г/кг должностящей массы тела ребенка (не более 75 г) (критерии Экспертного комитета по диагностике и классификации сахарного диабета ВОЗ, 1999) [403] (таблица 4.17).

Таблица 4.16 — Показатели глюкозы натощак (ВОЗ, 1999), ммоль/л

Уровень	Измерение уровня глюкозы	
	в плазме	в капиллярной крови
Нормальный	3,3–6,1	3,3–5,5
Нарушение гликемии	6,1–7,0	5,6–6,1

Таблица 4.17 — Нарушения углеводного обмена (диагностика по результатам ГТТ), ммоль/л

Нарушение толерантности к глюкозе		
Определения гликемии	Концентрация глюкозы	
	в капиллярной крови	в плазме
Натощак	<6,1	<7,0
Через 2 ч после нагрузки глюкозой	≥7,8 и <11,1	≥7,8 и <11,1
Сахарный диабет		
Натощак	≥6,1	≥7,0
Через 2 ч после нагрузки глюкозой	≥11,0	≥11,0

При ожирении у детей важное прогностическое значение имеет выявление инсулинорезистентности. Сочетание феномена ИР и ожирения в детском возрасте значительно повышает риск раннего развития СД 2 типа и атерогенной дислипидемии [233, 400, 403, 404].

ИР рассматривается как основной патогенетический механизм развития МС и СД 2 типа у детей. ИР является генетически детерминированным фактором дополнительного приложения внешних воздействий на организм ребенка: избыточное высококалорийное питание, низкая физическая нагрузка, ИМТ более 90 перцентили для данного пола и возраста, пубертатный возраст, принадлежности к определенной расе или этнической группе и др. (рисунок 4.4) [396, 405]. Для выделения групп риска по формированию МС и раннего проведения профилактических мероприятий в детской популяции в клинической практике важна оценка наследственной предрасположенности.

Сниженную чувствительность периферических тканей к инсулину рассматривают как важный механизм в формировании спектра метаболических расстройств при манифестации СД 2 типа у детей. В условиях ИР β-клетки поджелудочной железы компенсаторно повышают секрецию инсулина для поддержания эугликемии. Гиперинсулинемия приравнивается к косвенным признакам ИР и рассматривается в качестве предвестника развития СД 2 типа.

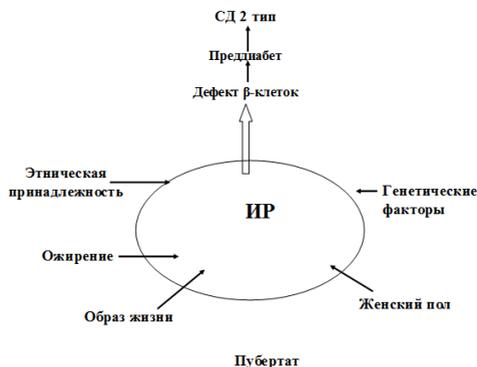


Рисунок 4.4 — Факторы развития инсулинорезистентности у детей

Выделяют несколько уровней генетических поломок, результатом которых является формирование ИР. Пререцепторный уровень нарушений характеризуется наличием мутаций, в результате которых образуются аномальные молекулы инсулина; рецепторный — мутациями, вызывающими уменьшение инсулиновых рецепторов (IR) или приводящими к их аномальным формам или нарушению инсулинорецепторного сигнала (IR/IRS-1). Пострецепторные поломки обусловлены генетическими дефектами, ответственными за передачу сигнала после соединения инсулина со своим рецептором. Прежде всего нарушается транслокация переносчика глюкозы ГЛЮТ-4 вследствие дефектов на уровне IRS-1 и (или) PI 3K (фосфатидилинозитол-3-киназы) [295].

К генам-кандидатам развития ИР относят: гены инсулинового рецептора, белков семейства ИРС (инсулинорецепторный субстрат, IRS), PI-3-киназы, ФНО- α , PRAF- γ , ангиотензинпревращающего фермента [404]. Мутации в гене инсулинового рецептора могут снижать скорость синтеза рецепторной молекулы, повреждать рецептор на уровне трансляционной модификации, нарушать связь инсулина с рецептором. Мутации генов семейства ИРС снижают скорость секреции инсулина, однако аналогичные мутации выявляются у здоровых людей без ИР. При СД 2 типа обнаружена нарушенная экспрессия и других генов, обеспечивающих метаболизм глюкозы и липидов: гена глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глюкокиназы, липопротеинлипазы, синтетазы жирных кислот. Клинически наиболее значимым при прогрессировании нарушений углеводного обмена является снижение чувствительности к инсулину мышечной, жировой и печеночной ткани [295]. Нарушается поступление и утилизации глюкозы в

миоцитах. ИР ткани печени проявляется понижением синтеза гликогена и активацией процессов гликогенолиза и глюконеогенеза. ИР жировой ткани выражается в уменьшении чувствительности к антилиполитическому действию инсулина, ведущему к накоплению глицерина и свободных жирных кислот. Активация липолиза в висцеральных адипоцитах приводит к высвобождению большого количества СЖК, оказывающих липотоксический эффект. СЖК являются основой для формирования атерогенной фракции холестерина. Гиперлипидемия, особенно постпрандиальная, сопровождается отложением липидов в мышцах, печени и β -клетках поджелудочной железы, что нарушает активность ферментов, принимающих участие в метаболизме глюкозы, и способствует нарастанию ИР. При развитии СД 2 типа, при начинающемся истощении секреторной функции β -клеток и относительном снижении гиперинсулинемии вначале страдает функция захвата глюкозы мышечной тканью, потом — гликогенсинтетическая способность печени и в последнюю очередь происходит снижение липолитической функции жировой ткани [295].

Экзогенные факторы, в первую очередь низкая физическая активность и гиперкалорийная диета, вызывают развитие ИР за счет нарушения пострецепторных механизмов действия инсулина. Этот механизм является наиболее частой причиной формирования ИР в 6–10 лет [404].

Одним из значимых факторов, участвующих в генезе ИР у детей, является процесс полового созревания. Для пубертата характерна физиологическая гиперинсулинемия и относительное снижение периферической чувствительности к инсулину.

Избыточная масса тела в детском возрасте способствует усилению физиологической гиперинсулинемии и относительному снижению чувствительности периферических тканей к инсулину. При обследовании детей с ожирением гиперинсулинемия выявлена в 67% случаев, ИР — в 79%. Показатели инсулина натощак и ИР возрасали пропорционально степени ожирения ($r=0,03$) [300].

В формировании ИР при ожирении существенная роль принадлежит адипоцитокинам, секретируемым висцеральной жировой тканью [300, 404]. Показано, что лептин улучшает чувствительность к инсулину. Это действие опосредуется прямым и косвенным влиянием на активность АМФ-киназы и увеличением окисления жирных кислот в мышечной ткани, что приводит к снижению содержания интрамиоцеллюлярных липидов. При ожирении в условиях лептинорезистентности нет реализации этих эффектов, что способствует отложению ТГ между мышечными волокнами, в миоцитах, печени, поджелудочной железе. Таким образом, при избыточном формировании жировой ткани лептинорезистентность явля-

ется ведущим фактором развития ИР и нарушения функции β -клеток. При ожирении наблюдается повышение выделения висцеральными адипоцитами ФНО- α , который способствует развитию ИР, преимущественно в жировой ткани. Увеличение синтеза ФНО- α снижает активность тирозинкиназы инсулинового рецептора, приводит к усилению фосфорилирования серина субстрата инсулинового рецептора и уменьшению экспрессии транспортера глюкозы ГЛЮТ-4 в мышечной и жировой тканях. ФНО- α рассматривают в качестве медиатора ИР и регулятора энергетического обмена в организме. Этот адипоцитокин регулирует функциональные взаимосвязи жировой ткани с инсулиночувствительными органами и тканями (печень, мышцы). ФНО- α способствует развитию ИР и непрямым путем, через стимуляцию липолиза в жировой ткани, продукцию СЖК.

Пропорционально нарастанию массы жировой ткани в крови повышается концентрация ИЛ-6, который оказывает прямое действие на формирование ИР на уровне гепатоцитов путем подавления в них чувствительности инсулиновых рецепторов.

Адипонектин, в отличие от лептина, ФНО- α , ИЛ-6, ингибитора активатора плазминогена-1, выполняет в организме защитную функцию, улучшая влияние инсулина на эндотелиальную функцию. В эксперименте показано, что адипонектин уменьшает ИР, стимулируя фосфорилирование тирозина — рецептора инсулина. Дополнительный механизм воздействия адипонектина на ИР заключается в снижении поступления жирных кислот в печень и стимуляции их окисления путем активации протеинкиназы, это приводит к уменьшению продукции глюкозы печенью, синтезу ЛПОНП [65, 404].

В настоящее время нет единого общепринятого теста для выявления инсулинорезистентности у детей. Диагностика базируется на клинических признаках и результатах лабораторных тестов. Эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест, основанный на скорости утилизации внутривенно вводимой глюкозы после струйной инфузии инсулина остается «золотым стандартом» выявления ИР. В практической медицине применение данной методики ограничено из-за ее сложности и высокой стоимости [406]. С клинической точки зрения самым доступным способом выявления ИР является сопоставление уровней инсулина и глюкозы в плазме крови натощак. Согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации (АНА, 2003) у детей нормальным считается уровень инсулина в крови натощак ниже 15 мкЕд/л. Показатели 15–20 мкЕд/л свидетельствуют о пограничной гиперинсулинемии, уровни более 20 мкЕд/л считаются высокими [403]. Измерение уровня инсулина в плазме крови натощак является наиболее простым способом оценки ИР у детей. Гипе-

ринсулинемия при нормогликемии свидетельствует о наличии ИР. Необходимо отметить 3 момента, создающих трудности в интерпретации результатов:

- 1) отсутствие жесткой стандартизации методов определения инсулина;
- 2) высокая вариабельность уровней инсулина в подростковый период;
- 3) большая индивидуальная изменчивость показателей инсулина натощак.

Одновременное определение показателей глюкозы и инсулина лежит в основе математической модели оценки гомеостаза глюкозы и учитывается в виде индекса $\text{НОМА}_{\text{ИР}}$, повышение которого служит косвенным признаком ИР:

$$\text{НОМА}_{\text{ИР}} = \frac{\text{уровень инсулина натощак (мкЕд/мл)} \times \text{уровень глюкозы натощак (ммоль/л)}}{22,5}$$

Значения $\text{НОМА}_{\text{ИР}}$ более 3,4 свидетельствуют об ИР [404]. Существенным ограничением данного метода является отсутствие референтных значений с учетом возраста и пола [407].

Популярен в клинической практике индекс Саго, вычисляемый как отношение уровня глюкозы к уровню инсулина. Индекс количественной оценки чувствительности к инсулину QUICKI рассчитывается как сумма логарифмов концентраций глюкозы и инсулина в минус первой степени. Все эти математические формулы разработаны эмпирически. В разных исследованиях неоднократно продемонстрирована высокая корреляция их значений с результатами клэмп и внутривенного ГТТ с частыми заборами крови.

Полагают, что для выявления ИР наиболее важна оценка стимулированной секреции инсулина по результатам перорального глюкозотолерантного теста. Предложен индекс чувствительности к инсулину (ISI), который рассчитывают по формуле:

$$\text{ISI} = 10000 / (\text{уровень глюкозы на 0-й мин (ммоль/л)} \times \text{уровень инсулина на 0-й мин (мкЕд/мл)} \times \text{средняя концентрация глюкозы с 30 до 180-й мин (ммоль/л)} \times \text{средняя концентрация инсулина с 30 до 180-й мин (мкЕд/мл)})^2 \text{ [408].}$$

Показана наиболее высокая корреляция именно этого индекса с результатами клэмп и внутривенного ГТТ с частыми заборами крови в детском возрасте, следовательно, его большая значимость по сравнению с индексами определяемыми по уровню инсулина натощак.

Большим достижением следует считать разработку Консенсуса IDF с унифицированными критериями диагностики МС у детей [305]. Их диагностическая значимость подтверждена в ходе проспективных эпидемиологических исследований. Патогенетической основой МС является ИР, приводящая к развитию нарушений углеводного обмена, атерогенных сдвигов в липидном спектре, эндотелиальной дисфункции. Это обуславливает необходимость разработки доступных стандартизированных методов определения ИР в педиатрической практике.

В ряде работ дискутируется связь детского ожирения и уровня АЛТ как маркера стеатоза печени [409–411]. Частота встречаемости жирового гепатоза в детской популяции точно не определена. По мнению одних авторов, эта патология печени не характерна для детей с ожирением [409]. В статье A. de Piano (2007) отмечена высокая распространенность жировой болезни печени у подростков с ожирением — 31,2% [410]. Установлена достоверная положительная корреляция между висцеральным ожирением и липидным профилем у обследованных со стеатозом. По данным J. F. Silverman (1989), стеатоз печени выявляется у 2,6% детей с ожирением и у 10–25% подростков с ИМТ $\geq 29,9$ кг/м². Отмечая слабую выраженность клинической симптоматики, автор предлагает рассматривать в практической деятельности увеличение уровня АЛТ в качестве предиктора развития стеатоза печени [411, 412]. В исследовании T. S. Burget (2006) повышенный уровень этого фермента (>35 ЕД/л) был выявлен у 14% подростков с ожирением [409]. Заслуживает внимание ассоциация между увеличенными показателями АЛТ и значительным снижением чувствительности к инсулину ($p < 0,01$) при параллельном повышении уровней СЖК и ТГ. Концентрация адипонектина, С-реактивного белка, ИЛ-6, лептина не коррелировали с повышением АЛТ.

В работе K. J. Nadeau (2005) показана значительная частота встречаемости высоких уровней АЛТ у детей с СД 2 типа вне зависимости от пола, ИМТ и гликемического контроля [413]. По мнению автора, повышение содержания АЛТ является не только суррогатным маркером жирового гепатоза, но и ранним показателем начальных нарушений углеводного обмена. В принятом Консенсусе ISPAD, 2009 [400], учитывая выраженную ассоциацию нарушений углеводного обмена, ожирения и гепатостеатоза (25–45%), при выявлении СД 2 типа рекомендуется проводить обязательное обследование для исключения сопутствующей патологии печени.

4.4. Психологические опросники

Одной из наиболее значимых функций семьи является воспитательная. Она состоит в удовлетворении потребностей индивидуума в отцовстве

и материнстве, контактах с детьми и самореализации. По отношению к обществу воспитательная функция заключается в подготовке его новых членов. Семья служит средой развития личности, влияет на формирование гигиены питания и пищевого поведения детей. Семейные стереотипы питания и пищевые привычки, употребление продуктов с высоким содержанием жира, прием пищи в вечернее время, невысокий социальный и экономический статус семьи, избыточное количество перекусов вне дома способствуют увеличению массы тела ребенка. Возраст от 2 до 5 лет рассматривается как один из важных периодов возникновения ожирения, связанный с выработкой и закреплением стереотипа пищевого поведения, определением уровня физической активности под влиянием традиций семьи и общества. В работе Р. Malindretos (2009) выявлено, что у 40% родителей с ожирением дети имели избыточную массу тела. В ходе исследования установлена сильная корреляционная связь между массой тела родителей и детей ($p < 0,001$) [414]. Представляют интерес данные М. М. Davis (2008), полученные при сравнении массы тела 2591 ребенка от 5 до 18 лет с показателями массы тела бабушек и дедушек [415]. У бабушек, дедушек и родителей с нормальной массой тела 7,9% детей имели избыточную массу тела. В 31,9% случаев дети родителей с ожирением при нормальной массе тела бабушек и дедушек имели избыточную массу тела ($p < 0,0001$). Когда родители имели нормальную массу тела, а бабушки и дедушки страдали ожирением, распространенность избыточной массы тела у детей составляла 17,4% ($p < 0,0001$). В работах М. Fogelholm (1999), Е. М. Perez-Pastor (2009) установлены половые различия развития ожирения в детском возрасте [416, 417]. Тип телосложения (нормостения, гиперстения) 5–8-летних детей соответствовал параметрам родителей того же пола.

Поскольку в дошкольном возрасте процессы развития личности проходят в рамках семьи, вопрос о значении стилей воспитания не вызывает сомнения. Выделяют 4 стиля воспитания по D. Baumrind (1991), каждый из которых связан с различными исходами развития личности ребенка [418]. Лучшие результаты развития личности (высокий уровень самоуважения, социальных и познавательных навыков, низкий – эмоциональных и поведенческих проблем) отмечаются при «авторитетном» стиле; ребенок получает много внимания и одновременно находится под постоянным контролем. «Авторитарный» родитель характеризуется повышенным контролем и низкой заботой. Такой тип воспитания приводит к отсутствию у ребенка социальной компетентности и самоуважения, агрессивности и плохой успеваемости. «Разрешающий» родитель характеризуется повышенной заботой и низким контролем. Этот стиль воспитания приводит к

импульсивному, агрессивному поведению ребенка. «Независимый» стиль родительских обязанностей, в котором равно снижены забота и контроль, связан с развитием импульсивности, поведенческими и эмоциональными проблемами, низкой успеваемостью в школе. В работе М. Wake (2007) описаны результаты обследования 5000 детей 4–5 лет и их родителей [419]. У 15% детей было установлено ожирение, при этом у 40% пациентов матери и у 60% отцы страдали ожирением. У матерей выявлено отсутствие зависимости влияния типов воспитания на ИМТ ребенка. У отцов, которые придерживались разрешающего или независимого стиля воспитания, дети имели более высокие показатели ИМТ по сравнению со сверстниками, чьи отцы придерживались «авторитетного» типа воспитания.

Доказанным является факт повышенного риска формирования эмоциональных нарушений у взрослых с избыточной массой тела [420], насколько детское ожирение связано с психопатологией развития личности или конкретными видами нарушений поведения — известно мало. Показано, что качество жизни детей с морбидными формами ожирения ниже, чем здоровых пациентов [421]. В настоящее время имеется ограниченное количество исследований, рассматривающих особенности семейного воспитания и психологических взаимоотношений ребенка с родителями в качестве факторов-кандидатов формирования ожирения в детском возрасте.

В нашем исследовании мы изучили взаимосвязи семейных и психосоциальных факторов с массой тела с выделением гендерных различий пищевого поведения у 89 детей от 9,0 до 17,9 лет (средний возраст $12,1 \pm 0,5$ года) с алиментарным ожирением [422]. Психологическое обследование матерей пациентов проводили с использованием теста семейного воспитания по Эйдемиллеру, детей — теста IEG-Kind/ EWI-C с оценкой в баллах. В соответствии со стадией полового развития все пациенты были разделены на группы: группа 1 (допубертат): мальчиков — 14, девочек — 15; группа 2 (ранний пубертат): мальчиков — 15, девочек — 15; группа 3 (поздний пубертат): мальчиков — 15, девочек — 15.

Методика Э. Г. Эйдемиллера «Анализ семейных взаимоотношений» (АСВ) позволяет определить, каким образом родители воспитывают ребенка в семье [423]. Опросник АСВ включает 130 утверждений и помогает, прежде всего, выявить, какими способами родители воспитывают ребенка (тип воспитания). Устойчивые сочетания различных черт воспитания: уровень протекции в процессе воспитания (гиперпротекция, гипопротекция), степень удовлетворения потребностей ребенка (потворствование, игнорирование), количество и качество требований в семье (чрезмерность, недостаточность, санкции), неустойчивость стилей воспитания — представляет тип патологизирующего семейного воспитания.

Выделяют 5 типов патологизирующего воспитания:

– потворствующая гиперпротекция (ребенок в центре внимания семьи, которая стремится к максимальному удовлетворению его пищевых желаний);

– доминирующая гиперпротекция (ребенок в центре семьи, лишен самостоятельности, многочисленные запреты);

– повышенная моральная ответственность (высокие требования к ребенку с пониженным вниманием к его потребностям);

– эмоциональная отверженность (отождествление ребенка с какими-либо отрицательными моментами в собственной жизни родителей);

– гипопротекция (родители не интересуются и не контролируют ребенка).

Тест Эйдмиллера позволяет выявить причины данного типа воспитания. Причины негармоничного воспитания, личностные проблемы родителей, решаемые за счет ребенка, выявляются в анкете с помощью критериев: расширение сферы родительских чувств, предпочтение в ребенке детских качеств, воспитательная неуверенность родителя, фобия утраты, незрелость родительских чувств, проекция на ребенка собственных нежелательных качеств, вынесение конфликта между супругами в сферу воспитания.

Тест IEG-Kind/EWI-C применяется для диагностики нарушений пищевого поведения, отношения к собственному телу, представлений о здоровом питании [424]. Опросник включает 60 утверждений, направленных на выявление следующих 10 подшкал:

- 1) сила и зависимость потребности в еде;
- 2) значение и влияние еды;
- 3) еда как средство против эмоциональной нагрузки (стресса);
- 4) еда и масса тела как проблема;
- 5) ограничение еды;
- 6) представление о здоровом питании;
- 7) представление об избыточной массе тела;
- 8) принуждение со стороны родителей;
- 9) страх перед увеличением массы тела;
- 10) недовольство своей фигурой.

В работе J. M. Diehl (1999) при обследовании 966 школьников 11–16 лет с использованием опросника IEG-Kind/EWI-C показано отсутствие взаимосвязи уровня образования отцов (как показателя социального статуса) или возраста ребенка с показателями подшкал. Значения ответов подшкал обнаружили различия по полу: у девочек показатели шкал 1, 2, 7, 8 были значительно ниже, чем у мальчиков [424]. Вне зависимости от пола

значения шкал 3–5, 9, 10 были достоверно выше у детей с ожирением, чем у их сверстников с нормальной массой тела.

При обследовании и анкетировании с использованием опросника по пищевому поведению SEBQ (Child Eating Behavior Questionnaire) детей 6–12 лет с разделением на подгруппы в зависимости от массы тела J. L. Santos (2011) подтвердил взаимосвязь ожирения со степенью нарушения пищевого поведения [425].

В нашем исследовании мы проанализировали социальный статус семьи по результатам образования матерей («обязательный» родитель) с учетом большой доли неполных семей (полная — у 71,43%, неполная — у 28,57% обследованных детей). Установлено, что среднее образование было у 17,9%, среднее специальное — у 25%, высшее — у 57,1% женщин.

Показатели ИМТ всех детей превышали 97-ю перцентиль для данного возраста и пола и составляли $27,84 \pm 4,6$ [18,2; 39,60] кг/м². Отмечены различия по полу: показатели у мальчиков превышали таковые у девочек ($31,53 \pm 0,53$ и $29,56 \pm 0,74$ кг/м² соответственно, $p=0,05$). Значения ИМТ матерей соответствовали избыточной массе тела ($28,91 \pm 4,63$ кг/м²) и колебались от 19,00 кг/м² (нижняя граница нормальной массы тела по критериям ВОЗ) до 41,00 кг/м² (морбидное ожирение).

Анализ результатов опросника Эйдемиллера выявил общие черты, характерные для семей, имеющих детей с ожирением. Критерии «гиперпротекция» отмечались в 32%, «расширение сферы родительских чувств» — в 28%, «фобия утраты» — в 24% случаев, «воспитательная неуверенность» — у 20% обследованных. Определены различия критериев теста «запреты-требования чрезмерны» ($p=0,1$), «санкции чрезмерны» ($p=0,015$); для девочек — «проекция мужских качеств» ($p=0,045$).

Требования, предъявляемые к ребенку, являются неотъемлемой частью воспитательного процесса. Во-первых, они проявляются в виде обязанностей ребенка, в заданиях, которые он выполняет. Во-вторых, эти требования являются запретами, устанавливающими границы. Невыполнение требований может повлечь применение санкций со стороны родителей от мягкого осуждения до суровых наказаний. Мы предполагаем, что матери с алиментарным ожирением имеют неустойчивость стилей воспитания и испытывают затруднения между необходимостью контроля и предоставлением автономии ребенку. Это проявляется предъявлением чрезмерных требований к ребенку, проекцией на него нежелательных качеств, приводя к нарушению пищевого поведения и формированию избыточной массы тела.

Представляют интерес результаты анализа опросника IEG-Kind. В исследовании мы выявили достоверные различия по полу ($p<0,05$) по критериям «еда как средство против эмоциональной нагрузки» (3); «еда как

проблема» (4); «ограничение еды» (5); «страх перед увеличением массы тела» (9) (таблица 4.18).

Таблица 4.18 — Корреляционные связи ИМТ и критериев теста IEG-Kind в группах

Критерии	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	Д	М	Д	М	Д	М
Сила и зависимость потребности в еде	0,17	0,23	0,36	0,53	0,38	0,4
Значение и влияние еды	0,13	-0,01	0,41	0,15	0,44	0,46
Еда как средство против стресса	0,21	0,16	0,22	0,57	0,35	0,03
Еда как проблема	0,04	0,33	0,05	0,01	0,21	0,05
Ограничение еды	-0,27	-0,24	0,1	-0,53	-0,24	0,14
Здоровое питание	-0,13	0,21	-0,03	-0,12	0,02	-0,09
Избыточная масса тела	-0,14	0,17	0,39	-0,08	-0,11	-0,10
Принуждение со стороны родителей	-0,36	-0,1	-0,45	0,13	-0,58	-0,01
Страх перед увеличением массы	-0,08	0,19	-0,05	0,41	0,24	0,32
Недовольство телом	0,07	0,32	0,25	0,01	0,61	0,38
p	0,05	0,05	0,05	0,05	0,01	0,05

В группе девочек допубертатного возраста отмечена корреляция ИМТ и критерия «принуждение со стороны родителей». У девочек возраста раннего пубертата установлена корреляция ИМТ с показателями «сила и зависимость потребности в еде»; «значение и влияние еды»; «принуждение родителей». В группе позднего пубертата отмечалась связь ИМТ и критерия недовольство собственным телом. Выявлены тенденции увеличения корреляционной связи ИМТ со стадией полового развития и критериями «значение и влияние еды», «сила потребности в еде», «недовольство собственным телом», «страх перед увеличением массы тела».

В группе мальчиков допубертатного возраста статистически значимых корреляций не установлено ($p > 0,05$). У мальчиков возраста раннего пубертата выявлена корреляция ИМТ с критериями «сила и зависимость потребности в еде», «еда как средство против стресса», «ограничение еды». В группе мальчиков позднего пубертата корреляционные связи по аналогичным показателям были менее выражены.

В нашем исследовании проведен корреляционный анализ критериев двух тестов — Эйдмиллера и IEG-Kind. Наиболее показательны корреляционные связи критериев «гипопротекция» и «гиперпротекция». Выявлено, что гипо- и гиперпротекция, расширение сферы родительских чувств

приводит к усилению значения еды, потребности в ней в группе девочек допубертатного возраста (таблица 4.19). В группе раннего пубертата отмечена проекция внутрисемейных конфликтов на ребенка, что приводит к недовольству собственным телом, применению еды как средства против эмоциональной нагрузки (таблица 4.20).

Дальнейшее изучение психологического статуса семьи позволило установить, что в группе девочек пубертатного возраста критерии теста Эйдмиллера «гиперпротекция», «неудовлетворение потребностей», «запреты-требования недостаточны», «неразвитость родительских чувств» связаны с показателями опросника IEG-Kind «недовольство собственным телом», «страх увеличения массы тела» (таблица 4.21).

В группе мальчиков допубертатного возраста установлено, что гиперпротекция, чрезмерность требований, неустойчивость стилей воспитания приводила к усилению значения еды, восприятию еды как средства против стресса (таблица 4.22). При изучении результатов отмечено, что проекция внутрисемейного конфликта на ребенка увеличивает влияние критериев «значение еды», «недовольство собственным телом» и «еда как проблема» у мальчиков в период раннего пубертата (таблица 4.23). Воспитательная неуверенность родителей, чрезмерность требований в группе мальчиков пубертатного возраста приводили к недовольству собственным телом, пониманию еды как проблемы, усилению ее влияния, страху увеличения массы тела (таблица 4.24).

Таким образом, корреляционный анализ двух тестов установил различия в зависимости от стадии полового развития. В допубертатный период особенности родительского поведения (вынесение конфликта на ребенка, фобия утраты, расширение сферы родительского влияния) приводили к усилению потребности в еде вне зависимости от пола ребенка. В период пубертата отмечена сильная корреляция между предоставлением автономии ребенку и нарушением его пищевого поведения, вызывающего увеличение массы тела.

Таблица 4.19 — Корреляционные связи критериев теста АСВ и IEG-Kind в группе допубертата (девочки)

Критерий	Сила потребности в еде	Значение и влияние еды	Еда как средство против стресса	Еда проблема	Ограничение еды	Принуждение со стороны родителей	Страх увеличения массы тела	p
Гиперпротекция	0,63	0,73	0,2*	0,32*	0,27*	0,49	0,23*	0,01
Гипопротекция	0,53	0,71	0,79	0,15*	0,53	0,13*	-0,41	0,05
Неудовлетворение потребностей	0,2*	0,53	0,24*	0,21*	0,34*	0,53	0,26*	0,05
Запреты—требования чрезмерны	0,35*	0,52	0,32*	0,55	-0,28*	0,67	0,05*	0,01
Расширение сферы родительских чувств	0,62	0,02*	0,23*	0,22*	-0,17*	0,29*	-0,1*	0,05
Вынесение конфликта между родителями	-0,21*	-0,17*	0,31*	0,53	0,31*	0,23*	0,56	0,01

Примечание —*Отсутствие значимой корреляции.

Таблица 4.20 — Корреляционные связи критериев теста АСВ и IEG-Kind в группе раннего пубертата (девочки)

Критерий	Сила потребности в еде	Значение и влияние еды	Еда как средство против стресса	Еда проблема	Ограничение еды	Недовольство собственным телом	p
Проекция на ребенка нежелательных качеств	0,65	0,52	0,54	0,09*	-0,29*	0,61	0,05
Неудовлетворение потребностей	0,31*	0,79	0,62	0,23*	-0,13*	0,31*	0,01
Запреты—требования чрезмерны	0,53	0,45	0,53	0,45	0,21*	0,65	0,05
Неустойчивость стилей воспитания	0,47	0,52	0,63	0,15*	0,64	0,24*	0,05

Примечание —*Отсутствие значимой корреляции.

Таблица 4.21 — Корреляционные связи критериев теста АСВ и IEG-Kind в группе позднего пубертата (девочки)

Критерий	Сила потребности в еде	Значение и влияние еды	Еда как средство против стресса	Еда проблема	Ограничение еды	Страх увеличения массы тела	Недовольство собственным телом	p
Гиперпротекция	0,65	0,35*	0,35*	0,23*	0,78	0,68	0,23*	0,05
Неудовлетворение потребностей	0,53	0,54	0,28*	0,29*	-0,13*	0,65	0,34*	0,01
Запреты-требования чрезмерны	0,21*	0,52	0,53	0,55	-0,1*	0,78	0,08*	0,05
Неразвитость родительских чувств	0,11	0,65*	-0,11*	0,47	0,62	0,57	0,51	0,05
Предпочтение детских качеств	0,66	0,34*	0,76	0,37*	0,79	0,73	0,28*	0,01

Примечание — *Отсутствие значимой корреляции.

Таблица 4.22 — Корреляционные связи критериев теста АСВ и IEG-Kind в группе допубертата (мальчики)

Критерий	Сила потребности в еде	Значение и влияние еды	Еда как средство против стресса	Еда проблема	Ограничение еды	Принуждение со стороны родителей	Недовольство собственным телом	p
Гиперпротекция	0,65	0,74	0,68	0,32*	0,27*	0,64	0,1*	0,05
Вынесение конфликта между роди-телями	0,57	0,43	0,57	0,34*	0,1*	0,01*	0,13*	0,01
Запреты-требования чрезмерны	0,53	0,45	0,53	0,45	-0,15*	0,13*	0,65	0,05
Неустойчивость стилей воспитания	0,47	0,52	0,63	0,53	-0,24*	0,04*	-0,05*	0,01

Примечание — *Отсутствие значимой корреляции.

Таблица 4.23 — Корреляционные связи критериев теста АСВ и IEG-Kind в группе раннего пубертата (мальчики)

Критерий	Сила потребности в еде	Значение и влияние еды	Еда как средство против стресса	Еда проблема	Ограничение еды	Принуждение со стороны родителей	Недовольство собственным телом	p
Гиперпротекция	0,63	0,52	0,23*	0,32*	0,15*	0,5	0,13*	0,01
Неудовлетворение потребностей	0,43	0,1*	0,15*	0,48	0,31*	0,73	0,21*	0,05
Запреты-требования чрезмерны	0,4	0,52	0,41	0,55	0,12*	0,67	0,37*	0,01
Вынесение конфликта между родителями	0,31*	0,74	0,31*	0,53	0,64	0,16*	0,54	0,05

Примечание — *Отсутствие значимой корреляции.

Таблица 4.24 – Корреляционные связи критериев теста АСВ и IEG-Kind в группе позднего пубертата (мальчики)

Критерий	Сила потребности в еде	Значение и влияние еды	Еда как средство против стресса	Еда проблема	Ограничение еды	Страх увеличения массы тела	Недовольство собственным телом	p
Запреты-требования чрезмерны	0,44	0,82	0,66	0,34*	-0,23*	0,14*	0,18*	0,05
Воспитательная неуверенность	0,54	0,56	0,23*	0,77	0,71	0,55	0,59	0,01
Предпочтение женских качеств	0,1*	0,24*	0,61	0,63	0,32*	0,31*	0,41	0,05

Примечание — *Отсутствие значимой корреляции.

4.5. Генотипирование генов-кандидатов формирования избыточной массы тела и ожирения

Детское ожирение в большинстве случаев является заболеванием с олиго- или полигенным типом наследования [3, 15]. За два последних десятилетия произошел переход от идентификации и изучения определенных единичных генных локусов до исследования геномных ассоциаций, влияющих на развитие ожирения [3, 42]. Значительным прорывом в этой области стало успешное завершение проектов Human Genome Project (2001) и International Map (2007), которые расширили знания по генетической гетерогенности заболеваний (рисунок 4.1, вклейка 4) [426–428].

Из сотен генов-кандидатов выделено более 20 генов, подтвержденных не менее чем 5 положительными исследованиями, и более 12 генов с более чем 10 работами, подтверждающими их влияние на энергетический гомеостаз организма и участие в генезе избыточной массы тела и ожирения [426]. В настоящее время доказана связь с ожирением некоторых маркерных генов, в том числе адипонектина, ИЛ-6, инсулина, ФНО- α , лептина, рецепторов лептина. Эти гены имеют полиморфные аллели, наследуемые от родителей. Определенное сочетание этих аллелей обеспечивает большую или меньшую степень наследственной предрасположенности к формированию избыточной массы тела.

В этом разделе представлены результаты собственного исследования по генотипированию детей с ожирением и их родителей в сравнении с контрольной выборкой (ИМТ менее 85 перцентили для данного возраста и пола) по 6 полиморфным локусам генов (таблица 4.25):

- Gln223Arg-локусу в экзоне 6 гена — LEPR;
- G-174C полиморфному локусу в промоторе гена ИЛ-6;
- A-23HphIT-полиморфизму в 3'-последовательности интрона-1 INS;
- G308A-полиморфизму в промоторной области гена ФНО- α ;
- 11391 G/A-полиморфизма промоторной области ADIPOQ;
- 11377 C/G полиморфизма промоторной области ADIPOQ [325, 326].

В группе детей с ожирением отдельно выделены пациенты с ранним ожирением (манифестация заболевания в 0–7 лет) и морбидной формой (ИМТ более 35 кг/м²) [233].

У девочек с морбидным ожирением гомозиготный генотип -23HphITT, связанный с повышенной экспрессией проинсулина в тимусе, встречался почти в 4 раза чаще, чем в контрольной выборке (таблица 4.25). Установлены достоверные различия по частоте аллелей между выборкой девочек с морбидным ожирением и девочек с нормальной массой тела по A-23HphIT-локусу INS (таблица 4.26).

Таблица 4.25 — Частота генотипов по локусам генов у детей с ожирением и детей с нормальной массой тела

Выборка	Ins-23HphI			LEPR			ФНО- α			ИЛ-6			ADIPOQ-11391			ADIPOQ-11377		
	AA	AT	TT	AA(QQ)	AG	GG(QR)	AA	AG	GG	GC	CC	AA	AG	GG	CC	CG	GG	
Дети с ожирением (n=298)	57,4*	34,2*	8,4*	26,4	60,2	13,4	0,0	19,4	80,6	35,2 ^c	13,1 ^c	1,0	7,3	91,7	52,3	40,6	7,0	
Д (n=143)	54,2	34,0	11,8	27,8	60,4	11,8	0,0	19,0	81,0	37,5 ^c	11,1 ^c	0,7	7,9	91,4	49,7	44,1	6,3	
М (n=155)	60,6*	34,2*	5,2*	25,2	60,0	14,8	0,0	19,7	80,3	33,1	14,9	1,3	6,7	92,0	54,8	37,4	7,7	
Дети с ИМТ>35 (n=104)	51,5	37,9	10,7	26,9	56,7	16,3	0,0a	15,7a	84,3 ^a	40,8^a	7,8^a	0,0	8,8	91,2	50,0	44,2	5,8	
Д (n=46)	41,3	39,1	19,6	26,1	56,5	17,4	0,0	16,2	83,8	39,1 ^c	6,5 ^c	0,0	13,3	86,7	50,0	43,5	6,5	
М (n=58)	59,6*	36,8*	3,5*	27,6	56,9	15,5	0,0	15,2	84,8	42,1	49,1	8,8	0,0	5,3	50,0	44,8	5,2	
Дети 0–7 лет (n=83)	60,2*	34,9*	4,8*	24,1	63,9	12,0	0,0	25,3	74,7	32,5	51,8	1,2	1,2	97,5	49,4	42,2	8,4	
Д (n=47)	57,4	36,2	6,4	29,8	59,6	10,6	0,0	19,5	80,5	34,0	48,9	2,2	0,0	97,8	44,7 ^c	46,8 ^c	8,5 ^c	
М (n=36)	63,9*	33,3*	2,8*	16,7	69,4	13,9	0,0	32,4	67,6	30,6	55,6	13,9	0,0	2,9	55,6	36,1	8,3	
Контроль (n=238)	55,7**	38,3**	6,1**	23,1	58,8	18,1	0,4	24,7	74,9	34,0	47,1	18,9	7,6 ^d	89,8 ^d	59,0	35,0	6,0	
Д (n=153)	53,7*	40,8*	5,4*	24,8	54,9	20,3	0,7	24,5	74,8	34,0	42,5	23,5	3,3 ^d	90,8 ^d	61,4	34,0	4,6	
М (n=85)	59,0	33,7	7,2	20,0	65,9	14,1	0,0	25,0	75,0	34,1 ^c	10,6 ^c	1,2 ^d	10,7 ^a	88,1 ^d	54,3	37,0	8,6	
Матери детей с ожирением (n=182)	57,7*	36,3*	6,0*	24,2	61,5	14,3	1,1	16,9	81,9	30,4 ^c	55,8 ^c	13,8 ^c	1,1	9,2	50,3	46,4	3,4	
Отцы детей с ожирением (n=71)	59,2	31,0	9,9	26,8	57,7	15,5	2,9	23,2	73,9	33,8	49,3	16,9	0,0	11,9	48,6	48,6	2,9	

Примечания — *При сравнении с показателем группы девочек с морозным ожирением $p<0,05$; **при сравнении с показателем группы девочек с морозным ожирением $p<0,01$; ^aпри сравнении с показателем группы мальчиков с ранним ожирением $p<0,05$; ^bпри сравнении с показателем группы детей с нормальной массой $p<0,05$; ^cпри сравнении с показателем группы девочек с нормальной массой $p<0,05$; ^dпри сравнении с показателем группы детей с ранним ожирением $p<0,05$; ^eпри сравнении с показателем группы девочек с нормальной массой $p<0,05$.

Таблица 4.26 — Частота аллелей по локусам генов у детей с ожирением и детей с нормальной массой тела

Выборка	Ins -23NphI		LEPR			ФНО- α			ИЛ-6			ADIPOQ				
	A		A	G	A	G	A	G	C	A	G	A	G	C	G	
	T		A		G		A		G		A		G		C	
Всего дети с ожирением	74,5**	25,5**	56,5	43,5	9,7	90,3	61,1	38,9	4,7	95,3	72,7	27,3				
Д	71,2	28,8	58,0	42,0	9,5	90,5	63,2 ^b	36,8 ^b	4,7	95,3	71,7	28,3				
М	77,7**	22,3**	55,2	44,8	9,8	90,2	59,1	40,9	4,7	95,3	73,5	26,5				
Дети с ИМТ>29	70,4	29,6	55,3	44,7	7,8	92,2	66,5 ^a	33,5 ^a	4,4	95,6	72,1	27,9				
Д	60,9	39,1	54,3	45,7	8,1	91,9	66,3 ^b	33,7 ^b	6,7 ^c	93,3 ^c	71,7	28,3				
М	78,1**	21,9**	56,0	44,0	7,6	92,4	66,7 ^b	33,3 ^c	2,6	97,4	72,4	27,6				
Возраст 0–7 лет	77,7**	22,3**	56,0	44,0	12,7	87,3	58,4	41,6	1,9	98,1	70,5	29,5				
Д	75,5*	24,5*	59,6	40,4	9,8	90,2	58,5	41,5	2,2	97,8	68,1 ^d	31,9 ^d				
М	80,6**	19,4**	51,4	48,6	16,2	83,8	58,3	41,7	1,4	98,6	73,6	26,4				
Контрольные группы	74,8**	25,2**	52,5	47,5	12,8	87,2	57,6	42,4	6,4 ^c	93,6 ^c	76,5	23,5				
Д	74,1*	25,9*	52,3	47,7	12,9	87,1	55,2	44,8	6,3 ^c	93,8 ^c	78,4	21,6				
М	75,9*	24,1*	52,9	47,1	12,5	87,5	61,8	38,2	6,5 ^c	93,5 ^c	72,8	27,2				
Матери детей с ожирением	75,8	24,2	54,9	45,1	9,6	90,4	58,3	41,7	5,7	94,3	73,5	26,5				
Отцы детей с ожирением	74,6	25,4	55,6	44,4	14,5	85,5	58,5	41,5	6,0	94,0	72,9	27,1				

Примечания —*При сравнении с показателем группы девочек с морбидным ожирением $p < 0,05$; **при сравнении с показателем группы девочек с морбидным ожирением $p < 0,01$; ^aпри сравнении с показателем группы детей с нормальной массой $p < 0,05$; ^bпри сравнении с показателем группы девочек с нормальной массой $p < 0,05$; ^cпри сравнении с показателем группы детей с ожирением $p < 0,05$; ^dпри сравнении с показателем группы девочек с нормальной массой $p < 0,05$.

Отличий по генотипам гена LEPR не обнаружено ($p > 0,05$). Опубликовано данные о связи повышенного уровня лептина у женщин с AA (QQ)-генотипом рецептора лептина (Q223R LEPR) [237]. По нашим данным, частота AA (QQ) LEPR-генотипа у девочек с ранним ожирением почти в 2 раза выше, чем у мальчиков (29,8 и 16,7%), однако статистически значимых различий не обнаружено.

Нами не обнаружено достоверных отличий по частоте полиморфных аллелей изученных локусов ФНО- α , за исключением мальчиков с ранним ожирением, у которых гетерозиготы AG (носители A-аллеля, сопряженного с повышенной выработкой цитокина кахексина) встречались почти в 2 раза чаще (32,4%), чем у детей с морбидным ожирением (15,7%). Экспрессия ФНО- α в жировой ткани увеличивалась при ожирении. ФНО- α стимулирует секрецию лептина, снижает активность киназы инсулинового рецептора [79], а также тормозит экспрессию внутриклеточных переносчиков глюкозы GLUT-4 в мышечной и жировой ткани.

По G174C-полиморфизму гена ИЛ-6 обнаружены достоверные отличия между девочками с морбидным ожирением и нормальной массой тела (χ^2 Пирсона 6,59 при $p < 0,05$). Различия достоверны как по частоте генотипов, так и по частоте аллелей. Обнаружена более высокая частота G174-аллеля гена ИЛ-6, связанного с повышенной секрецией этого цитокина [250], у девочек с морбидным ожирением (66,3%) по сравнению с таковыми с нормальной массой (55,2%). Распределение частоты генотипов в том числе у матерей детей с ожирением по гену ИЛ-6 достоверно отличалось от данных для девочек с нормальной массой (χ^2 Пирсона 7,58 при $p < 0,05$) и соотносилось с данными для общей выборки детей с ожирением. В целом частота генотипов у родителей детей с ожирением не отличалась от таковой в контрольной выборке.

Нами проведен анализ распределения частоты полиморфизмов гена лептинового рецептора у обследованных пациентов в зависимости от количества родственников с ожирением I и II степени родства (таблица 4.27).

Установлено достоверное отличие по генотипам гена LEPR в зависимости от наличия и числа родственников с ожирением. Генотип рецептора лептина (Q223R LEPR) GG у детей с ожирением встречался чаще при увеличении числа родственников с ожирением I и II степени родства (с 20,7 до 48,3%).

Интересно распределились частоты генотипов по гену адипонектина. Редкий генотип -11391AA встречался чаще у девочек с нормальной массой тела и не обнаружен ни у одного из мальчиков с морбидным и ранним ожирением. Достоверно отличались частоты генотипов детей с нормальной массой тела из выборки детей с ранним ожирением. В контрольной

выборке гетерозиготы -11391AG встречались в 6 раз чаще (7,6%), чем при раннем ожирении (1,2%). У 97,5 % детей с ранним ожирением обнаружен -11391GG генотип и это достоверно более высокий показатель (χ^2 Пирсона 4,47 при $p < 0,05$), чем в контрольной группе детей.

Таблица 4.27 — Распределение частот генотипов по изученным полиморфным сайтам гена рецептора лептина в зависимости от числа родственников с ожирением

Наличие родственников с ожирением	Показатель	LEPR			Всего
		LEPR AA	LEPR AG	LEPR GG	
Нет	Частота	11	37	6	54
	Категория переменной «семейное ожирение», %	20,4	68,5	11,1	100,0
	Категория переменной LEPR, %	17,5	22,3	20,7	20,9
	Всего, %	4,3	14,3	2,3	20,9
1 родственник	Частота	31	45	9	85
	Категория переменной «семейное ожирение», %	36,5	52,9	10,6	100,0
	Категория переменной LEPR, %	49,2	27,1	31,0	32,9
	Всего, %	12,0	17,4	3,5	32,9
2 и более	Частота	21	84	14	119
	Категория переменной «семейное ожирение», %	17,6	70,6	11,8	100,0
	Категория переменной LEPR, %	33,3	50,6	48,3	46,1
	Всего, %	8,1	32,6	5,4	46,1
Итого	Частота	63	166	29	258
	Категория переменной «семейное ожирение», %	24,4	64,3	11,2	100,0
	Категория переменной LEPR, %	100,0	100,0	100,0	100,0
	Всего, %	24,4	64,3	11,2	100,0

Примечания — χ^2 Пирсона=10,3; $p=0,036$.

Частота генотипов -11377C/G-гена адипонектина имела достоверные отличия между группами девочек с нормальной массой тела и ранним ожирением (χ^2 Пирсона 4,13 при $p < 0,05$). Частота -11377G-аллеля гена адипонектина, связанная с пониженной промоторной активностью гена [244], была достоверно выше у девочек с ранним ожирением, чем в контрольной группе — у детей с нормальной массой тела (таблица 4.28).

Таблица 4.28 — Средний уровень адипонектина у детей с ожирением при различных генотипах полиморфного локуса гена 11391 G/A ADIPOQ

Генотип	n	M±m	95% ДИ для среднего
AA	3	21,72±12,13	-8,41–51,84
AG	15	21,42±13,73	13,81–29,02
GG	218	19,20±13,69	17,37–21,03
Итого	236	19,37±13,64	17,63–21,12

При распределении генотипов CG и GG гена адипонектина 11377C/G у пациентов с ожирением наблюдалась достоверная разница показателей адипонектина в сыворотке крови ($p=0,05$) (таблица 4.29). При генотипе GG, связанном с пониженной промоторной активностью гена, отмечался достоверно более низкий уровень адипонектина.

Таблица 4.29 — Средний уровень адипонектина у детей с ожирением при различных генотипах полиморфного локуса гена 11377C/G ADIPOQ

Генотип	n	M±m	95% ДИ для среднего
CC	127	18,50±13,57	16,12–20,88
CG	99	21,20*±13,61	18,49–23,92
GG	17	14,14*±10,33	8,83–19,45
Итого	243	19,30±13,48	17,5937–21,00

Анализ уровня инсулина показал его зависимость от распределения частоты полиморфизмов гена инсулина Ins-23HphI A/T у детей с ожирением (таблица 4.30). Установлено достоверное повышение инсулинемии у пациентов с ожирением при повышенной частоте аллелей AA ($p=0,003$) и AT ($p=0,04$) относительно TT 23HphI-локуса INS.

Таблица 4.30 — Средний уровень инсулина у детей с ожирением при различных генотипах полиморфного локуса гена Ins-23HphI A/T

Генотип	n	M±m	95% ДИ для среднего	Сравнение групп	p
Ins-23HphI AA	137	22,2167±11,26325	20,3137–24,1197	1 и 2	>0,05
Ins-23HphI AT	84	20,1539±11,05073	17,7558–22,5521	1 и 3	0,003
Ins-23HphI TT	22	14,8077±7,88287	11,3127–18,3028	2 и 3	0,04
Итого	243	20,832911,09567	19,4308–22,2350		

ГЛАВА 5

КОРРЕКЦИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА И ПРОФИЛАКТИКА ОЖИРЕНИЯ

5.1. Профилактика ожирения. Группы риска развития морбидного ожирения и осложненных форм заболевания

Основное направление работы педиатрической службы по профилактике детского ожирения должно заключаться в проведении комплексной программы, состоящей из 3 целевых уровней воздействия: популяционно-го, семейного и группового либо индивидуального — в группах риска по развитию избыточной массы тела и осложненных форм ожирения.

Первичная профилактика ожирения у детей состоит из общепринятых мер по изменению образа жизни (таблица 5.1), включая рекомендации по питанию и физической активности [429, 430].

Таблица 5.1 — Целевые точки первичной профилактики избыточной массы тела и ожирения

Цель	Рекомендации
ИМТ	
<85-й перцентили	Сохранение ИМТ для предупреждения ожирения
85–95-я перцентиль	Сохранение массы тела (младшие дети) или постепенное снижение (подростки) до ИМТ<85-й перцентили
>95-й перцентили	Постепенное снижение массы тела (0,5–1 кг в месяц) до достижения критерия ИМТ<85-й перцентили
Питание	
Нормальная масса тела Желаемый липидный профиль Нормальное артериальное давление	Оценка характера питания при каждом визите к врачу Определение энергетической ценности питания (пищевые протоколы/дневники) Включение в рацион фруктов, овощей, злаков, клетчатки, рыбы, нежирных сортов мяса Ограничение продуктов, богатых жирами (<10% от калорийности пищи в день), холестерином (<300 мг/сут) Ограничение потребления соли (<5–6 г в сут) Ограничение потребления сахара, сладких напитков (включая фруктовые соки) Ограничение потребления продуктов с высоким гликемическим индексом

Цель	Рекомендации
Физическая активность	
Ежедневная ФА Ограничение пассивного времяпровождения	Оценка ФА при каждом визите к врачу Рекомендуется ФА средней (умеренной) и высокой интенсивности (аэробная) не менее 60 мин в день ФА свыше 60 мин в день дает дополнительные преимущества для здоровья Большая часть ФА должна быть в виде аэробной нагрузки ФА высокой интенсивности, включая упражнения по укреплению мышц и костных тканей, следует заниматься как минимум 3 раза в неделю Снижение времени, затрачиваемого на просмотр телевизора, видеоигры, работу с компьютером и т. д. (не более 2 ч/сут)
Отказ от курения, приема алкоголя	

Стратегия предупреждения развития детского ожирения предусматривает раннее начало вмешательства, начиная с пренатального периода; непрерывное осуществление на протяжении жизненного цикла; привлечение всего потенциала общественного воздействия. Первичную профилактику необходимо проводить на государственном уровне с обязательным участием министерств образования, спорта, здравоохранения, средств масс-медиа, пищевой промышленности, с учетом социальных и культурных особенностей, экономических условий развития страны. В таблице 5.2 представлены основные рекомендации ВОЗ (2010) и положения Консенсуса «Детское ожирение» (2005) по предупреждению избыточной массы тела и ожирения в детской популяции [431, 432].

Таблица 5.2 — Рекомендуемые меры по профилактике детского ожирения

А	Беременные женщины
1	Нормализация ИМТ до беременности
2	Отказ от курения
3	Умеренная ФА (по переносимости)
4	Контроль гликемии, выявление гестационного сахарного диабета
Б	Дети грудного возраста
1	Грудное вскармливание не менее 3 мес. жизни

Продолжение таблицы 5.2

2	Позднее введение прикорма и сладких напитков
В	Домашняя (семейная) среда
1	Определенное место и время питания членов семьи
2	Регулярность приема пищи, наличие завтрака — обязательно
3	Больше фруктов в семейном рационе
4	Ограничение просмотра телевизора во время еды
5	Использование в сервировке маленьких тарелок, обязательная уборка еды со стола после приема пищи
6	Ограничение приема пищи, содержащей большое количество углеводов (сладости), жиров, газированных напитков
7	Ограничение времени просмотра телевизионных программ, видеоигр
8	Ограничение карманных денег, используемых на суррогатную пищу
Г	Школа
1	Ограничение продажи сладостей и чипсов
2	Большой выбор здоровой пищи в столовых, ниже цены
3	Установка источников с питьевой водой
4	Обучение учителей базовым вопросам здорового питания и ФА
6	Постоянное обучение учеников, начиная с начальных классов, вопросам питания и здорового образа жизни
7	Введение минимальных стандартов ФА: 30–45 мин занятий 2–3 раза в неделю
8	Поощрение «пеших школьных автобусов»
Д	Гражданское общество и неправительственные организации
1	Создание и поддержание среды по повышению возможностей семейных игр и занятий для детей всех возрастов
2	Программы повышения уровня ФА: ограничение использованием лифтом; пропаганда прогулок пешком
3	Социальный маркетинг: расширение информации о возможности покупки и приготовления здоровой пищи (с учетом национальных особенностей)
Е	Здравоохранение
1	Объяснение биологического и генетического (неконтролируемого) вклада в развитие ожирения
2	Разработка и внедрение возрастных норм показателей массы тела
3	Подход к ожирению как к болезни с целью выработки рекомендаций по диагностике, ведению пациентов, приверженности лечению, оценки эффективности терапии
Ж	Индустрия
1	Введение возрастной маркировки продуктов питания для детей

2	Использование средств масс-медиа для рекламы здорового питания, обязательного завтрака и регулярных приемов пищи
3	Введение этикеток с информацией о пищевых качествах на продуктах быстрого питания
И	Государственный (правительственный) уровень
1	Определение ожирения как болезни
2	Поиск новых путей создания программ по здоровому образу жизни, включая изменение налога на продукты питания и алкоголь
3	Реализация программ по достаточному потреблению свежих фруктов и овощей
4	Обеспечение финансовых инвестиций в производство здоровых продуктов питания и проведение информационно-просветительной работы в отношении их потребления
5	Проведение благоприятной политики в области транспорта, городского планирования, борьбы с загрязнением окружающей среды, налогообложения
6	Утверждение государственных стандартов маркетинга нездоровых продуктов питания (продуктов с высокой калорийностью, большим содержанием насыщенных жиров, соли, сахара), ориентированного на детей

Необходимо отметить, что наиболее важной для первичной профилактики детского ожирения, с точки зрения эффективности, является домашняя среда. Рекомендуемый объем вмешательства основан на готовности семьи изменить существующий стереотип образа жизни и включает следующие положения:

- 1) употребление более 5 фруктов и овощей в день;
- 2) ограничение или исключение напитков с высоким содержанием сахара (включая фруктовые соки);
- 3) ограничение времени просмотра телевизора и компьютерных игр до 2 ч/сут; отсутствие телевизора в комнате ребенка; запрет на просмотр телевизора детям младше 2 лет;
- 4) обеспечение физической активности средней интенсивности не менее 60 мин, высокой — не менее 30 мин/сут [433].

Большая часть ежедневных занятий физической активностью должна быть посвящена аэробике. Физическая активность высокой интенсивности, включая упражнения по укреплению мышц и костных тканей, должна содержать как минимум 3 занятия в неделю. Для малоактивных детей рекомендуется постепенное наращивание активности. Целесообразно начинать с непродолжительных занятий, постепенно увеличивая продолжительность, частоту и интенсивность. Если у детей нет занятий с физической нагрузкой в данный момент времени, то выполнение небольших объемов упражнений будет более полезно, чем их полное отсутствие.

Базисным компонентом первичной профилактики детского ожирения являются рекомендации по питанию: определение суточной калорийно-

сти в зависимости от вида двигательной активности, содержание жиров, растительных волокон и соли (таблица 5.3) [429, 431, 432].

Таблица 5.3 — Рекомендации по здоровому питанию для детей (суточный рацион) [431]

Показатель	Возраст, лет				
	1	2–3	4–8	9–13	14–18
Килокалории в сутки девочки	900	1000	1200	1600	1800
	900	1000	1400	1800	2200
Содержание жиров, %	30–40	30–35	25–35	25–35	25–35
Клетчатка*, г девочки	19	20	25	26	29
	19	20	25	31	38
Натрий, мг девочки	<1500	<1500	<1900	<2200	<2300
	<1500	<1500	<1900	<2200	<2300

Примечания — Калорийность рассчитана с учетом малоподвижного образа жизни; при умеренной ФА калорийность увеличивают на 0–200 ккал, при активной ФА — на 200–400 ккал; *содержание клетчатки — минимум 14 г/100 ккал.

Родители и члены семьи обязательно должны придерживаться следующих рекомендаций по пищевому поведению:

- 1) завтракать каждый день;
- 2) ограничить потребление еды вне дома, включая еду на вынос и продукты быстрого питания;
- 3) организовывать совместные семейные обеды (ужины) не менее 5–6 раз в неделю;
- 4) контролировать питание ребенка («содержимое обеденных пакетов»), ввести строгие правила в отношении карманных денег и суррогатной пищи.

Таким образом, основной целью первичной профилактики детского ожирения является возрастное увеличение массы тела соответствующего показателям роста ребенка (пропорционально возрасту).

Сложность проведения мероприятий по первичной профилактике ожирения у детей заключается в разнице диагностических подходов к выявлению избыточной массы тела, это затрудняет сравнительную оценку распространенности ожирения в детской популяции и эффективность терапевтических и профилактических вмешательств. Важным аспектом работы по предупреждению детского ожирения является необходимость многопланового и многостороннего вмешательства (семья, школьная среда, социальное окружение). В таблице 5.4 представлены данные по эффектив-

ности программ по предупреждению детского ожирения (1993–2003 гг.). Программы разделены на группы в зависимости от выбранной стратегии:

- 1) образовательные по питанию и ФА;
- 2) направленные на изменение ФА, но без дополнительного обучения вопросам здорового питания;
- 3) с участием родителей;
- 4) с изменением подхода к школьному питанию [434].

Таблица 5.4 — Программы по предупреждению детского ожирения (1993–2003)

Исследование, длительность	Число детей	Возраст, лет	Компоненты программы					Эффективность
			ОП	ИП	ФА	Р	Ш	
R. V. Luepker, 1996 [435], 3 года	4019	8,7	+		+		+	Нет
B. Caballero, 2003 [436], 3 года	1704	7,6	+	+	+	+	+	Нет
J. F. Sallis, 1993 [437], 2 года	305	9,25			+			Нет
J. E. Donnelly, 1996 [438], 2 года	338	9,2	+		+		+	Нет
S. L. Gortmaker, 1999 [439], 2 года	1295	11,7	+	+	+			Девочки
J. F. Sallis, 2003 [440], 2 года	1109	–			+	+	+	Мальчики
M. J. Muller, 2001 [441], 1 год	297	5–7	+	+	+	+		Да
P. Sahota, 2001 [442], 1 год	636	7–11	+	+	+		+	Нет
T. N. Robinson, 1999 [443], 8 мес.	192	8,9		+			+	Да
D. Neumark-Sztainer, 2003 [444], 8 мес.	208	9–12	+		+	+		Нет
L. Mo-Suwan, 1998 [445], 7 мес.	292	4,5			+			Да
R. Flores, 1995 [446], 3 мес.	81	10–13	+	+	+			Девочки
M. R. Stolley, 1997 [447], 3 мес.	65	9,9	+	+	+	+		Нет
T. N. Robinson, 2003 [448], 3 мес.	52	8–10		+	+	+		Нет

Примечание — ОП — образование по питанию; ИП — изменение поведения; Р — участие родителей; Ш — школьное питание.

Оценка эффективности профилактических вмешательств включала изучение динамики ИМТ [438–443, 447] и толщины кожной складки в области трицепса и лопатки в одних исследованиях [435–437, 442, 445], дополнительные измерения ОТ и ОТ/ОБ — в других [443, 448]. Анализ результатов проведенных мероприятий показал, что наиболее действенными были профилактические программы по снижению массы тела у детей длительностью от 6 мес. до 1 года. Заслуживает внимания факт повышения эффективности комбинированных вмешательств, включающих, кроме обучения здоровому питанию и ФА, обязательное изменение образа жизни ребенка. Модификация школьной среды, в том числе улучшение выбора здоровой пищи в столовых и уменьшение количества суррогатных продуктов, не оказала достоверного влияния на изменение показателей массы тела. Снижение продолжительности пассивной активности, в т. ч. времени просмотра телевизора, положительно повлияло на предупреждение детского ожирения. Согласно результатам оценки опубликованных работ вопросы родительского влияния на предупреждение развития избыточной массы тела у детей остаются спорными из-за кратковременности исследований (3 мес.), отсутствия рандомизации, разной оценки степени их эффективности.

Консенсус «Детское ожирение» (2005) рекомендует проведение скрининговых программ по выявлению избыточной массы тела и осложненных форм ожирения с целью раннего вмешательства для предупреждения преждевременной смертности [431].

Вторичная профилактика ожирения у детей заключается в своевременном установлении диагноза избыточной массы тела и проведении комплекса мероприятий по снижению массы тела или предупреждению прогрессирования заболевания (приложение 6) (таблица 5.5).

Таблица 5.5 — Рекомендации по снижению риска развития осложненных форм избыточной массы тела и ожирения

Фактор риска	Цель
Дислипидемия	ЛПНП < 160 мг/дл (стремиться < 130 мг/дл); для пациентов с сахарным диабетом < 100 мг/дл ТГ < 150 мг/дл ЛПВП > 35 мг/дл
Артериальная гипертензия	САД и ДАД – менее значений 95-й перцентили для возраста, пола, роста
Ожирение	ИМТ — менее значений 95-й перцентили для воз- раста, пола, роста
Сахарный диабет	Уровень глюкозы натощак < 120 мг/дл Уровень гликированного гемоглобина < 7%

Заслуживают внимания результаты исследования MIRACLE (Metabolic Individual Risk-factor And Clustering Estimation) (2007) по определению и кластерной оценке индивидуальных метаболических факторов риска у детей с ожирением [449]. В статье P. Brambilla выделены 3 уровня обследования пациента: 1-й включает анализ семейного и индивидуального анамнеза ребенка; 2-й основан на выделении клинических проявлений, определении метаболического статуса и потенциальных факторов риска. Заключительный, 3-й уровень оценки представлен возможным клиническим результатом или заболеванием при условии длительного воздействия кластерных факторов риска. В таблице 5.6 показаны признаки MIRACLE, рекомендуемые для применения в педиатрической практике.

Таблица 5.6 — Признаки MIRACLE (1-й и 2-й уровень)

Признак	Метод определения	Критерий риска
Семейный анамнез		
Ожирение	Измерение массы и роста родителей	Один из родителей с ИМТ более 30 кг/м ²
Раннее проявление кардиоваскулярных заболеваний	Сбор индивидуального анамнеза родителей, бабушек, дедушек	Один из родителей с кардиоваскулярным заболеванием и младше 55 лет (мужчина) или младше 65 лет (женщина)
СД 2 типа		Один из родственников с СД 2 типа
Дислиппротеинемия		Один из родственников с нарушением липидного обмена
Артериальная гипертензия		Один из родственников с гипертензией
Образ жизни	Выявление семейных пищевых привычек, уровня ФА	Один из родственников с низким употреблением овощей и фруктов, высоким потреблением сахара и (или) жира, сидячим образом жизни
Социо-экономический статус	Выяснение уровня образования родителей	Низкий образовательный уровень

Продолжение таблицы 5.6

Признак	Метод определения	Критерий риска
Индивидуальный анамнез		
Масса тела при рождении	Подтвержденная масса тела относительно срока гестации	Крупновесные или маловесные дети
Вскармливание	Продолжительность грудного вскармливания и введения прикорма	Грудное вскармливание отсутствует или менее 3 мес.
Скачок ожирения	Постоянное заполнение индивидуальных кривых ИМТ	Ранний скачок ожирения
Ожирение в анамнезе		Продолжительность ожирения
Возраст менархе	Индивидуальный анамнез	Ранее 12 лет
Этническая принадлежность	Опрос родителей	Испанцы, афроамериканцы, азиаты
Образ жизни	Индивидуальные пищевые привычки и предпочтения, ФА	Низкое употребление овощей и фруктов, высокое потребление сахара и (или) жира, сидячий образ жизни
Клинические проявления		
Состав тела	Измерение массы, роста, ОТ	ИМТ (относительно отрезных точек для взрослых более 30 кг/м ²) соответственно полу и возрасту
Артериальное давление	Измерение АД	САД или ДАД более 95-й перцентили для возраста, пола и роста
Черный акантоз	Клиническое обследование	Одна локализация
Стрии		
Метаболические нарушения		
Инсулинорезистентность	Уровень инсулина натощак	

Признак	Метод определения	Критерий риска
Нарушение толерантности к глюкозе	ГТТ	Гликемия натощак 100–126 мг/дл или уровень глюкозы на 120-й мин 140–200 мг/дл
СД 2 типа		Гликемия натощак более 126 мг/дл или уровень глюкозы на 120-й мин более 200 мг/дл
Дислиппротеинемия	ТГ, ЛПВП	
Потенциальные факторы риска		
Воспаления	С-реактивный белок, другие маркеры	
Адипокины	Адипонектин и другие маркеры	
Стеатогепатоз	УЗИ печени, печеночные ферменты	

Для заключительного этапа определения метаболических факторов риска автор предлагает использовать критерии, представленные в таблице 5.7. Количественная оценка возможного формирования осложненных форм ожирения построена на балльном анализе признаков (0 баллов — отсутствие; 1 балл — наличие). При выявлении у пациента 5 и более критериев риска рекомендуется динамическое обследование для исключения составляющих МС.

Таблица 5.7 — Критерии риска метаболических нарушений у детей MIRACLE (3-й уровень)

Признак	Критерий риска	Исследование
Семейный анамнез		
Раннее проявление кардиоваскулярных заболеваний	Один из родителей с кардиоваскулярным заболеванием и младше 55 лет (мужчина) или младше 65 лет (женщина)	R. E. Kavey, 2003 [395]
СД 2 типа	Один из родственников I степени родства с СД 2 типа	P. W. Speiser, 2005 [431]

Артериальная гипертензия	Один из родственников I степени родства с гипертензией	Рекомендации National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents [450]
Индивидуальный анамнез		
Маловесный для срока гестации	Масса тела менее 10-й перцентили для пола и срока гестации	C. M. Boney, 2005 [451]
Этническая принадлежность	Испанцы, афроамериканцы, азиаты	P. W. Speiser, 2005 [431]
Клинические проявления		
ИМТ	ИМТ (относительно отрезных точек для взрослых более 30 кг/м ²) соответственно полу и возрасту	T. J. Cole, 2000 [452]
ОТ	Более 90-й перцентили для возраста, пола, этнической принадлежности	J. R. Fernandez, 2004 [453]
Артериальная гипертензия	САД или ДАД >95-й перцентили для возраста, пола и роста	Рекомендации National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents [450]
Черный акантоз	Минимум 1 локализация	H. A. Kobaiissi, 2004 [453]
Метаболические нарушения		
Нарушение толерантности к глюкозе или СД 2 типа	НТГ: гликемия натощак 100–126 мг/дл или уровень глюкозы на 120-й мин 140–200 мг/дл; СД 2 типа: гликемия натощак более 126 мг/дл или уровень глюкозы на 120-й мин более 200 мг/дл	Консенсус ISPAD, 2009 [400]

На основании результатов собственного обследования 782 детей с ожирением мы провели определение риска развития осложненных (морбидных) форм ожирения в зависимости от стадии полового созревания (допубертат (стадия I по Таннеру), ранний пубертат (стадии II–III по Таннеру), поздний пубертат (стадии IV–V по Таннеру)). Были использованы наиболее информативные для каждого возраста данные анамнеза (семейный, социоэкономический, индивидуальный — с оценкой пищевых предпочтений и уровня ФА); клинического обследования (ИМТ, ОТ, САД, ДАД); метаболические (ОХ, ТГ) и гормональные показатели (инсулин, лептин) (таблицы 5.8, 5.9, 5.10). Предлагаемые нами критерии риска развития осложненных форм ожирения совпадают с критериями MIRACLE по группам: клинические проявления и нарушения углеводного обмена.

Таблица 5.8 — Факторы определения риска развития осложненных или морбидных форм ожирения у детей допубертатного возраста

Показатель	Диапазон значений	Диагностический коэффициент
Семейный анамнез по ожирению (родственники I и II степени родства)	Неотягощен	0
	1–2	+1
	Более 3	+2
Социальный анамнез	Полная семья	0
	Неполная семья	+1
Масса тела в 1 год, кг	9,1–10,6	0
	10,7–11,8	+1
	Более 11,9	+2
Масса тела в 2 года, кг	11,2–13,7	0
	13,8–15,7	+1
	Более 15,8	+2
ИМТ, кг/м ²	14,4–16,8 (25–90-я перцентиль)	0
	16,9–20,5 (90–97-я перцентиль)	+1
	Более 20,6 (более 97-й перцентили)	+2
ОТ, см	45,5–60,4	0
	55,5–78,4	+1
	Более 78,5	+2

Окончание таблицы 5.8

Инсулин, мМЕ/л	2,3–19,4	0
	19,4–30,2	+1
	30,3–48	+2
Частота употребления сладких напитков, раз в неделю	Нет	0
	1–3	+1
	Более 4	+2
Образование матери	Высшее, среднее специальное	0
	Среднее	+1
ФА средней интенсивности, ч/сут	2 и более	0
	1 и более	+1
	Менее 1	+2
Время, проведенное за просмотром телевизора, компьютером, мин/сут	Менее 30	0
	30–60	+1
	Более 60	+2
ТГ, ммоль/л	0,5–0,6	0
	0,7–1,0	+1
	Более 1,0	+2
Общий холестерин, ммоль/л	Менее 4,3	0
	4,4–4,8	+1
	Более 4,8	+2
Лептин, нг/мл	5–19	0
	20–60	+1
	От 61 до 100 более	+2

Таблица 5.9 — Факторы определения риска развития осложненных или морбидных форм ожирения у детей возраста раннего пубертата

Показатель	Диапазон значений	Диагностический коэффициент
Семейный анамнез по ожирению (родственники I и II степени родства)	Нет	0
	1–2	+1
	Более 3	+2
Масса тела в 1 год, кг	9,1–10,6	0
	10,7–11,8	+1
	Более 11,9	+2

Продолжение таблицы 5.9

Масса тела в 2 года, кг	11,2–13,7	0
	13,8–15,7	+1
	Более 15,8	+2
ИМТ, кг/м ²	15,3–19,6 (25–90-я перцентиль)	0
	19,7–24,3 (90–97-я перцентиль)	+1
	Более 24,4	+2
ОТ, см	57,5–65,4	0
	65,5–88,3	+1
	88,4–128	+2
САД, мм рт. ст.	Менее 90-й перцентили	0
	90–95-я перцентили	+1
	Более 95-й перцентили	+2
Инсулин, мМЕ/л	4,2–21,7	0
	21,8–49,1	+1
	49,2–76,3	+2
Частота употребления сладких напитков, раз в неделю	Нет	0
	1–3	+1
	Более 4	+2
Образование матери	Высшее, среднее специальное	0
	Среднее	+1
ФА высокой интенсивности (спорт), мин/сут	60 и более	0
	30 и более	+1
	Менее 30	+2
Время, проведенное за просмотром теле- визора, компьютером, ч/сут	От 1 до 1,5	0
	1,5–3	+1
	Более 3	+2
Общий холестерин, ммоль/л	3,2–4,3	0
	4,4–5,1	+1
	Более 5,2	+2
ЛПВП, ммоль/л	Более 1,2	0
	0,99–1,2	+1
	Менее 0,99	+2

Окончание таблицы 5.9

ЛПНП, ммоль/л	Менее 2,4	0
	2,4–3,0	+1
	Более 3,0	+2
ТГ, ммоль/л	Менее 0,9	0
	0,9–1,2	+1
	Более 1,3	+2
Социальный анамнез	Полная семья	0
	Неполная семья	+1
	8–30	0
Лептин, нг/мл	40–60	+1
	От 61 до 100 и более	+2
	От 61 до 100 более	+2

Таблица 5.10 — Факторы определения риска развития осложненных или морбидных форм ожирения у детей возраста позднего пубертата

Показатель	Диапазон значений	Диагностический коэффициент
Семейный анамнез по ожирению (родственники I и II степени родства)	Нет	0
	1–2	+1
	Более 3	+2
Масса тела в 1 год, кг	9,1–10,6	0
	10,7–11,8	+1
	Более 11,9	+2
Масса тела в 2 года, кг	11,2–13,7	0
	13,8–15,7	+1
	Более 15,8	+2
ИМТ, кг/м ²	15,8–22,4 (25–90-я перцентиль)	0
	22,5–24,8 (90–97-я перцентиль)	+1
	Более 24,9	+2
ОТ, см	56–68,7	0
	68,8–85,4	+1
	85,5–129	+2

Продолжение таблицы 5.10

САД, мм рт. ст.	Мене 90-й перцентили	0
	90–95-я перцентили	+1
	Более 95-й перцентили	+2
ДАД, мм рт. ст.	Мене 90-й перцентили	0
	90–95-я перцентили	+1
	Более 95-й перцентили	+2
Образование матери	Высшее, среднее специальное	0
	Среднее	+1
Инсулин, мМЕ/л	1,8–22,1	0
	22,2–33	+1
	33,1–63,4	+2
Частота употребления сладких напитков, раз в неделю	Нет	0
	1–3	+1
	Более 4	+2
ФА высокой интенсивности (спорт), мин/сут	Более 60	0
	Более 30	+1
	Мене 30	+2
Время, проведенное за просмотром телевизора, компьютером, ч/сут	1–1,5	0
	1,5–3	+1
	Более 3	+2
Общий холестерин, ммоль/л	3,2–4,3	0
	4,4–5,2	+1
	Более 5,3	+2
ЛПВП, ммоль/л	Более 1,2	0
	0,9–1,1	+1
	Мене 0,9	+2
ЛПНП, ммоль/л	Мене 2,3	0
	2,4–2,9	+1
	Более 3,0	+2
ТГ, ммоль/л	Мене 1,1	0
	1,1–1,4	+1
	Более 1,5	+2

Социальный анамнез	Полная семья	0
	Неполная семья	+1
	5–19	0
Лептин, нг/мл	20–60	+1
	От 61 до 100 и более	+2
	От 61 до 100 более	+2

Для детей допубертатного возраста при сумме диагностических коэффициентов от 6 до 10 баллов определяют наличие низкого риска (1), от 11 до 20 — среднего (2), выше 21 — высокого (3). Для пациентов возраста раннего пубертата при сумме диагностических коэффициентов от 7 до 12 баллов определяют наличие риска 1, от 13 до 20 — риска 2, выше 21 — риска 3. Для подростков (поздний пубертат) при сумме диагностических коэффициентов от 7 до 12 баллов определяют наличие риска 1, от 13 до 23 — риска 2, выше 24 — риска 3.

Мы определяем предложенные нами пункты как шаг в разработке окончательных критериев риска осложненных или морбидных форм детского ожирения и считаем, что использование в клинической практике факторов риска поможет оптимизировать объем диагностических исследований и выявить вероятность формирования кардиоваскулярной патологии, нарушений углеводного и липидного обмена в будущем.

Третичная профилактика детского ожирения направлена на лечение сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, дислипидемия, патологии углеводного обмена, ортопедические нарушения и др.) для предотвращения инвалидизации и снижения качества жизни пациентов (приложения 8–11).

5.2. Немедикаментозная коррекция избыточной массы тела и ожирения

Терапевтическая тактика ведения детей с избыточной массой тела включает комплекс мероприятий: психосоциальную индивидуальную и семейную терапию, изменение стиля жизни и поведения ребенка, его пищевых привычек, обучение здоровому питанию (уменьшение калорийности пищи, составление диеты с применением низкокалорийных продуктов, ограничение объемов пищи). Показано, что именно такая стратегия приводит к лучшим долговременным результатам снижения массы тела [431, 455–457].

Основная цель программ лечения детей с неосложненными формами ожирения – приверженность здоровому питанию и адекватная физическая активность, а не достижение идеальной массы тела. Программы снижения массы тела для детей должны начинаться с готовности и согласия ребенка и членов его семьи на изменение стереотипа жизни и питания. Отсутствие индивидуальной и семейной мотивации при безуспешной попытке осуществления такой программы может привести к серьезным нарушениям психоэмоционального состояния пациента, негативно отразиться на желании достичь оптимальной массы тела в будущем.

Для семей, которые не готовы к предлагаемым программам снижения массы тела, для отрицательно относящихся к возможным изменениям физической активности и (или) питания ребенка, считающих основной причиной развития ожирения у ребенка отягощенную наследственность, необходимо проводить комплексные мероприятия с привлечением команды специалистов — психологов, эндокринологов, диетологов. Хороший практический эффект может быть получен при развитии в терапии ожирения адресных отношений, когда учитываются мнения всех членов семьи о потенциальных путях снижения массы тела у ребенка и мерах, необходимых для достижения этой цели. Перед началом каждой программы снижения массы тела следует оценить необходимость проведения индивидуального обсуждения предлагаемых рекомендаций или лечения с привлечением всех членов семьи.

Первым шагом в контроле массы тела для детей с ожирением старше 2 лет является сохранение первоначальной массы тела (таблица 5.11) [431, 455, 456]. Достижение этой цели возможно путем изменения стереотипа питания и ФА ребенка. У детей дошкольного возраста при отсутствии вторичных осложнений заболевания (дислипидемия, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность) приоритетной целью является длительная стабилизация массы при возрастном увеличении роста. Для детей этого возраста с ИМТ более 95-й перцентили и наличием осложнений необходимо проводить лечение, направленное на снижение массы тела.

Для пациентов старше 7 лет с ИМТ от 85-й по 94-ю перцентиль при отсутствии вторичных осложнений основная задача терапии заключается в длительном сохранении первоначальной массы тела [456]. При развитии осложненных форм заболевания или ИМТ от 95-й перцентили и выше приоритетной целью является постепенное уменьшение массы тела: от 0,5 до 1 кг в мес. (для подростков — от 1 до 2 кг в мес.) [457].

Таблица 5.11 — Алгоритм контроля массы тела у детей с ожирением [456]

Возраст, лет					
2–7			7–18		
ИМТ 85–94-я перцентиль	ИМТ более 95-й перцентили		ИМТ 85–94-я перцентиль		ИМТ более 95-й перцентили
	осложнения				
	нет	есть	нет	есть	
Сохранение исходной массы тела	Сохранение исходной массы тела	Снижение массы тела	Сохранение исходной массы тела	Снижение массы тела	Снижение массы тела

Рекомендуемой целью контроля массы тела для всех групп детей с ожирением является снижение массы при ИМТ менее 85-й перцентили. Следует, однако, помнить, что эта цель лечения вторична относительно главной задачи: достижения адекватной физической активности и здорового питания ребенка.

До проведения обучения ребенка и членов его семьи здоровому питанию необходимо оценить состояние питания ребенка, а также пищевые привычки и условия приема пищи, которые могут приводить к избыточной массе тела. Это можно сделать с помощью дневника (протокола) питания, который рекомендуется вести ребенку или родителям в течение недели, в том числе в выходные дни, поскольку обычно они различаются по характеру и режиму питания [455]. Существует несколько вариантов ведения пищевых дневников. Мы предлагаем записывать наименования продуктов и их количество при обычном суточном рационе питания, выделяя основные приемы пищи и перекусы. Некоторые авторы рекомендуют учитывать только суточное или недельное потребление высококалорийных продуктов или продуктов с большим содержанием жира, таких как чипсы, сладости и др. [2].

Следует помнить, что дополнительным источником высококалорийного питания ребенка может быть еда, приготовленная вне дома, например в школе, в гостях, еда в сетях быстрого питания. Еще одним вариантом употребления высококалорийных продуктов могут быть периоды так называемого безнадзорного питания, особенно после школьных занятий. Проявление социальной активности у подростков может выражаться в избыточном количестве перекусов вне дома и приеме продуктов с большим

содержанием жира и калорий. В процессе лечения ребенка ведение дневника поможет врачу корректировать советы по питанию, контролировать выполнение рекомендаций, пациенту и его родителям — оценить реальное количество съедаемой пищи, сформировать осознанное отношение к питанию.

Основной задачей изменения питания детей с ожирением и их семей является употребление сбалансированной здоровой пищи и здоровое отношение к еде. Изменение стереотипа питания ребенка должно происходить постепенно. Используемый у взрослых пациентов ежедневный подсчет калорий для детей утомителен, сложен и скучен, для них наиболее успешной считается стратегия ограничения или уменьшения в рационе высококалорийных продуктов без ограничения объема пищи. Например, рекомендуется по согласованию с ребенком постепенно убирать из рациона 1 или 2 высококалорийных блюда, таких как чипсы, сливочное мороженое, гамбургеры, или заменять их на такой же по объему низкокалорийный продукт (стакан разбавленного водой сока, фруктовое мороженое и др.).

Одним из подходов к изменению потребления калорий детьми с ожирением является диета «светофор» с разделением продуктов на высоко-, средне- и низкокалорийные (красный, желтый, зеленый свет) (таблица 5.12) [458].

Таблица 5.12 — Разделение продуктов питания при диете «светофор»

Группа, свет	Продукт
Зеленый: менее 20 килокалорий относительно пищевого стандарта (без ограничений)	Овощи (капуста, огурцы, помидоры, перец, кабачки, баклажаны, редис, редька, свекла, морковь, стручковая фасоль, зеленый горошек), грибы, ягоды, зелень, салат, шпинат, злаки, отруби, соя и продукты из нее
Желтый: не более 20 килокалорий относительно пищевого стандарта (умеренно)	Крупы, хлеб и макароны из муки грубого помола, картофель, кукуруза, свекла, бобовые, мясо постное, грудка курицы и индейки без кожи, яйца, крольчатина, нежирные сорта рыбы, нежирное молоко, творог, сыры с низким содержанием жира, фрукты (кроме винограда, бананов, фиников), фруктовые неподслащенные соки
Красный: более 20 килокалорий относительно пищевого стандарта (ограничить)	Маргарин, масло, майонез, мясо жирное, рыба жирная, сало, икра, колбасные изделия, сметана, сливки, сыры жирных сортов, сахар, шоколад, конфеты, мед, варенье, торты, пирожные, сладкие фрукты, дыня, какао, сладкие фруктовые напитки, фаст-фуд

В этой диете продукты «зеленого света» содержат менее 20 килокалорий относительно пищевого стандарта, их можно употреблять без ограничения. Продукты «желтого света» не превышают 20 килокалорий пищевого стандарта, «красного света» включают более 20 килокалорий стандарта и рекомендуются для применения в ограниченном количестве. Исследования по оценке эффективности программ немедикаментозной коррекции ожирения с использованием диеты «светофор» у детей 5 лет показали достоверное уменьшение массы тела на протяжении 10 лет наблюдения [459, 460].

В практическом здравоохранении активно применяют различные модификации пищевых пирамид в зависимости от возраста ребенка как составляющие программ по снижению массы тела (рисунок 5.1, вклейка 4) [461].

В программе контроля за массой тела ребенка работа врача с семьей заключается не только в определении высококалорийных продуктов, подсчете суточной калорийности, но и в обучении возможностям самостоятельного изменения пищевого рациона. Основным принципом терапии ожирения у детей остается снижение суточной энергетической ценности пищевого рациона [456, 457].

Существует несколько подходов к диетотерапии при детском ожирении [1]. Оптимальным является применение классической гипокалорийной диеты как наиболее сбалансированной по всем пищевым компонентам; благодаря этому она не имеет противопоказаний и временных ограничений (таблица 5.13) [456].

Возможно применение различных вариантов гипокалорийной диеты в зависимости от снижения калорийности пищи. Перевод на лечебные диеты следует осуществлять постепенно. В начале терапии целесообразно на 8–10 дней рекомендовать физиологическую диету, сбалансированную по содержанию основных пищевых компонентов соответственно возрасту ребенка. Соотношение белков, жиров, углеводов составляет 1 : 1 : 4. Для детей с ожирением такой рацион является разгрузочным. В период упорядоченной физиологической диеты у детей отмечается стабилизация массы тела и даже ее снижение. После периода адаптации к физиологической диете ребенка следует переводить на лечебные рационы с ограничением калорийности за счет исключения легкоусвояемых углеводов и тугоплавких жиров, увеличения объема растительных волокон в рационе. Общая калорийность лечебного питания должна быть уменьшена на 20–30% по сравнению с возрастной нормой (приложение 6). При составлении меню следует руководствоваться рекомендациями о потребности в основных пищевых веществах и суточном наборе продуктов для тучных детей в зависимости от возраста и степени избыточной массы тела [431].

Таблица 5.13 — Суточное количество и калорийность основных групп продуктов в зависимости от возраста и пола при нормальной и сниженной энергетической ценности пищевого рациона

	Возраст, лет					
	4-6	7-9	10-12	13-14		15-18
				Д	М	
Энергетическая потребность, ккал/сут	1450	Н/СН 1800/1450	Н/СН 2150/1750	Н/СН 2200/1800	Н/СН 2700/2200	Н/СН 3100/2500
Рекомендуемые продукты питания (более 90% от общей потребности)						
Премущественное потребление						
Напитки, мл/сут	800	900/900	1000/1000	1200/1200	1300/1300	1400/1400
Хлеб, злаковые, г/сут	170	200/180	250/225	250/225	300/270	280/250
Картофель ¹ , г/сут	130	150/135	180/160	200/180	250/225	230/205
Овощи, г/сут	200	220/200	250/225	260/230	300/270	300/270
Фрукты, г/сут	200	220/200	250/225	260/230	300/270	300/270
Умеренное потребление						
Молоко, молочные продукты ² , мл (г)/сут	350	400/360	420/380	425/380	450/400	450/400
Мясо, колбаса, г/сут	40	50/45	60/50	65/60	75/68	75/68
Яйца, шт./нед.	2	2/1,5	2-3/1,5-2	2-3/2,5	2-3/2,5	2-3/2,5
Рыба, г/нед.	100	150/135	180/160	200/180	200/180	200/180
Ограниченное потребление						
Масло, маргарин, растительное масло, г/сут	25	30/15	35/18	35/18	40/20	40/20
Максимально ограниченное потребление (до 10% от общей потребности)						
Обогащенные жиром и сахаром, г/сут	40	50/25	60/30	60/30	75/38	70/35
Обогащенные сахаром, г/сут	10	10/5	15/8	15/8	20/10	15/8

Примечания — Н — нормальная энергетическая ценность пищевого рациона; СН — сниженная энергетическая ценность пищевого рациона; — или мажорные изделия, рис, каша; ¹100 мл молока по содержанию кальция соответствует 15 г твердого сыр или 30 г мягкого сыра; * количество продуктов с высоким содержанием жира (масло, маргарин, жирные сыры, жирное молоко, сливки) и группа максимально ограниченных продуктов питания уменьшаются в 2 раза; количество продуктов питания остальных групп (исключая напитки) уменьшается на 10%.

Количество белка в диете должно соответствовать возрастной потребности, для детей 14–18 лет на 10% превышать ее. Белки животного происхождения должны составлять в рационе детей 60–70% от общего суточного объема белка. Как источники животного белка рекомендуются нежирные сорта мяса и рыбы, птица, молочные продукты менее 2,5% жирности, нежирные сорта сыра, морепродукты. В качестве растительных белков используют сою, фасоль, горох, грибы. Применение этих продуктов, содержащих клетчатку, уменьшает калорийность пищи и увеличивает поступление балластных веществ, способствующих наполнению желудка и улучшению работы кишечника.

Общее количество углеводов в суточном рационе ребенка с ожирением должно быть снижено пропорционально степени избыточной массы тела на 25–50% по сравнению с возрастной нормой. Не следует резко ограничивать углеводы в пище, поскольку это сопровождается снижением энергозатрат организма за счет уменьшения постпрандиального термогенеза, что способствует замедлению темпов нормализации массы тела. Углеводы имеют низкую энергетическую ценность, вызывают быстрое насыщение, улучшают работу кишечника, имеют низкую способность к депонированию [1, 456].

Основу диеты должны составлять продукты, содержащие неусвояемые углеводы (клетчатка, растительные волокна) и медленноусвояемые углеводы (крахмал): овощи, несладкие фрукты, ягоды, бобовые, изделия из муки грубого помола, крупы [1, 456]. Представляют интерес результаты рандомизированного контролируемого 12-недельного исследования детей с избыточной массой тела 6–12 лет (2008) по определению влияния повышенного потребления хлопьев из злаков [462]. Полагают, что увеличение содержания в рационе детского питания данного вида продукта способствует снижению потребления жиров и суточной калорийности пищи. В ходе исследования показано, что пациенты, получавшие на завтрак 33 ± 7 г злаков (165 ккал, 5,8 г белка, 0,5 г жира, 35 г углеводов) и прошедшие обучение основам здорового питания, имели достоверное уменьшение массы тела ($p < 0,01$), ИМТ ($p < 0,01$) и объема общего жира ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля. Отмечено улучшение показателей липидного спектра: снижение уровней ТГ ($p < 0,05$), увеличение ЛПВП ($p < 0,01$). Авторы подчеркивают необходимость обязательного обучения вопросам здорового образа жизни как части стратегии немедикаментозного лечения детского ожирения.

Рекомендуется включать в рацион овощи не менее 3–4 раз в день, фрукты — не менее 2–3 раз в день. Необходимо помнить, что при избыточном употреблении сладких фруктов может произойти превышение суточной

калорийности питания. В настоящее время продолжает дискутироваться вопрос о влиянии повышенного употребления фруктов и овощей на изменение или снижение массы тела [457]. Возможно, наблюдаемые эффекты обусловлены разным влиянием отдельных фруктов или овощей или их комбинацией на массу тела ребенка.

В диете детей с ожирением следует ограничить продукты, содержащие легкоусвояемые углеводы: сахар, варенье, джемы, кондитерские изделия (печенье, пирожные, торты, пироги) и макароны, манную крупу, подслащенные напитки, фруктовые соки.

Предлагаемое потребление жиров должно составлять 25–30% от общей калорийности рациона, в том числе насыщенных жиров – не более 8–10%. Источниками насыщенных жиров являются продукты животного происхождения. В меню включают растительное масло (подсолнечное, кукурузное, оливковое), содержащее полиненасыщенные жирные кислоты. Однако необходимо учитывать, что по калорийности растительные жиры превосходят животные. Например, в 100 г растительного масла содержится около 900 ккал, в 100 г сливочного — 730 ккал. Важное значение в рационе детей с ожирением имеют высшие полиненасыщенные жирные кислоты (эйкозапентаеновые, докозагексаеновые кислоты); они содержатся преимущественно в жире морских рыб (скумбрия, треска, лосось, сардина, палтус). Жирные кислоты этого класса оказывают гиполипидемическое и гипотензивное действие. При составлении рациона питания ребенка исключается или сводится к минимуму потребление продуктов с высоким содержанием жиров (майонез, сливки, жирный творог, жирные сорта сыра, рыбные консервы в масле, торты, пирожные, выпечка, ветчина, чипсы, орехи, семечки и др.). Следует максимально ограничить продукты, имеющие в составе «скрытые» жиры (колбасные изделия, сливочное мороженое, шоколад, орехи и др.). Важным преимуществом меню с низким содержанием жиров является хорошая переносимость, отсутствие усиления аппетита и чувства голода, что облегчает формирование нового стереотипа пищевого поведения пациента.

В диетотерапии ожирения наиболее перспективным является использование продуктов пониженной калорийности, обогащенных витаминами, макро- и микроэлементами [431, 456, 457].

Детям с III и IV степенью ожирения в условиях стационара целесообразно назначать разгрузочные дни [1]. К разгрузочным дням следует прибегать в тех случаях, когда другие методы терапии не помогают, а также при необходимости добиться в короткий срок значительного снижения массы тела. Наиболее приемлемы «белковые дни» (ребенок получает постное мясо в отварном виде куском или в виде котлеты и гарнир из свежих ово-

шей). В «кефирный день» ребенок выпивает 1–1,5 л кефира (по 200–250 г 6 раз в день) без сахара и хлеба. Однако регулярно включать разгрузочные дни в структуру питания ребенка с ожирением нецелесообразно: часто они плохо переносятся и их сложно долго выдерживать.

Еще одним подходом в диетотерапии при детском ожирении является применение диет с учетом гликемического индекса пищи [1, 431, 457]. В этом виде диет учитывается скорость адсорбции углеводов, определяемая величиной гликемического индекса. Выбор углеводовосодержащих продуктов с высоким, средним или низким гликемическим индексом позволяет снизить нагрузку на инсулярный аппарат и, как следствие, уменьшить ИР. В единичных исследованиях показано, что применение модифицированных диет с низким гликемическим индексом (45–50% углеводов, 30–35% жиров) уменьшает показатели ИМТ (-1,3 сигмальных отклонения по сравнению с диетами с низким содержанием жира) и жировой массы у подростков с ожирением [463, 464]. В работе J. James (2004) отмечено, что ограничение употребления газированных напитков и соков в питании ребенка может достоверно снизить потребление килокалорий и уменьшить ИМТ [465].

В настоящее время наряду с традиционными видами диетотерапии для лечения ожирения предложены разнообразные системы питания, включая низкокалорийные диеты с изменением физиологического содержания жиров, углеводов, белков. В программах по снижению массы тела при детском ожирении применение альтернативных вариантов диетотерапии продолжает дискутироваться [1]. Длительное использование диет со сниженным углеводным компонентом (protein-sparing modified fast) в лечении детей с избыточной массой тела не рекомендуется из-за потенциального влияния на рост ребенка [456]. Следует избегать резкого снижения суточной калорийности питания и применять его лишь в исключительных случаях в качестве кратковременной мотивационной меры [1, 431, 456, 457].

Пациентам с ожирением необходимо правильно организовать режим питания: дробный, с 3 основными и 2 промежуточными приемами пищи. Основная доля калорийности пищевого рациона должна приходиться на 1-ю половину дня, ужинать следует не позднее 18–19 ч, за 3–4 ч до сна. Потребление жидкости ограничивают до 1,5 л в день, включая супы, соки, фрукты и т. д.

Второй составляющей немедикаментозной коррекции избыточной массы тела и ожирения является физическая активность (приложение б). При оценке ФА ребенка необходимо учитывать не только регулярные занятия физкультурой в школе, спортивной секции, но и физическую нагрузку низкой интенсивности в течение дня (пешие прогулки из школы,

неорганизованные игры на улице, работа по дому). Рекомендуется оценивать продолжительность времени, проведенного за просмотром телевизора, компьютерными играми — пассивную ФА. В отдельных работах установлена взаимосвязь между улучшением двигательной активности и снижением количества общего и висцерального жира, повышением тощей массы у детей [465]. Под влиянием физической нагрузки наблюдалось увеличение чувствительности жировой ткани к инсулину, уменьшение базальных и постпрандиальных уровней СЖК, концентраций ЛПНП и ТГ; повышение показателей ЛПВП в плазме [466]. В рандомизированном перекрестном исследовании в группе детей с ожирением после завершения 4-месячного курса 40-минутной суточной активности (5 раз в неделю) отмечено достоверное снижение процентного содержания жира (5%), показателей базального уровня инсулина (10%) и ТГ (17%) по сравнению со сверстниками, у которых проводилась только лишь коррекция питания [467]. В неконтролируемом исследовании подтверждено, что занятия аэробикой улучшают эндотелиальную функцию сосудов [468].

Важным моментом лечения является выделение из окружения ребенка лиц, оказывающих влияние и ответственных за его двигательную активность, с созданием возможного альянса для максимального увеличения физической нагрузки пациента. ФА детей с ожирением должна рассматриваться не только как составляющая часть программы по снижению массы тела, но и стать необходимым условием здорового образа жизни. Дети, у которых физическая активность является рутинной частью ежедневной деятельности, адекватно относятся к ее изменению. Наиболее простым методом повышения физической нагрузки для детей с избыточной массой тела является ограничение временного периода неактивности. Согласно рекомендациям Американской академии педиатрии уменьшение времени просмотра телевизионных передач, компьютерных игр до 1 до 2 ч в день — важный компонент эффективности программы по снижению массы тела [456]. Дополнительное включение эпизодов повседневной двигательной активности следует рассматривать как путь повышения физической нагрузки и снижения массы тела ребенка. Это может быть возвращение домой из школы пешком, подвижные игры со сверстниками на улице, ежедневные прогулки с родителями. В качестве альтернативы выделяют организованные занятия спортом (таблица 5.14) [433]; предпочтительны плавание, велоспорт, танцы, лыжи, гребля; рекомендуются с ограничением ходьба, баскетбол, бадминтон, волейбол, теннис, борьба. Не рекомендуются йога, фехтование, тяжелая атлетика, бокс, сквош, футбол. При выборе вида физической активности необходимо помнить, что дети с ожирением часто не в состоянии выполнять интенсивные продол-

жительные физические упражнения и тем самым увеличить энергозатраты организма. Существует субъективная переоценка ребенком и членами его семьи прилагаемых усилий при двигательной нагрузке и недооценка количества и калорийности съеденных пищевых продуктов, особенно после физической активности.

Таблица 5.14 — Классификация физической активности ребенка

Вид нагрузки	Продолжительность (мин/сут)	Пример
Интенсивная	2×15, суммарно 30	Занятия физкультурой в школе, спортивных секциях, плавание, подвижные игры со сверстниками
Средняя	4×15, суммарно 60	
Низкая	6×5–10	Пешие прогулки, езда на велосипеде или роликах; домашняя работа (уборка комнаты, вытирание пыли и др.)
Пассивная	В 6–12 лет — максимум 4×15, старше 12 лет — максимум 4×30	Просмотр телевизора, видео- и компьютерные игры

Важно, чтобы в повышении степени активности ребенка дополнительно участвовали члены семьи. Для большинства семей наиболее реальной целью является достижение ежедневной 30-минутной двигательной нагрузки совместно с ребенком.

При проведении программ по снижению массы тела при ожирении у детей могут наблюдаться следующие осложнения. Отрицательный эффект быстрого уменьшения массы тела, отмечаемый преимущественно у подростков, может быть связан с нарушением эвакуаторной функции желчного пузыря [457]. Другой потенциальной проблемой может стать нарушение всасывания пищи, хотя применение хорошо сбалансированных программ питания сводит данную возможность к минимуму. Наблюдаемое в некоторых случаях кратковременное замедление линейного роста ребенка не оказывает существенного влияния на конечный рост из-за наличия высокорослости у большинства детей с ожирением [431]. Отсутствие ожидаемого эффекта при проведении программы по снижению массы тела может быть причиной различных психопатических нарушений, в связи с чем необходим обоснованный подход к назначению терапии и обязательный учет эмоционального статуса ребенка до и после проведения лечения.

Нами проведена оценка краткосрочных результатов эффективности комплексного лечения, включавшего гипокалорийную диету (суточная

калорийность 1400 ± 125 ккал, содержание белков, углеводов и жиров соответственно 26, 56 и 18%) и дозированную контролируемую физическую нагрузку (продолжительность 1 ч/сут (плавание или шейпинг (аэробика), или бег трусцой, тренажеры, танцы) на протяжении 12 нед. у 32 девочек с алиментарным ожирением (средний возраст $14,59 \pm 2,11$ года) (таблица 5.15). В зависимости от степени потери массы тела за курс лечения девочки были разделены на 2 группы: 1 — потеря массы тела после курса лечения составила более 10% от исходной (с $84,43 \pm 2,05$ до $75,60 \pm 1,02$ кг, $p < 0,01$, $n=12$), 2 — снижение массы тела было менее 10% (с $83,95 \pm 2,08$ до $79,30 \pm 2,06$ кг, $p < 0,05$, $n=20$).

Таблица 5.15 — Динамика показателей антропометрии и лептинемии в ходе 12-недельного курса терапии у девочек с экзогенно-конституциональным ожирением, $M \pm m$

Неделя	Группа	Масса тела, кг	ИМТ, кг/м ²	Лептин, мкг/л	Лептин/ИМТ
0-я	1	$84,43 \pm 2,05$	$31,01 \pm 0,65$	$58,54 \pm 4,21$	$1,89 \pm 0,20$
	2	$83,95 \pm 2,08$	$31,40 \pm 0,48$	$76,58 \pm 6,71$	$2,44 \pm 0,30$
1-я	1	$83,80 \pm 2,90$	$30,78 \pm 0,41$	$54,70 \pm 6,40$	$1,78 \pm 0,30$
	2	$83,00 \pm 2,64$	$31,05 \pm 0,54$	$74,70 \pm 6,52$	$2,41 \pm 0,21$
4-я	1	$82,50 \pm 1,82$	$30,30 \pm 0,52$	$39,40 \pm 4,10^*$	$1,30 \pm 0,10^*$
	2	$82,00 \pm 2,12$	$30,67 \pm 0,61$	$63,14 \pm 6,20$	$2,06 \pm 0,10$
8-я	1	$79,20 \pm 1,42^*$	$29,09 \pm 0,43^*$	$32,64 \pm 4,45^*$	$1,12 \pm 0,19^*$
	2	$81,40 \pm 2,04$	$30,45 \pm 0,44$	$52,90 \pm 5,85^*$	$1,74 \pm 0,28$
12-я	1	$75,60 \pm 1,02^{**}$	$27,77 \pm 0,39^*$	$28,12 \pm 3,24^* \square$	$1,01 \pm 0,10^* \#$
	2	$79,30 \pm 2,06^*$	$29,66 \pm 0,40^*$	$50,85 \pm 5,11^*$	$1,71 \pm 0,19^*$

Примечания — *При сравнении с исходным показателем $p < 0,05$; **при сравнении с показателями 8-й недели терапии $p < 0,05$; #при сравнении с показателями 4-й недели терапии $p < 0,05$.

Достоверное снижение ИМТ по сравнению с исходным наблюдалось в 1-й группе после 8-й недели лечения ($29,09 \pm 0,43$ кг/м², $p < 0,05$), во 2-й группе — после курса терапии ($29,66 \pm 0,40$ кг/м², $p < 0,05$). Мы проанализировали изменение лептинемии на фоне коррекции массы тела. У пациенток 1-й группы отмечено уменьшение уровня лептина на 4-й неделе лечения ($39,40 \pm 4,10$ мкг/л, $p < 0,05$), что предшествовало снижению массы тела и ИМТ. Выявленная более ранняя тенденция изменения показателей лептинемии относительно антропометрических параметров наблюдалась и у девочек 2-й группы: снижение по сравнению с исходным уровнем ($52,90 \pm 5,85$ мкг/л, $p < 0,05$) отмечено на 8-й неделе терапии и предшество-

вало уменьшению массы тела и ИМТ. Согласно результатам исследования исходные показатели индекса лептин/ИМТ были одинаковы ($p > 0,05$). Достоверное изменение индекса по сравнению с исходными значениями наблюдалось на 4-й неделе терапии у пациенток 1-й группы ($1,30 \pm 0,1$, $p < 0,05$) и предшествовало значимому снижению как антропометрических показателей, так и концентрации лептина. Во 2-й группе достоверное уменьшение параметра ($1,71 \pm 0,20$, $p < 0,05$) по отношению к исходным величинам отмечено параллельно с изменением массы тела и ИМТ и регистрировалось только после завершения курса лечения. Таким образом, выявленное в ходе исследования уменьшение индекса лептин/ИМТ предшествовало достоверному снижению антропометрических показателей и концентрации лептина при неосложненных формах ожирения. Мы считаем, что индекс лептин/ИМТ может служить маркером эффективности проводимой терапии у детей с экзогенно-конституциональным ожирением.

По мнению Американской академии педиатрии, лечебная программа, сочетающая диетические мероприятия с физическими нагрузками, может быть эффективной практически у 50% детей с ожирением, остальные дети, в особенности с морбидным ожирением, не отвечают на немедикаментозное лечение [456]. По оценкам других экспертов, не более 4–5% пациентов с ожирением могут достичь существенного снижения массы тела без дополнительной медикаментозной поддержки [457]. Представляет интерес данные мета-анализа результатов эффективности 23 исследований, проведенных у детей с ожирением по комплексным немедикаментозным программам снижения массы тела (диета и ФА). Установлена тенденция улучшения показателей ИМТ только у детей младшего школьного возраста (8 лет и меньше) [457].

5.3. Комплексная программа, направленная на коррекцию метаболических и нейрогормональных нарушений при осложненных формах ожирения

В настоящее время является актуальной разработка эффективной и адекватной стратегии терапии избыточной массы тела в детской популяции. При лечении ожирения у детей возникают определенные трудности. Детское ожирение представляет серьезную социально-деонтологическую проблему, обусловленную низкой мотивацией к снижению и длительной стабилизации массы тела у ребенка и его родителей. Рекомендуемые индивидуальные программы коррекции массы тела для детей должны предусматривать готовность и согласие пациента и семьи на изменение стереотипа жизни и питания. Отсутствие индивидуальной и семейной

мотивации, как правило, приводит к эмоциональным нарушениям, изменению пищевого поведения (булимии), препятствует достижению оптимальной массы тела.

Терапия ожирения заключается в формировании у ребенка и членов его семьи стремления не к иллюзорным, а к реалистичным целям. Завышенные желания пациентов и их родителей могут вызвать сложности при общении с врачом, негативное отношение к медленным темпам снижения массы тела и последующий отказ от проведения лечения. Необходимо смещение акцента со стремления «сбросить максимум килограммов» на обретение ребенком хорошего соматического и эмоционального благополучия [186]. Важно не создать проблемы, на которой сосредотачиваются пациент и его семья, добиться разумного сотрудничества «треугольника» (ребенок, семья, врач). Лечение ожирения должно быть медленным и отличаться всесторонней терпимостью [186].

В настоящее время используются преимущественно консервативные методы терапии детского ожирения. Наряду с немедикаментозными применяются фармакологические, которые составляют часть индивидуальной комплексной программы по снижению и поддержанию массы тела (приложение 6).

Высокая эффективность немедикаментозных методов терапии детского ожирения отмечается только при значительной и длительной модификации образа жизни ребенка. Интенсивное изменение пищевого и двигательного режима на 1-м году лечения приводит к снижению массы тела на 4,3–7,0 кг (4,5–6,5% от первоначальной) [457]. При выполнении стандартных рекомендаций по коррекции массы у большинства детей наблюдается незначительное уменьшение показателей.

В ряде исследований показан кратковременный клинический успех лечебных программ по коррекции массы тела у детей (6 мес.–2 года) с последующим прогрессированием степени ожирения [431, 469]. После курса лечения пациент возвращается к прежнему образу жизни, что вызывает рикошетный набор массы тела. Такая часто встречающаяся ситуация связана с тем, что до сих пор практикуются кратковременные курсы и отсутствует долговременная стратегия терапии ожирения. Новый тип пищевого поведения, который вырабатывается у ребенка на первоначальном этапе лечения, должен сохраняться всю жизнь.

При недостаточной эффективности немедикаментозных методов коррекции массы тела, лечении осложненных форм заболевания, для поддерживающей терапии в период стабилизации массы целесообразно дополнительно применять лекарственные средства. Американская академия педиатрии рекомендует выполнять 4 последовательные ступени при ле-

чении детского ожирения [470]. При отсутствии эффекта от первых трех (диета, ФА, модификация образа жизни) через 3–6 мес. в качестве заключительного этапа предлагается медикаментозное или хирургическое вмешательство.

Цель фармакологического лечения ожирения в детском возрасте заключается в предупреждении или обратном развитии метаболических проявлений заболевания; снижении риска хронических осложнений, включая кардиоваскулярную патологию, нарушения углеводного обмена, дислипидемию; улучшении психосоциальных функций и качества жизни (приложения 6–9).

Риск развития метаболических и нейроэндокринологических осложнений у детей с избыточной массой тела соотносится с выраженностью ожирения и инсулинорезистентности, абдоминальным типом распределения жирового массы и (или) овариальным гиперандрогенизмом. Пациенты с ожирением и отягощенным семейным анамнезом (гестационный диабет у матери, рано манифестирующий СД 2 типа или сердечно-сосудистые заболевания, курение матери во время беременности и др.), имеют наибольшую вероятность пройти курс медикаментозной терапии [455, 456]. Абсолютных правил отбора детей с избыточной массой тела для начала фармакологического лечения нет. Решение о начале медикаментозной коррекции лечащий врач принимает индивидуально, с учетом метаболического статуса и семейного анамнеза ребенка, оценки эффективности предшествовавших немедикаментозных методов лечения, согласия родителей пациента.

Идеальный препарат для лечения ожирения в детском возрасте должен удовлетворять следующим требованиям [455]:

- 1) иметь установленную эффективность, документированную в контролируемых клинических исследованиях;
- 2) не вызывать тяжелых побочных эффектов, а нетяжелые эффекты должны быть преходящими;
- 3) не вызывать привыкания и зависимости;
- 4) обладать стабильной эффективностью в снижении массы тела при длительном применении;
- 5) иметь установленный механизм действия;
- 6) иметь приемлемую стоимость;
- 7) обеспечивать результаты, позволяющие прогнозировать эффективность на ранней стадии терапии.

Современные лекарственные средства для лечения ожирения и коррекции пищевого поведения по механизму действия можно отнести к следующим основным группам [457].

1. Центрального действия: уменьшают потребление пищи (энергии) благодаря снижению аппетита (аноректики) или ускорение насыщения при приеме пищи:

- ингибитор обратного захвата серотонина – флуоксетин;
- ингибитор обратного захвата серотонина, норэпинефрина и допамина — сибутрамина гидрохлорид;
- агонисты лептиновых рецепторов — аналоги лептина.

2. Периферического действия:

- уменьшают поступление энергии за счет снижения всасывания питательных веществ в кишечнике: ингибитор кишечной липазы — орлистат;
- изменяют секрецию инсулина или ИР: метформин;
- уменьшают глюкозозависимую секрецию инсулина: агонист соматостатина (октреотид).

Препараты центрального действия флуоксетин, относящийся к антидепрессантам и анорексигенным средствам, и сибутрамина гидрохлорид (неселективный ингибитор обратного захвата серотонина, допамина и норэпинефрина) в нашей республике запрещены из-за возможных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой (развитие артериальной гипертензии, тахикардии) и нервной системы.

Лечение *лептином* показано детям с морбидным ожирением, вызванным врожденным дефицитом этого гормона. Единичные работы по применению лептина у пациентов с истинной недостаточностью этого гормона показали высокую эффективность долговременного снижения массы тела и объема жировой массы [87, 96, 227]. Эффективность применения аналогов лептина при лептин-недефицитных формах ожирения сомнительна [457].

Из препаратов периферического действия заслуживают внимания лекарственные средства, которые имитируют низкожировую диету. Механизм их действия на депонирование жиров в организме различен (таблица 5.16) [42].

Таблица 5.16 — Фармакологические пути влияния на депонирование жира в организме

Цель воздействия	Потенциально перспективное средство
Уменьшение потребления жира путем повышения чувства насыщения жировым компонентом пищи	Энтеростатин Антагонисты галанина или анти-метаболиты Агонисты холецистокинина
Снижение всасывания жира путем ингибирования желудочной и панкреатической липазы	Орлистат
Влияние на депонирование жира	RO22-0654 (изучается)

Единственным препаратом этого класса, применяемым при ожирении в подростковом возрасте, является орлистат. Н. Т. Старкова (2002) в открытом неконтролируемом исследовании после 6 месяцев применения препарата выявила у юношей с ожирением уменьшение объема абдоминальной жировой ткани на 14%, массы тела — более чем на 10% от первоначальных показателей [472]. Степень снижения массы тела зависела от индивидуальной реакции пациентов на орлистат, а не от исходного ИМТ. Отмечена нормализация базального уровня инсулина и глюкозо-инсулинового индекса; у половины пациентов — уменьшение постпрандиального уровня инсулина. При лечении установлены антиатерогенные эффекты препарата: нормализация уровня холестерина при гиперхолестеринемии, повышение содержания ЛПВП. Результаты слепого рандомизированного контролируемого исследования по применению орлистата в сочетании с изменением пищевого и двигательного режимов у 539 подростков с ожирением показали уменьшение ИМТ ($-0,55 \text{ кг/м}^2$) и ОТ ($-1,33 \text{ см}$) при увеличении этих показателей в группе плацебо ($+0,31 \text{ кг/м}^2$, $p < 0,01$ и $+0,12 \text{ см}$, $p < 0,05$ соответственно). У 17 пациентов с высокой толерантностью к лечению наблюдалось значительное снижение ИМТ ($-2,0 \text{ кг/м}^2$). Не выявлено достоверного влияния на изменение концентрации глюкозы и инсулина при нарушении углеводного обмена [473]. В другой работе отмечено уменьшение массы тела ($-4,4 \pm 4,6 \text{ кг}$), ИМТ ($-1,9 \pm 2,5 \text{ кг/м}^2$) у детей с ожирением при приеме препарата по сравнению с контрольной группой. Установлена тенденция снижения показателей общего холестерина ($-0,55 \pm 0,64 \text{ ммоль/л}$), ЛПНП ($-0,45 \pm 0,41 \text{ ммоль/л}$), базального уровня инсулина ($-95,1 \pm 132,0 \text{ пмоль/л}$), глюкозы натощак ($-0,85 \pm 0,41 \text{ ммоль/л}$) и повышение чувствительности к инсулину при уменьшении массы тела [473].

У нас есть собственный клинический опыт применения орлистата при лечении детей с морбидным ожирением старше 12 лет. На рисунках 5.1 и 5.2 (вклейка 4) представлена кривая ИМТ и фотографии пациента, находившегося на комбинированном лечении, включая прием орлистата в течение 12 мес. в суточной дозе 360 мг.

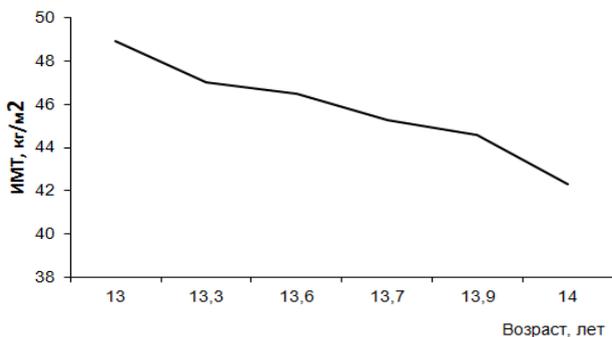


Рисунок 5.1 — Динамика ИМТ пациента П. с морбидным ожирением при 12-месячном лечении орлистатом

Одна из теорий развития гипоталамического ожирения у детей гласит, что повреждение ядер вентромедиального гипоталамуса с отсутствием торможения эфферентного пути вагусного нерва, который действует на панкреатические β -клетки, вызывает гиперсекрецию инсулина в ответ на пищевой раздражитель. Повышенная секреция инсулина способствует накоплению энергии в жировой ткани, приводя к ожирению [474]. Возможным механизмом действия аналога соматостатина — октреотида — является связывание рецептора-5 соматостатина на мембране β -клеток с нарушением закрытия их кальциевых каналов, что подавляет раннюю фазу секреции инсулина. Из других механизмов влияния октреотида на массу тела рассматривают прямое действие препарата на аппетит и адипоциты, взаимодействие с гастроинтестинальными гормонами. Проведенное R. H. Lustig (2003) двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по применению октреотида (5–15 мкг/кг/сут) у детей с гипоталамическим ожирением выявило достоверное уменьшение степени прибавки массы тела ($+1,6 \pm 0,6$) и ИМТ ($-0,2 \pm 0,2$ кг/м²) относительно группы плацебо ($9,7 \pm 1,7$ кг, $p < 0,001$ и $+2,3 \pm 0,5$ кг/м², $p < 0,001$ соответственно) и подавление гиперсекреции инсулина [474]. Высокая стоимость препарата, парентеральная форма введения, возможные побочные эффекты (подавление секреции соматотропного и тиреотропного гормона, гастроинтестинальная и кардиальная дисфункции) ограничивают его использование в медикаментозной коррекции массы тела [431].

В педиатрической практике у детей старше 10 лет с осложненными формами ожирения (инсулинорезистентность, нарушения углеводного обмена, синдром поликистозных яичников) применяется метформин (группа бигуанидов). Основной механизм действия препарата заключается в

снижении продукции глюкозы печенью через активацию рецептора инсулина посредством субстрата-2 инсулинового рецептора. Метформин улучшает периферическую чувствительность к инсулину, снижает липогенез в жировой ткани [457].

К настоящему времени завершено 3 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования по применению метформина у детей с инсулинорезистентностью, нормальной толерантностью к глюкозе и наличиемотягощенного семейного анамнеза по сахарному диабету 2 типа [476–478]. В работе S. Srinivasan (2006) у 13 мальчиков 9–19 лет с ожирением и инсулинорезистентностью по сравнению с плацебо отмечено достоверное снижение массы тела (-4,35 кг, $p=0,02$), ИМТ (-1,26 кг/м², $p=0,002$), ОТ (-2,8 см, $p=0,003$), подкожного жирового депо (-52,5 см², $p=0,002$) и базального уровня инсулина (-2,2 мЕД/л, $p=0,011$). У 45% детей, принимавших препарат, и у 27% пациентов группы контроля улучшилась чувствительность к инсулину ($p=0,21$) [476]. Результатами исследования M. Freemark (2001) стало уменьшение у 29 пациентов ИМТ (3,6% относительно группы контроля), показателей лептинемии, базальных уровней глюкозы (-0,54 ммоль/л) и инсулина (-83,3 пмоль/л) даже без ограничений пищевого калоража [477]. При изучении влияния метформина на фоне низкокалорийной диеты у детей с ожирением отмечено снижение массы тела на 2,7% относительно группы контроля, а также концентрации лептина, инсулина, глюкозы [478]. При лечении метформином показано уменьшение ИМТ и инсулинорезистентности у девочек с гиперандрогенией [456]. Влияние препарата на липидный профиль детей с ожирением, в отличие от взрослых пациентов, по данным публикаций плацебо-контролируемых работ различно. Не установлено достоверного изменения концентрации липидов в двух исследованиях, в третьем выявлено уменьшение показателей холестерина (-14 мг/дл), триглицеридов (-47 мг/дл), СЖК (-0,07 ммоль/л). В работе E. A. Оуд с соавт. (2007) по оценке эффективности 6-месячного приема метформина детьми с метаболическим синдромом отмечена положительная динамика уменьшения ИМТ (-8,3%), ОТ/ОБ (-6,8%), снижение базальной инсулинемии (-14%) и улучшение индекса ИР (-19,8%) [304].

Мы проанализировали влияние кратковременной (12 недель) комплексной терапии метформином на снижение массы тела и инсулинорезистентность у 52 детей с ожирением и нарушением гликемии натощак [479]. Средняя суточная доза метформина гидрохлорида составляла 1500 мг у 65,4% пациентов ($n=34$), 2000 мг — в 34,6% случаев ($n=18$).

Следует подчеркнуть особенности анамнестических данных обследованных: доля детей с массой ≥ 4000 г при рождении составила 23,1%, ма-

ловесные новорожденные (масса ≤ 2800 г при рождении при нормальном сроке гестации) — 26,9% случаев. Обследованные пациенты имели отягощенный семейный анамнез по ожирению (26,9%), СД 2 типа (34,6%). У всех детей показатели ИМТ превышали 95-ю перцентиль для пола и возраста. Значения индекса ОТ/ОБ указывали на абдоминальный тип ожирения (таблица 5.17), что предопределяло высокий риск формирования метаболических нарушений.

Таблица 5.17 — Клинические характеристики пациентов до терапии (M \pm m)

Показатель	Мальчики (n=32)	Девочки (n=20)
Возраст, лет	16,09 \pm 1,64	14,35 \pm 2,91
ИМТ, кг/м ²	31,49 \pm 0,80	30,78 \pm 0,87
ОТ/ОБ	0,92 \pm 0,04	0,87 \pm 0,02
САД, мм рт. ст.	125,37 \pm 2,1	130,37 \pm 3,1
ДАД, мм рт. ст.	65,60 \pm 1,7	78,60 \pm 1,4
Общий холестерин, ммоль/л	4,36 \pm 0,56	5,07 \pm 0,57
ТГ, ммоль/л	1,44 \pm 0,61	1,47 \pm 0,38
Базальный уровень глюкозы, ммоль/л	5,80 \pm 0,14	5,72 \pm 0,09
Гликемия через 2 ч после ГТТ, ммоль/л	7,14 \pm 1,09	7,17 \pm 0,99
Базальный уровень инсулина, мМЕ/л	20,22 \pm 2,45	22,66 \pm 2,84

До начала приема метформина значения индексов ИГ и НОМА_{ИР} указывали на ИР у пациентов обоего пола [405–407]. При проведении ГТТ определялся повышенный базальный уровень глюкозы, характерный для нарушения гликемии натощак, стимулированные показатели гликемии соответствовали норме [400]. Анализ динамики ИМТ при использовании метформина выявил тенденцию к снижению массы тела, начиная с 4-й недели приема препарата. Достоверное изменение показателей ИМТ отмечено у пациентов на 12-й неделе лечения (31,14 \pm 0,97 и 28,05 \pm 0,78 кг/м² соответственно, $p < 0,05$). Различий в значениях индекса ОТ/ОБ к концу курса терапии не наблюдалось ($p > 0,05$). Анализ основных показателей липидного обмена не выявил изменений концентрации холестерина и ТГ ($p > 0,05$), что совпадает с данными исследования M. Freemark (2001) [477].

Анализ базального уровня глюкозы на 12-й неделе приема метформина гидрохлорида выявил достоверное снижение ($p < 0,05$) показателей по сравнению с исходным уровнем. После завершения курса лечения концентрация глюкозы натощак и через 2 ч после ГТТ соответствовала нормаль-

ным показателям углеводного обмена; отмечено уменьшение базального уровня инсулина до показателей нормы диагностического набора (таблица 5.18). Полученные нами результаты свидетельствуют о существенном улучшении чувствительности тканей к инсулину со снижением базальной инсулинорезистентности на 59,6% на 12-й неделе терапии.

Таблица 5.18 — Динамика показателей углеводного обмена и инсулинорезистентности при лечении метформином

Время исследования, нед.	Уровень глюкозы		Базальный уровень инсулина, мМЕ/л	Индекс	
	натощак, ммоль/л	через 2 ч после ГТТ, ммоль/л		И/Г	НОМА _{ир}
0-я	5,76±0,14	7,14±0,34	21,44±2,44	3,72±0,08	5,49±0,90
12-я	5,11±0,08*	6,67±0,28	14,39±2,34*	2,82±0,07*	3,27±0,19*

Примечание — *При сравнении с исходным показателем $p < 0,05$.

Мы провели анализ эффективности долговременных программ по снижению массы тела пациентов с ожирением допубертатного ($n=82$, мальчиков — 48, девочек — 34) и пубертатного ($n=90$, мальчиков — 50, девочек — 40) возраста на протяжении 1, 3, 6 и 12 мес. при разных видах лечения: диета; диета+спорт; диета+метформин. Для анализа были использованы показатели массы тела, ИМТ, ОТ (таблицы 5.19, 5.20, 5.21, 5.22).

Таблица 5.19 — Распределение пациентов допубертатной группы по видам лечения, n (%)

Диета		Диета+спорт	
Девочки	Мальчики	Девочки	Мальчики
30 (36,6)	30 (36,6)	4 (4,8)	18 (22,0)

Примечания — χ^2 Пирсона=6,715, $p=0,01$; коэффициент корреляции Пирсона, Спирмена=0,3, $p=0,009$.

Таблица 5.20 — Распределение пациентов пубертатной группы по видам лечения, n (%)

Диета		Диета+спорт		Диета+метформин	
Девочки	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	Мальчики
30 (33,7)	30 (33,7)	1 (1,1)	12 (12,4)	9 (10,1)	8 (9,0)

Примечания — χ^2 Пирсона=7,559, $p=0,023$; коэффициент корреляции Пирсона=0,048, $p > 0,05$; коэффициент корреляции Спирмена=0,095, $p > 0,05$.

Таблица 5.21 — Антропометрические характеристики подгрупп пациентов допубертатного возраста

Показатель		Диета (n=60)	Диета+спорт (n=22)
Возраст	M±SD	7,5±2,6 ^a	8,5±2,2 ^a
	ранги	38,08 ^a	48,11 ^a
Масса	M±SD	42,5±14,9 ^a	49,3±16,1 ^a
	ранги	39,08 ^a	48,09 ^a
Рост	M±SD	129,7±18,2 ^b	138,3±12,9 ^b
	ранги	38,37 ^c	50,05 ^c
ИМТ	M±SD	24,1±3,5 ^a	25,1±4,5 ^a
	ранги	40,25 ^a	43,14 ^a
ОТ	M±SD	73,5±11,0 ^a	78,6±12,0 ^a
	ранги	37,2 ^a	46,1 ^a

Примечания — ^ap>0,05; ^bp=0,022; ^cp=0,049.

Таблица 5.22 — Антропометрические характеристики подгрупп пациентов пубертатного возраста

Показатель		Диета (n=60)	Диета+спорт (n=13)	Диета+метформин (n=17)
Возраст	M±SD	13,5±2,1 ^a	13,8±2,0 ^a	13,9±1,6 ^a
	ранги	43,96 ^a	47,92 ^a	49,09 ^a
Масса	M±SD	82,1±17,4 ^{a, b}	82,1±18,3 ^{a, c}	101,4±25,3 ^{b, c}
	ранги	41,71 ^c	43,23 ^c	60,62 ^c
Рост	M±SD	163,6±10,4 ^a	164,9±13,6 ^a	168,6±8,9 ^a
	ранги	42,75 ^a	47,81 ^a	53,44 ^a
ИМТ	M±SD	30,3±3,9 ^{a, d}	29,8±3,7 ^{a, e}	35,5±7,4 ^{d, e}
	ранги	42,72 ^h	38,31 ^h	60,79 ^h
ОТ	M±SD	92,1±10,8 ^{a, f}	89,6±11,7 ^{a, g}	102,7±15,8 ^{f, g}
	ранги	42,09 ^a	36,81 ^a	56,78 ^a

Примечание — ^ap>0,05; ^bp=0,002; ^cp=0,028; ^dp=0,001; ^ep=0,007; ^fp=0,01; ^gp=0,017; ^hp=0,024.

В основу рекомендаций по диете положены:

- 1) оценка исходного суточного калоража с выделением высококалорийных продуктов (по представленным пищевым дневникам);
- 2) ограничение калорийности за счет уменьшения (исключения) потребления легкоусвояемых углеводов и тугоплавких жиров (общая кало-

рийность пищевого рациона была уменьшена на 15–20% по сравнению с возрастной нормой) (таблица 5.3);

3) анализ выполнения рекомендаций с оценкой пищевых дневников в динамике согласно контрольным срокам (не менее 4 дней).

Оценка физической активности проводилась с помощью опросника RAQ-C, в которых она разделена на 4 группы (см. раздел 2.2).

Анализ долговременной эффективности разных видов лечения в группах детей допубертатного возраста показал отсутствие разницы между значениями ИМТ через 1, 3, 6, 12 мес. наблюдения и тенденцию к более быстрой нормализации показателя при комплексной терапии (диета+спорт) (таблица 5.23). У пациентов обеих групп отмечено достоверное уменьшение ИМТ через 12 мес. лечения по сравнению с исходными ($p=0,012$). При оценке динамики значений ОТ установлено отсутствие разницы показателя через 1–12 мес. и тенденцию к уменьшению при комплексной терапии (диета+спорт) (таблица 5.24).

Таблица 5.23 — Динамика ИМТ при разных видах терапии в группе детей допубертатного возраста

ИМТ	Диета (n=60) ^a	Диета+спорт (n=22) ^a
Исходный	24,26±3,54	25,08±4,38
Через 1 мес.	24,21±3,56	24,89±4,29
Через 3 мес.	24,13±3,69	24,52±4,22
Через 6 мес.	24,00±4,07	23,97±4,43
Через 12 мес.	23,75±5,31	22,87±5,72

Примечание — ^aВнутри групп $p>0,05$.

Таблица 5.24 — Динамика ОТ при разных видах терапии в группе детей допубертатного возраста

ОТ	Диета (n=60) ^a	Диета+спорт (n=22) ^a
Исходная	77,58±11,03	80,53±11,68
Через 1 мес.	77,66±10,99	80,39±10,95
Через 3 мес.	77,84±11,16	80,10±9,83
Через 6 мес.	78,10±12,02	79,66±9,24
Через 12 мес.	78,61±15,36	78,79±12,2

Примечание — ^aВнутри групп $p>0,05$.

У пациентов с ожирением пубертатного возраста отмечалось отсутствие достоверной разницы между исходными показателями массы тела

в группах 1 (диета) и 2 (диета + спорт). В группу 3 (диета + метформин) были включены пациенты с осложненным вариантом ожирения, у которых в течение 6 предшествующих месяцев немедикаментозные методы коррекции массы тела не дали эффекта. Исходные значения массы тела детей группы 3 (диета + метформин) достоверно превышали аналогичные показатели детей 1 и 2 группы (таблица 5.25). В группе 1 через 3 мес. терапии отмечалось постепенное увеличение массы тела относительно исходных показателей ($p=0,012$), более выраженное через 12 мес. наблюдения ($p=0,012$). В группе 2 выявлена тенденция к снижению значений массы за период наблюдения 1–12 мес., однако достоверной разницы между исходными и конечными точками не получено ($p>0,05$). У пациентов, получавших комплексное лечение «диета + метформин» наблюдалась тенденция к уменьшению массы тела через 1, 3, 6, 12 мес., но достоверных различий между исходными и окончательными результатами не получено ($p>0,05$).

Таблица 5.25 — Динамика показателей массы при разных видах терапии в группе детей пубертатного возраста

Масса	1 (диета) (n=60) ^a	p 1–2	2 (диета+спорт) (n=13) ^b	p 2–3	3 (диета+метформин) (n=17) ^c	p 1–3
1 исходная	82,09±17,35	>0,05	82,13±18,27	>0,05	101,41±25,26	0,008
2 через 1 мес.	82,07±17,38	>0,05	81,91±18,19	>0,05	101,22±25,09	0,009
3 через 3 мес.	83,40±17,97	>0,05	81,65±17,25	>0,05	100,56±23,90	0,018
4 через 6 мес.	84,71±19,40	>0,05	81,17±16,41	0,047	99,70±23,09	0,034
5 через 12 мес.	87,32±29,95	>0,05	80,22±15,41	0,042	97,99±23,27	>0,05

Примечание — ^aВ группе между массой 1 и 2 $p>0,05$; между массой 1 и 3, 4, 5 $p=0,012$; ^bв группе между массой 1 и 2 $p=0,003$; между массой 1 и 3, 4, 5 $p>0,05$; ^cв группе между массой 1, 2, 3, 4 и 5 $p>0,05$.

Исходные показатели ИМТ в группах 1 (диета) и 2 (диета + спорт) не имели достоверных различий. ИМТ пациентов группы 3 до начала комплексной терапии «диета + метформин» достоверно превышали аналогичные показатели детей 1 и 2 группы (таблица 5.26) и указывали на наличие морбидной формы ожирения [233]. В группе 1 на протяжении всего периода наблюдения в контрольные сроки не выявлено изменений показателей ИМТ ($p>0,05$). У детей, находившихся на лечении «диета + спорт», отмечено снижение ИМТ в течение 12 мес. относительно исхо-

дного, начиная с 1-го месяца терапии ($p=0,003$). У пациентов, получавших комплексное лечение «диета + метформин», наблюдалась тенденция к уменьшению ИМТ через 3, 6 и 12 мес., однако достоверных различий между исходными и окончательными результатами не получено ($p>0,05$).

Таблица 5.26 — Динамика показателей ИМТ при разных видах терапии (группа пубертатного возраста)

Масса	1 (диета) ($n=60$) ^а	p 1–2	2 (диета+спорт) ($n=13$) ^б	p 2–3	3 (диета+метформин) ($n=17$) ^с	p 1–3
1 исходная	30,33±3,90	>0,05	29,83±3,70	0,02	35,46±7,45	0,012
2 через 1 мес.	30,31±3,96	>0,05	29,61±3,29	0,02	35,26±7,27	0,013
3 через 3 мес.	30,27±4,32	>0,05	29,18±3,53	0,01	34,87±6,96	0,016
4 через 6 мес.	30,22±5,29	>0,05	28,53±3,45	0,008	34,29±6,66	0,037
5 через 12 мес.	30,10±8,00	>0,05	27,23±3,63	0,009	31,13±6,70	>0,05

Примечание — ^аВ группе между ИМТ 1, 2, 3, 4 и 5 $p>0,05$; ^бв группе между ИМТ 1, 2, 3, 4 и 5 $p=0,003$; ^св группе между ИМТ 1, 2, 3, 4 и 5 $p>0,05$.

Нами установлено отсутствие достоверных различий в исходных показателях ОТ в группах 1 (диета) и 2 (диета + спорт). Исходные значения ОТ пациентов группы 3, находившихся на терапии «диета + метформин», достоверно превышали аналогичные показатели детей 1 и 2 группы (таблица 5.27) и указывали на абдоминальный тип распределения жировой массы. Оценка динамики значений ОТ при долговременном лечении детей с ожирением пубертатного возраста выявила отсутствие достоверной разницы в показателях ОТ через 1–12 мес. наблюдения вне зависимости от типа лечения, однако у пациентов 3 группы отмечена тенденция к уменьшению окружности талии.

Таким образом, оценка эффективности долговременных немедикаментозных программ по снижению массы тела у детей допубертатного возраста показала достоверное уменьшение показателей ИМТ через 12 мес. лечения по сравнению с исходными ($p=0,012$). У пациентов пубертатного возраста, которые выполняли только рекомендации по диете, не выявлено изменение показателей ИМТ ($p>0,05$) на протяжении всего периода наблюдения. У детей, находившихся на комплексном немедикаментозном лечении (диета+спорт), отмечено снижение ИМТ на протяжении 12 мес. наблюдения относительно исходных значений, начиная с 1-го меся-

ца терапии ($p=0,003$). У пациентов с медикаментозным вмешательством (диета+метформин) наблюдалась тенденция к уменьшению ИМТ через 3, 6 и 12 мес., однако достоверных различий между исходными и окончательными результатами не получено ($p>0,05$).

Таблица 5.27 — Динамика показателей ОТ при разных видах терапии в группе детей пубертатного возраста

ОТ	1 (диета) ($n=60$) ^а	р (между 1 и 2)	2 (диета+спорт) ($n=13$) ^б	р (между 2 и 3)	3 (диета+ метформин) ($n=17$) ^с	р (между 1 и 3)
Исходный	91,80±10,38	>0,05	88,89±11,48	0,035	104,19±17,94	0,04
Через 1 мес.	91,82±10,28	>0,05	88,86±10,24	>0,05	103,83±17,65	>0,05
Через 3 мес.	91,85±10,42	>0,05	88,81±10,09	>0,05	103,11±17,13	>0,05
Через 6 мес.	91,89±11,38	>0,05	88,73±9,55	>0,05	102,03±16,52	>0,05
Через 12 мес.	91,98±15,22	>0,05	88,57±11,27	>0,05	99,86±15,97	>0,05

Примечание — ^аВ группе между ОТ 1, 2, 3, 4 и 5 $p>0,05$; ^бв группе между ОТ 1, 2, 3, 4 и 5 $p>0,05$; ^св группе между ОТ 1, 2, 3, 4 и 5 $p>0,05$.

В настоящее время активно обсуждается значение дофаминергической системы головного мозга в формировании пищевого поведения. Дофамин — основной нейромедиатор, участвующий в регуляции нейроэндокринного механизма высвобождения гормонов, эмоционального поведения, «реакции подкрепления», включая удовлетворение пищей. Его дефицит вызывает изменение аппетита [151, 152]. Результаты экспериментальных работ свидетельствуют о супрессивном влиянии дофамина на гипоталамическую регуляцию аппетита [480, 481]. Основную роль играет взаимодействие дофамина с D2-рецепторами, расположенными в латеральном и вентромедиальном гипоталамусе. Эти области мозга содержат рецепторы к гормонам, которые влияют на аппетит и связаны с развитием ожирения: лептину, инсулину, проопиомеланокортину и пептидам меланокортина [151, 152]. Указанное определяет целесообразность использования агонистов дофамина в коррекции ожирения. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании A. Cincotta (1996) показал улучшение толерантности к глюкозе ($p<0,02$) и снижение массы тела и жирового депо у взрослых пациентов с выраженным ожирением (относительно группы плацебо 6,3±1,5 и 5,4±1,1 кг; 0,9±1,0 и 1,5±0,6 кг соответственно, $p<0,01$) при 18-недельном применении D2-агониста нейротрансмиттера дофамина — бромкриптина [480].

С целью оценки влияния бромкриптина (суточная доза 2,5 мг) на величину показателей лептинемии, ИМТ, динамику булемических реакций нами проведено изучение этих параметров у 14 подростков с гипоталамическим ожирением в течение 12 нед. [481]. После завершения приема препарата у 50,7% обследованных отмечено ограничение суточного калоража пищевого рациона с подавлением булемических реакций в 100% случаев. Установлено достоверное снижение показателей массы и ИМТ (с $109,50 \pm 2,04$ до $103,50 \pm 1,92$ кг и с $37,26 \pm 0,81$ до $35,18 \pm 0,52$ кг/м² соответственно, $p < 0,05$). Уменьшение базального уровня лептина относительно исходного зарегистрировано на 8-й неделе приема препарата ($12,27 \pm 2,79$ нг/мл у девочек и $4,78 \pm 0,68$ нг/мл у мальчиков, $p < 0,05$) и предшествовало снижению весовых показателей. По нашему мнению, препараты Д2-агонистов дофамина являются перспективным фармакологическим средством коррекции массы тела при гипоталамических формах ожирения у детей за счет нормализации нейромедиаторных взаимосвязей и уменьшения проявления нейроэндокринной дисфункции гипоталамо-гипофизарной системы.

Лечение морбидных и осложненных форм детского ожирения традиционными немедикаментозными методами (диета, адекватная ФА, изменение образа жизни), а также с использованием фармакологических средств не всегда имеет успех. Показано, что применение у взрослых пациентов метода бариатрической хирургии приводит к значительному долговременному снижению массы тела, минимизации сопутствующих проблем, включая СД 2 типа, гипертензию, синдром апноэ. Подобные результаты хирургического вмешательства отмечены в немногочисленных исследованиях у подростков с ожирением [431, 456, 457]. Полагают, что показания для проведения бариатрической хирургии у подростков должны быть аналогичны таковым у взрослых [483]. В настоящее время эти критерии остаются предметом дискуссии. Рекомендации Консенсуса Детского эндокринологического общества (Pediatric Endocrine Society) (2008) по предупреждению и лечению детского ожирения диктуют ограниченное применение бариатрической хирургии у подростков. Критериями включения служат:

- ИМТ ≥ 50 кг/м², при наличии значительных осложнений — ИМТ ≥ 40 кг/м²;
- соответствие полового созревания пациента стадии IV или V по Таннеру;
- показатели актуального роста, близкие к генетически детерминированным значениям;
- прогрессирующее увеличение массы тела на фоне программ изменения образа жизни;
- семейная поддержка.

По мнению J. S. Pratt (2009), претендентами на данный вид вмешательства могут быть подростки с $\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$ и выраженными осложнениями заболевания, включая СД 2 типа, синдром обструктивных апноэ-гиппноэ во сне и (или) с $\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$ и наличием артериальной гипертензии, дислипидемии, гастроэзофагального рефлюкса, и (или) эмоциональными нарушениями [485]. Пациент и его семья должны понимать, что бариатрическая хирургия не является методом лечения ожирения и что на протяжении всей жизни необходимо продолжать выполнять рекомендации по питанию, ФА, образу жизни [484].

Терапия ожирения в детском возрасте представляет собой сложную задачу, включающую комплексное применение немедикаментозных и фармакологических средств коррекции массы тела. Акцент при этом делается на выработку у ребенка постоянной мотивации на снижение массы, долгосрочных навыков правильного пищевого поведения и двигательной активности, которые должны остаться с ним на всю жизнь. Лекарственные препараты рассматриваются как вспомогательный метод лечения детского ожирения. Все используемые в педиатрической практике средства коррекции избыточной массы тела должны быть нацелены на решение основной задачи — формирование у ребенка с ожирением здорового образа жизни и обретение им соматического и эмоционального благополучия.

В настоящее время приоритетным направлением в решении проблемы детского ожирения должна стать первичная профилактика с привлечением всех заинтересованных сторон: правительства, государственных структур и министерств, индустрии, частного сектора, общественных организаций, медийных средств, школы, семьи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная монография посвящена рассмотрению темы ожирения с точки зрения детского эндокринолога. В настоящее время результаты эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о большой медико-социальной значимости проблемы избыточной массы тела и ожирения среди детей, которая обусловлена не только значительной распространенностью ожирения в детской популяции, но и доказанным риском развития осложненных и морбидных форм заболевания. Последние связаны со значительными экономическими затратами на лечение и реабилитацию этой категории пациентов, «вкладом» в показатель общей смертности у взрослых.

При написании работы автор стремилась выделить совокупность ранних факторов риска (генетических, внешних, поведенческих, семейных и метаболических) формирования избыточной массы тела у детей; оценить роль генетического полиморфизма и внутриутробного программирования при детском ожирении; определить группы высокого риска развития осложненных и морбидных форм заболевания. Наиболее обоснованными с клинических и социально-экономических позиций подходами, направленными на устранение и минимизацию отрицательного воздействия факторов риска, являются раннее выявление избыточной массы тела; профилактика избыточной массы тела в зависимости от группы риска развития ожирения; рациональный выбор лечебных мероприятий при разных формах заболевания.

В то же время эффективная профилактика и адекватная терапия избыточной массы тела в детской популяции представляют сложную задачу, к сожалению, не всегда решаемую. Детское ожирение является только видимой верхушкой айсберга, следствием стереотипа жизни и питания ребенка и его родителей, влиянием социальных детерминант. Трудность ведения детей с избыточной массой тела зачастую обусловлена низкой семейной мотивацией к снижению и длительной стабилизации массы тела ребенка.

Следует еще раз подчеркнуть, что рекомендуемой целью коррекции массы тела для всех групп детей с ожирением является снижение индекса массы тела ниже 90-й перцентили при адекватной физической активности и рациональном сбалансированном питании. Необходим индивидуальный подход к каждому ребенку с ожирением с учетом готовности и согласия пациента и его семьи на изменение стереотипа физической активности и питания. Отсутствие индивидуальной и семейной мотивации при безуспешной попытке внедрения программы по коррекции массы тела может

вызывать психоэмоциональные нарушения у ребенка с отказом от проведения лечения, препятствовать достижению оптимальной массы тела в будущем.

У большого числа детей с ожирением, особенно с морбидными и осложненными формами заболевания, дополнительная медикаментозная поддержка наряду с немедикаментозными методами составляет часть индивидуальной комплексной программы по снижению и поддержанию массы тела. Возрастное ограничение использования лекарственных средств для лечения ожирения и коррекции пищевого поведения, отсутствие рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности медикаментозной терапии затрудняет определение тактики ведения детей с разными вариантами ожирения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ожирение у подростков. Альтернативные подходы к диетотерапии / Т. В. Сорвачева [и др.] // Леч. врач. – 2006. – № 4. – С. 50–54.
2. Нетребенко, О.К. Ожирение у детей: истоки проблемы и поиски решений / О. К. Нетребенко // Педиатрия. – 2011. – № 6. – С. 104–113.
3. Bouchard, C. Childhood obesity: are genetic differences involved? / C. Bouchard // Am. J. Clin. Nutr. – 2009. – Vol. 89, № 5. – P. 1494S–1501S.
4. Lobstein, T. Obesity in children and young people: a crisis in public health / T. Lobstein, L. Baur, R. Uauy; IASO International Obesity TaskForce // Obes. Rev. 2004. – Vol. 5, suppl. 1. – P. 4–104.
5. International Obesity TaskForce. Childhood obesity [Electronic resource]. – Mode of access : <http://www.ietf.org/childhoodobesity.asp> . – Date of access : 20 Aug. 2008.
6. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health. [Electronic resource]. – Mode of access : http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_what/en/index.html. – Date of access : 20 Aug. 2008.
7. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004 // C.L. Orgen [et al.] // JAMA. – 2006. – Vol. 295, № 13. – P. 1549–1555.
8. Orgen, C.L. High body mass index for age amonds US children and adolescents, 2003–2006 / C.L. Orgen, M.D. Carroll, K.M. Flegal // JAMA. – 2008. – Vol. 299, № 20. – P. 2401–2405.
9. Zhao, J. Genetics of childhood obesity / J. Zhao, S.F. Grant // J. Obesity. – 2011. – Vol. 2011. – P. 845148.
10. Endocrinology of fat, metabolism, and appetite / R.L. Batterham [et al.] // Endocrinology: basic and clinical principles / eds. S. Melmed, P.M. Conn. – N. Y. : Humana Press Inc. ; Totowa, 2005. – P. 375–390.
11. Kennedy, G.C. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat / G.C. Kennedy // Prog. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. – 1953. – Vol. 140. – P. 579–592.
12. Harris, R.B. Dynamics of recovery of body composition after overfeeding, food restriction or starvation of mature female rats / R.B. Harris, T.R. Kasser, R.J. Martin // J. Nutr. – 1986. – Vol. 116, № 12. – P. 2536–2546.
13. Harris, R.B. Role of set-point theory in regulation of body weight / R.B. Harris // Faseb. J. – 1990. – Vol. 4, № 15. – P. 3310–3318.
14. Faust, I.M. Surgical removal of adipose tissue alters feeding behavior and the development of obesity in rats / I. M. Faust, P.R. Johnson, J. Hirsch // Science. – 1977. – Vol. 197, № 4301. – P. 393–396.

15. Ожирение и нарушения липидного обмена : пер. с англ. / под ред. Г.М. Кроненберг [и др.]. – М. : Рид Элсивер, 2010. – 264 с.
16. Appetite control / K. Wynne [et al.] // *J. Endocrinology*. – 2005. – Vol. 184, № 2. – P. 291–318.
17. The neuropeptide Y/agouti gene-related protein (AGRP) brain circuitry in normal, anorectic, and monosodium glutamate-treated mice / C. Broberger [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1998. – Vol. 95, № 25. – P. 15043–15048.
18. The arcuate nucleus as a conduit for diverse signals relevant to energy homeostasis / R.D. Cone [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2001. – Vol. 25, suppl. 5. – P. S63–S67.
19. Leptin activates hypothalamic CART neurons projecting to the spinal cord / C.F. Elias [et al.] // *Neuron*. – 1998. – Vol. 21, № 6. – P. 1375–1385.
20. Coexpression of Agrp and NPY in fasting-activated hypothalamic neurons / T.M. Hahn [et al.] // *Nat. Neurosci.* – 1998. – Vol. 1, № 4. – P. 271–272.
21. Effects of intracerebroventricular injection of neuropeptide Y on energy metabolism / C.J. Billington [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1991. – Vol. 260, № 2, pt. 2. – P. R.321–R327.
22. Neuropeptide Y suppresses sympathetic activity to interscapular brown adipose tissue in rats / M. Egawa [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1991. – Vol. 260, № 2, pt. 2. – P. R.328–R334.
23. Agouti gene-related protein (AGRP) has a central inhibitory action on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis; comparisons between the effect of AGRP and neuropeptide Y on energy homeostasis and the HPT axis / C. Fekete [et al.] // *Endocrinology*. – 2002. – Vol. 143, № 10. – P. 3846–3853.
24. Thorsell, A. Diverse functions of neuropeptide Y revealed using genetically modified animals / A. Thorsell, M. Heilig // *Neuropeptides*. – 2002. – Vol. 36, № 2–3. – P.182–183.
25. Role of melanocortinergergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome / W. Fan [et al.] // *Nature*. – 1997. – Vol. 385, № 6612. – P. 165–168.
26. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice / D. Huszar [et al.] // *Cell*. – 1997. – Vol. 88, № 1. – P. 131–141.
27. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin-4 receptor deficiency / I.S. Farooqi [et al.] // *J. Clin. Invest.* 2000. – Vol. 106, № 2. – P. 271–279.
28. Molecular genetics of human obesity-associated MC4R mutations / C. Lubrano-Berthelie[r] [et al.] // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2003. – Vol. 994. – P. 49–57.
29. Intracellular retention is a common characteristic of childhood obesity-associated MC4R mutations / C. Lubrano-Berthelie[r] [et al.] // *Hum. Mol. Genetics*. – 2003. – Vol. 12, № 2. – P. 145–153.

30. A polymorphism in the human agouti-related protein is associated with late-onset obesity / G. Argyropoulos [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2002. – Vol. 87, № 9. – P. 4198–4202.
31. Brainstem application of melanocortin receptor ligands produces long-lasting effects on feeding and body weight / H.J. Grill [et al.] // *J. Neurosci.* – 1998. – Vol. 18, № 23. – P. 10128–10135.
32. Williams, D.L. The role of the dorsal vagal complex and the vagus nerve in feeding effects on melanocortin-3/4 receptor stimulation / D.L. Williams, J.M. Kaplan, H.J. Grill // *Endocrinology.* – 2000. – Vol. 141, № 4. – P. 1332–1337.
33. Fan, W. Cholecystokinin-mediated suppression of feeding involves the brainstem melanocortin system / W. Fan, K.L. Ellacott, I.G. Halatchev // *Nat. Neurosci.* – 2004. – Vol. 7, № 4. – P. 335–336.
34. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour / D. Qu, D.S. Ludwig, S. Gammeltoft // *Nature.* – 1996. – Vol. 380, № 6571. – P. 243–247.
35. Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity / J. Hara [et al.] // *Neuron.* – 2001. – Vol. 30, № 2. – P. 345–354.
36. Ludwig, D.S. Melanin-concentrating hormone overexpression in transgenic mice leads to obesity and insulin resistance / D.S. Ludwig [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 107, № 3. – P. 379–386.
37. Saper, C.B. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating / C.B. Saper, T. C. Chou, J.K. Elmquist // *Neuron.* – 2002. – Vol. 36, № 2. – P. 199–211.
38. Rajala, M.W. The adipocyte – at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis/ M.W. Rajala, P.E. Scherer // *Endocrinology.* – 2003. – Vol. 144, № 9. – P. 3765–3773.
39. Gaillard, S. Adipose tissue as an endocrine organ / S. Gaillard, R. Gaillard // *Obes. Metab.* – 2007. – Vol. 3. – P. 191–205.
40. Usefulness of serum adiponectin level as a diagnostic marker of meta-bolic syndrome in obese Japanese children / Y. Ogawa [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2005. – Vol. 14, № 1. – P. 51–57.
41. Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin / F. Abbasi [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 53, № 3. – P. 585–590.
42. Ивлева, А. Я. Ожирение — проблема медицинская, а не косметическая / А. Я. Ивлева, Е. Г. Старостина. – М. : [б.и.], 2002. – 176 с.
43. Lowell, B.B. Beta-adrenergic receptors, diet-induced thermogenesis, and obesity / B.B. Lowell, E.S. Bachman // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278, № 32. – P. 29385–29388.

44. BetaAR signaling required for diet-induced thermogenesis and obesity resistance / E.S. Bachman [et al.] // *Science*. – 2002. – Vol. 297, № 5582. – P. 843–845.

45. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes / P.E. Scherer [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1995. – Vol. 270, № 45. – P. 26746–26749.

46. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. / U.B. Pajvani [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278, № 11. – P. 9073–9085.

47. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes / H. Waki [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278, № 41. – P. 40352–40363.

48. Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes / A. Xu [et al.] // *J. Biol. Chem.* 2005. – Vol. 280, № 18. – P. 18073–18080.

49. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels / A. Bottner [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, № 8. – P. 4053–4061.

50. Adiponectin, Adiposity, and insulin resistance in children and adolescents / Z. Punthakee [et al.] // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91, № 6. – P. 119–2125.

51. Adiponectin before and after Weight loss in obese Children / T. Reinehr [et al.] // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, № 8. – P. 3790–3794.

52. Decrease in serum adiponectin level due to obesity and visceral fat accumulation in children / K. Asayama [et al.] // *Obes. Res.* – 2003. – Vol. 11, № 9. – P. 1072–1079.

53. Plasma adiponectin concentrations in children: relationship with obesity and insulinemia / N. Stefan [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87, № 10. – P. 4652–4656.

54. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity / Y. Arita [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1999. – Vol. 257, № 1. – P. 79–83.

55. Plasma concentration of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients / K. Hotta [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. Vol. 20, № 6. – P. 1595–1599.

56. Lihn, A.S. Adiponectin: action, regulation, association to insulin sensitivity / A.S. Lihn, S.B. Pedersen, B. Richelsen // *Obes. Rev.* – 2005. – Vol. 6, № 1. – P. 13–21.

57. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity / T. Yamauchi [et al.] // *Nat. Med.* – 2001. – Vol. 7, № 8. – P. 941–946.

58. High molecular weight, rather than total adiponectin levels better reflect metabolic abnormalities associated with childhood obesity / S. Araki [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 916, № 12. – P. 5113–5116.
59. Adiponectin multimeric complex and the metabolic syndrome trait cluster / C. Lara-Castro [et al.] // *Diabetes.* – 2006. – Vol. 55, № 1. – P. 249–259.
60. Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome / K. Hara [et al.] // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29, № 6. – P. 1357–1362.
61. Berg, A.H. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism / A.H. Berg, T.R. Combs, P.E. Scherer // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 3, № 2. – P. 84–89.
62. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans / N. Stefan [et al.] // *Diabetes.* – 2002. – Vol. 51, № 6. – P. 1884–1888.
63. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia / C. Weyer [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86, № 5. – P. 1930–1935.
64. PPAR gamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein / N. Maeda [et al.] // *Diabetes.* – 2001. – Vol. 50, № 9. – P. 2094–2099.
65. Plasma adiponectin levels in overweight and obese Asians / W.S. Yang [et al.] // *Obes. Res.* – 2002. – Vol. 10, № 11. – P. 1104–1110.
66. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes / M. Fasshauer [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2002. – Vol. 290, № 3. – P. 1084–1089.
67. Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue / C.M. Halleux [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2001. – Vol. 288, № 5. – P. 1102–1107.
68. Adiponectin in Youth: relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity, and beta-cell function / F. Bacha [et al.] // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27, № 2. – P. 547–552.
69. Low adiponectin levels predict type 2 diabetes in Mexican children / M. Cruz [et al.] // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27, № 6. – P. 1451–1453.
70. Adiponectin-induced angiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis / E. Brakenhielm [et al.] // *Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – Vol. 101, № 8. – P. 2476–2481.
71. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension / M. Adamczak [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 16, № 1. – P. 72–75.

72. Relationship between adiponectin and glycemic control, blood lipids, and inflammatory markers in men with type 2 diabetes / M.B. Schulze [et al.] // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27, № 7. – P. 1680–1687.

73. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin / W.S. Yang [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86, № 8. – P. 3815–3819.

74. Genetic and environmental factors influencing fasting serum adiponectin in Hispanic children / N.F. Butte [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90, № 7. – P. 4170–4176.

75. Earle atherosclerosis in obese Juveniles is associated with low serum levels of adiponectin / S. Pilz [et al.] // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90, № 8. P. 4792–4796.

76. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue / Y. Zhang [et al.] // *Nature*. – 1994. – Vol. 372, № 6505. – P. 425–432.

77. Muoio, D.M. Peripheral metabolic actions of leptin / D.M. Muoio, D.G. Lynis // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 16, № 4. – P. 653–656.

78. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions / S. Margetic [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2002. – Vol. 26, № 11. – P. 1407–1433.

79. Ahima, R.S. Adipose tissue as an endocrine organ / R.S. Ahima, J.S. Flier // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 11, № 8. – P. 327–332.

80. Ahima, R.S. Leptin / R.S. Ahima, J.S. Flier // *Annu. Rev. Physiol.* – 2000. – Vol. 62. – P. 413–437.

81. Modan-Moses, D. Leptin and Transplantation: pieces are still missing in the puzzle / D. Modan-Moses, G. Paret // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2002. – Vol. 4, № 3. P. 207–208.

82. Leptin acts as a growth factor on the chondrocytes of skeletal growth centers / G. Maor [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2002. – Vol. 17, № 6. – P. 1034–1043.

83. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects / M.K. Sinha [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 97, № 5. – P. 1344–1347.

84. Wauters, M. Human leptin from an adipocyte hormone to an endocrine mediator/ M. Wauters, R.V. Considine, L.F. Van Gaal // *Eur. J. Endocrinol.* – 2000. – Vol. 143, № 3. – P. 293–311.

85. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells / M. Wabitsch, P.B. Jensen, W.F. Blum // *Diabetes*. – 1996. – Vol. 45, № 10. – P. 1435–1438.

86. In vivo effects of leptin-related synthetic peptides on body weight and food intake in female ob/ob mice: localization of leptin activity to domains between amino acid residues / P. Grasso [et al.] // *Endocrinology*. – 1997. – Vol. 138, № 4. – P. 1413–1418.

87. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency // I.S. Farooqi [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341, № 12. – P. 879–884.

88. Supraphysiological hyperinsulinemia increases plasma leptin concentrations after 4 h in normal subjects / T. Utriainen [et al.] // *Diabetes*. – 1996. – Vol. 45, № 10. – P. 1364–1366.

89. The expression of ob gene is not acutely regulated by insulin and fasting in human abdominal subcutaneous adipose tissue / H. Vidal [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 98, № 2. – P. 251–255.

90. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults / J. Licinio [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2004. – Vol. 101, № 13. – P. 4531–4536.

91. Giacobino, J.P. Role of the b3-adrenoreceptor in the control of leptin expression / J.P. Giacobino // *Horm. Metab. Res.* – 1996. – Vol. 28, № 12. – P. 633–637.

92. Activation of beta 3 adrenergic receptors suppresses leptin expression and mediates a leptin-independent inhibition of food intake in mice / C.S. Mantzoros [et al.] // *Diabetes*. – 1996. – Vol. 45, № 7. – P. 909–914.

93. Evidence for a novel peripheral action of leptin as a metabolic signal to the adrenal gland. Leptin inhibits cortisol release directly / S.R. Bornstein [et al.] // *Diabetes*. – 1997. – Vol. 46, № 7. – P. 1235–1238.

94. Leptin in relation to prostate cancer and benign prostatic hyperplasia / P. Lagiou [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 1998. – Vol. 76, № 1. – P. 25–28.

95. Interleukin 1 α increases serum leptin concentrations in human / J.E. Janik [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82, № 9. – P. 3084–3086.

96. Farooqi, I.S. Monogenic human obesity syndromes / I.S. Farooqi, S. O'Rahilly // *Recent Prog. Hormon. Res.* – 2004. – Vol. 59. – P. 59.

97. Brain stem is a direct target for leptin's action in the central nervous system / T. Hosoi [et al.] // *Endocrinology*. – 2002. – Vol. 143, № 9. – P. 3498–3504.

98. Evidence that the caudal brainstem is a target for the inhibitory effect of leptin on food intake / H.J. Grill [et al.] // *Endocrinology*. – 2002. – Vol. 143, № 1. – P. 239–246.

99. Leptin's sexual dimorphism results from genotype by sex interactions mediated by testosterone / L.J. Martin [et al.] // *Obes. Res.* – 2002. – Vol. 10, № 1. – P. 14–21.

100. Aslam, H.M. Leptin: Fights against obesity! / H.M. Aslam // *Pak. J. Physiol.* – 2006. – Vol. 2. – P. 34–40.

101. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone / W.F. Blum [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82, № 9. – P. 2904–2910.

102. Mantzoros, C.S. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty / C.S. Mantzoros, J.S. Flier, A.D. Rogol. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82, № 4. – P. 1066–1070.

103. Солнцева, А.В. Роль лептина при ожирении у детей и подростков / А.В. Солнцева // *Мед. новости.* – 2001. – № 9. – С. 29–31.

104. Serum leptin concentration during puberty in healthy non-obese adolescents / C.M. Brandão [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2003. – Vol. 36, № 10. – P. 1293–1296.

105. The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure / A. Kennedy [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82, № 4. – P. 1293–1300.

106. Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects / H. Shimizu [et al.] // *J. Endocrinol.* – 1997. – Vol. 154, № 2. – P. 285–292.

107. Relation between hormones and body composition, including bone, in prepubertal children / S.P. Garnett [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 80, № 4. – P. 966–972.

108. Leptin-adiposity relationship changes, plus behavioral and parental factors, are involved in the development of body weight in a Dutch children cohort / F. Rutters [et al.] // *Physiol. Behav.* – 2008. – Vol. 93, № 4–5. – P. 967–974.

109. Effect of diet composition on leptin concentration in lean subjects / P. Schrauwen [et al.] // *Metabolism.* – 1997. – Vol. 46, № 4. – P. 420–424.

110. Carbohydrate intake and short-term regulation of leptin in humans / A.B. Jenkins [et al.] // *Diabetologia.* – 1997. – Vol. 40, № 3. – P. 348–351.

111. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for a diet-induced resistance to leptin action / R.C. Frederich [et al.] // *Nat. Med.* – 1995. – Vol. 1, № 12. – P. 1311–1314.

112. Louis, G.W. The role of leptin in the regulation of neuroendocrine function and CNS development / G.W. Louis, M.G. Jr. Myers // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2007. – Vol. 8, № 2. – P. 85–94.

113. Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance / H. Munzberg [et al.] // *Cel. Mol. Life Sci.* – 2005. – Vol. 62, № 6. – P. 642–652.

114. Spitzweg, C. Physiologische und pathophysiologische Bedeutung von Leptin beim Menschen / C. Spitzweg, W. Joba, G. Brabant // *Deut. Arzteblatt.* – 1997. – Bd. 44. – S. 47–52.
115. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans / C.T. Montague [et al.] // *Nature.* – 1997. – Vol. 387, № 6636. – P. 903–908.
116. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction / K. Clement [et al.] // *Nature.* – 1998. – Vol. 392, № 6674. – P. 398–401.
117. Barsh, G.S. Genetics of body-weight regulation / G.S. Barsh, I.S. Farooqi, S. O’Rahilly // *Nature.* – 2000. – Vol. 404, № 6778. – P. 644–651.
118. Spiegelman, B.M. Obesity and the regulation of energy balance / B.M. Spiegelman, J.S. Flier // *Cell.* – 2001. – Vol. 104, № 4. – P. 531–543.
119. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans / H. Krude [et al.] // *Nat. Genet.* – 1998. – Vol. 19, № 2. – P. 155–157.
120. Schwarz, M.W. Neuroendocrine responses to starvation and weight loss / M.W. Schwarz, R.J. Seeley // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336, № 25. – P. 1802–1811.
121. Systematic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression / M. Bullo [et al.] // *Obes. Res.* – 2003. – Vol. 11, № 4. – P. 525–531.
122. Fernandes-Real, J.M. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome / J.M. Fernandes-Real, W. Ricart // *Endocr. Rev.* – 2003. – Vol. 24, № 3. – P. 278–301.
123. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes / J.J. Senn [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278, № 16. – P. 13740–13746.
124. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity / V. Wallenius [et al.] // *Nat. Med.* – 2002. – Vol. 8, № 1. – P. 75–79.
125. Stepan, C.M. The hormone resistin links obesity to diabetes / C.M. Stepan, S.T. Bailey, S. Bhat // *Nature.* – 2001. – Vol. 409, № 6818. – P. 307–312.
126. Stepan, C.M. Resistin and obesity-associated insulin resistance / C.M. Stepan, M.A. Lazar // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 13, № 1. – P. 18–23.
127. Palanivel, R. Regulation of fatty acid uptake and metabolism in L6 skeletal muscle cells by resistin / R. Palanivel, G. Sweeney // *FEBS Lett.* – 2005. – Vol. 579, № 22. – P. 5049–5054.

128. Regulation of fasted blood glucose by resistin / R.R. Banerjee [et al.] // *Science*. – 2004. – Vol. 303, № 5661. – P. 1195–1198.
129. Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance / E.D. Muse [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 114, № 2. – P. 232–239.
130. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin / A. Fukuhara [et al.] // *Science*. – 2005. – Vol. 307, № 5708. – P. 426–430.
131. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin / D.G. Haider [et al.] // *Diabetologia*. – 2006. – Vol. 49, № 8. – P. 1909–1914.
132. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated insulin and obesity / J. Boucher [et al.] // *Endocrinol.* – 2005. – Vol. 146, № 4. – P. 1764–1771.
133. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake / V. Di Marzo [et al.] // *Nature*. – 2001. – Vol. 410, № 6830. – P. 822–825.
134. Tucci, S.A. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR 141716 blocks the orexigenic effects of intrahypothalamic ghrelin / S.A. Tucci [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 143, № 5. – P. 520–523.
135. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity / D. Osei-Hyiaman [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115, № 5. – P. 1298–1305.
136. Fasting and postprandial relationships among plasma leptin, ghrelin, and insulin in prepubertal obese children / M. Gil-Campos [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 1–6.
137. Crowley, V.E. Overview of human obesity and central mechanisms regulating energy homeostasis / V.E. Crowley // *Ann. Clin. Biochem.* – 2008. – Vol. 45, pt. 3. – P. 245–255.
138. Ghrelin: a hormone regulating energy homeostasis / M. Gil-Campos [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2006. – Vol. 9, № 2. – P. 201–226.
139. Alterations of plasma and tissue lipids associated with obesity and metabolic syndrome / C.M. Aguilera [et al.] // *Clin. Sci.* – 2008. – Vol. 114, № 3. – P. 183–193.
140. Lomenick, J.P. Meal-related changes in ghrelin, peptide YY, and appetite in normal weight and overweight children // J.P. Lomenick, J.L. Clasey, J.W. Anderson // *Obesity*. – 2008. – Vol. 16, № 3. – P. 547–552.
141. Short- and long-term relationships of serum ghrelin with changes in body composition and the metabolic syndrome in prepubescent obese children following two different weight loss programs / R. Kelishadi [et al.] // *Clin. Endocr.* – 2008. – Vol. 69, № 5. – P. 721–729.
142. Zou, C.C. Factors associated with fasting plasma ghrelin levels in children and adolescents / C.C. Zou, L. Liang, Z.Y. Zhao // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, № 5. – P. 790–794.

143. Metabolic syndrome affects fatty acid composition of plasma lipids in obese prepubertal children / M. Gil-Campos [et al.] // *Lipids*. – 2008. – Vol. 43, № 8. – P. 723–732.

144. Dimaraki, E.V. Role of endogenous ghrelin in growth hormone secretion, appetite regulation and metabolism / E.V. Dimaraki, C.A. Jaffe // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2006. – Vol. 7, № 4. – P. 237–249.

145. Nativio, D.G. The genetics, diagnosis, and management of Prader–Willi syndrome / D.G. Nativio // *J. Pediatr. Health Care.* – 2002. – Vol. 1, № 6. – P. 298–303.

146. Бююл, Е.А. Ожирение / Е.А. Бююл, В.А. Оленева, В.А. Шатерников. – М. : Медицина, 1986. – 192 с.

147. Скугаревский, О.А. Нарушение пищевого поведения / О.А. Скугаревский. – Минск : БГМУ, 2007. – 340 с.

148. Wadden, T.A. Psychopathology and obesity / T.A. Wadden, A.J. Stunkard // *Ann. N. Acad. Sci.* – 1987. – Vol. 499. – P. 55–65.

149. Braet, C. Psychological aspects of childhood obesity / C. Braet, I. Mervielde, W. Vandereycken // *J. Pediatr. Psychol.* – 1997. – Vol. 22, № 1. – P. 59–71.

150. Myers, M.D. Predictors of child psychological changes during family-based treatment for obesity/ M.D. Myers, H.A. Raynor, L.H. Esptein // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 1998. – Vol. 152, № 9. – P. 855–861.

151. Activation instead of blocking mesolimbic dopaminergic reward circuitry is a preferred modality in the long term treatment of reward deficiency syndrome (RDS): a commentary / K. Blum [et al.] // *Theor. Biol. Med. Model.* – 2008. – Vol. 5. – P. 24.

152. Relation between obesity and blunted striatal response to food is moderated by TaqIA1 gene / E. Stice [et al.] // *Sci.* – 2008. – Vol. 322, № 5900. – P. 449–452.

153. Bowirrat, A. Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and Reward Deficiency syndrome / A. Bowirrat, M. Oscar-Berman // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* – 2005. – Vol. 132 B, № 1. – P. 29–37.

154. Neuropeptide Y acts directly in the periphery on fat tissue and mediates stress-induced obesity and metabolic syndrome / L.E. Kuo [et al.] // *Nat. Neurosci.* – 2007. – Vol. 13, № 7. – P. 803–811.

155. Greenman, Y. Obesity and depression / Y. Greenman, N. Stern // *Obes. Metabl.* – 2007. – Vol. 4. – P. 206–213.

156. Wardle, J. The impact of obesity on psychological well-being / J. Wardle // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metabl.* – 2005. – Vol. 19, № 3. – P. 421–440.

157. Wardle, J. Depression in adolescent obesity: cultural moderators of the association between obesity and depressive symptoms / J. Wardle // *Int. J. Obes.* – 2006. – Vol. 30, № 4. – P. 634–643.

158. Motivational Interviewing as an intervention to increase adolescent self-efficacy and promote weight loss: Methodology and design / B. Walpole [et al.] // *Public Health.* – 2011. – Vol. 11. – P. 459.

159. Associations between overweight and obesity while bullying behaviors in school-aged children / I. Jansen [et al.] // *Pediatrics.* – 2004. – Vol. 113, № 5. – P. 1187–1194.

160. Does adolescent depression predict obesity in black and white adult women? / D.L. Franko [et al.] // *Psychol. Med.* – 2005. – Vol. 35, № 10. – P. 1505–1513.

161. Are overweight children unhappy? Body mass index, depressive symptoms and overweight concerns in elementary school children / S.J. Erickson [et al.] // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2000. – Vol. 154, № 9. – P. 931–935.

162. Effects of perceived peer isolation and social support availability on the relationship between body mass index and depressive symptoms / B. Xie [et al.] // *Int. J. Obes.* – 2005. – Vol. 29, № 9. – P. 1137–1143.

163. Keddie, A.M. Associations between severe obesity and depression: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2005–2006 / A.M. Keddie // *Prev. Chronic. Dis.* – 2011. – Vol. 8, № 3. – P. A57.

164. Flotnes, I.S. Norwegian adolescents, physical activity and mental health: The Young-HUNT study / I.S. Flotnes // *Norsk Epidemiologi.* – 2011. – Vol. 20, № 2. – P. 153–161.

165. Is obesity a risk factor for psychopathology among adolescents? / S. Eremis [et al.] // *Ped. Int.* – 2004. – Vol. 46, № 3. – P. 296–301.

166. Obesity and mental illness in a representative sample of young women / E.S. Becker [et al.] // *Int. J. Obes.* – 2001. – Vol. 25. – P. 5–9.

167. Baumeister, H. Mental disorders in patients with obesity in comparison with healthy probands / H. Baumeister, M. Harter // *Int. J. Obes.* – 2007. – Vol. 31, № 7. – P. 1155–1164.

168. Richardson, L.P. Associations between depressive symptoms and obesity during puberty / L.P. Richardson // *Gen. Hosp. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 28, № 4. – P. 313–320.

169. Halbrech, U. Atypical depression, somatic depression and anxious depression in women: are they gender-preferred phenotypes? / U. Halbrech, L.S. Kahn / *J. Affect. Disord.* – 2007. – Vol. 102, № 1–3. – P. 245–258.

170. Dragan, A. Relation between body mass index and depression: a structural equation modeling approach / A. Dragan, N. Akhtar-Danesh // *Med. Res. Methodol.* – 2007. – Vol. 17, № 7. – P. 252–259.

171. Association between Body Mass Index and depression: the «fat and jolly» hypothesis for adolescents girls / A. Revah-Levy [et al.] // *Public Health*. – 2011. – № 11. – P. 649–655.
172. Depression and body mass index, a u-shaped association / L.M. de Wit [et al.] // *Public Health*. – 2009. – Vol. 14, № 9. – P. 429–436.
173. The relationship between body size and depression symptoms in adolescents / S. Cortese [et al.] // *J. Pediatr.* – 2009. – Vol. 154, № 1. – P. 86–90.
174. Goodman, E. A prospective study of the role of depression in the development and persistence of adolescent obesity / E. Goodman, R.C. Whitaker // *Pediatrics*. – 2002. – Vol. 110, № 3. – P. 497–504.
175. The association between childhood depression and adult body mass index / D.S. Pine [et al.] // *Pediatrics*. – 2001. – Vol. 107, № 5. – P. 1049–1056.
176. Ozmen, D. The association of self-esteem, depression and body satisfaction with obesity among Turkish adolescents / D. Ozmen, A. Ergin, A.C. Cetinkaya // *Public Health*. – 2007. – Vol. 80, № 7. – P.80–87.
177. Liem, E.T. Association between depressive symptoms in childhood and adolescence and overweight in later life / E.T. Liem // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2008. – Vol. 162, № 10. – P. 981–988.
178. Lamertz, C.M. Are obese adolescents and young adults at higher risk for mental disorders? A community survey / C.M. Lamertz // *Obes. Res.* – 2002. – Vol. 11. – P. 1152–1160.
179. Rocchini, A.P. Childhood obesity and a diabetes epidemic / A.P. Rocchini // *New Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346, № 11. – P.854–855.
180. Statistics Canada. National longitudinal survey of children and youth: childhood obesity. [Electronic resource]. – Mode of access : <http://www.sttcan.ca/Daily/English/021012/d021018b.htm>. – Date of access : 5 May, 2004.
181. Toschke, A.M. Children at high risk for overweight: a classification and regression trees analysis approach / A.M. Toschke, A. Beyerlein, R. von Kries // *Obes. Res.* – 2005. – Vol. 13, № 7. – P. 1270–1274.
182. Vaska, V. Increasing prevalence of obesity in South Australian 4-year-olds: 1995–2002 / V. Vaska, R. Volkmer // *J. Paediatr. Child. Health*. – 2004. – Vol. 40, № 7. – P. 353–355.
183. Overweight, obesity and girth of Australian preschoolers: prevalence and socio-economic correlates / M. Wake [et al.] // *Int. J. Obes.* – 2007. – Vol. 31, № 7. – P. 1044–1051.
184. Dock, A.M. Obesity a threat to Public Health / A.M. Dock // *Research the Future*. – Huddingle Univ. Hosp., 2002. – P. 12–14.
185. Клиорин, А.И. Ожирение в детском возрасте / А.И. Клиорин. – Л. : Медицина. Ленингр. отд-ние, 1989. – 255 с.

186. Татонь, Я. Ожирение: патофизиология, диагностика, лечение / Я. Татонь. – Варшава : Польск. мед. изд-во, 1981. – 363 с.
187. Мостовая, Л.А. Ожирение у детей и подростков / Л.А. Мостовая, С.П. Петраш. – Киев : Здоров'я, 1982. – 162 с.
188. Borjeson, M. Overweight children / M. Borjeson // *Acta Paediatr. Scand.* – 1962. – Vol. 132, suppl. – P. 1–76.
189. Ллойд, Дж.К. Избыточное питание и ожирение / Дж.К. Ллойд, О.Х. Вольф // Предупреждение в детском возрасте состояний, приводящих к заболеваниям у взрослых / под ред. Ф. Фолкнера. – Женева, 1982. – С. 4.
190. Body mass index and overweight in adolescents in 13 European countries, Israel, and the United States / I. Lissau [et al.] // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2004. – Vol. 158, № 1. – P. 27–33.
191. Lobstein, T. Prevalence of overweight among children in Europe / T. Lobstein, M. L. Frelut // *Obes. Rev.* – 2003. – Vol. 4, № 4. – P. 195–200.
192. Павлов, Ю.В. Здоровоохранение Санкт-Петербурга в годы реформ / Ю.В. Павлов, И.А. Красильников. – СПб. : Человек, 1999. – 188 с.
193. Кирьянова, Д.Р. Состояние физического развития и здоровья школьников г. Санкт-Петербурга / Д.Р. Кирьянова // *Студенческая наука-2000 : материалы науч. конф. студентов : в 3-х ч.* – СПб., 2000. – Ч. 1. – С. 17–18.
194. Ожирение у подростков / Ю.И. Строев [и др.]. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2006. – 215 с.
195. Строгий, В.В. Атеросклероз и подросток / В.В. Строгий. – Минск : БГМУ, 2011. – 228 с.
196. Dietz, W.H. Critical periods in childhood for the development of obesity / W.H. Dietz // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1994. – Vol. 59, № 5. – P. 955–959.
197. Центильные характеристики антропометрических и лабораторных показателей у детей в современный период : инструкция по применению № 180-1208 : утв. 10.04.2009 г. / ГрГМУ ; БГМУ ; УЗ «ГрОКБ ; сост. С.А. Ляликов, А.В. Сукало, О.Е. Кузнецов. – Гродно, 2009. – 98 с.
198. Sweeting, H.N. Gendered dimensions of obesity in childhood and adolescence / H.N. Sweeting // *Nutrition J.* – 2008. – Vol. 7. – P. 1–14.
199. Relationships between weight status and child, parent and community characteristics in preschool children / R.A. Jones [et al.] // *Int. J. Pediatr. Obes.* – 2009. – Vol. 4, № 1. – P. 54–60.
200. Rennie, K.L. Behavioral determinants of obesity / K.L. Rennie, L. Jonson, S.A. Jebb // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 19, № 3. – P. 343–358.
201. Serum leptin concentration poorly reflects growth and energy and nutrient intake in young children / M. Hakanen [et al.] // *Pediatrics.* – 2004. – Vol. 113, № 5. – P. 1273–1278.

202. Plasma leptin concentrations and obesity in relation to insulin resistance syndrome components among school children in Taiwan: the Taipei Children Heart Study / N.F. Chu [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2000. – Vol. 24, № 10. – P. 1265–1271.

203. Prevalence of overweight in children of obese patients: a dietary overview / M.A. Pufal [et al.] // *Obes. Surg.* – 2012. – Vol. 22, № 8. – P. 1220–1224.

204. Birch, L.L. Mothers' child-feeding practices influence daughters' eating and weight / L.L. Birch, J.O. Fisher // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 71, № 5. – P. 1054–1061.

205. Ethnic differences in the relationship between fasting leptin and body mass index in children / S.E. Moore [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2004. – Vol. 28, № 1. – P. 17–21.

206. Wang, Y. Cross-national comparison of childhood obesity: the epidemic and the relationship between obesity and socioeconomic status / Y. Wang // *Int. J. Epidemiology.* – 2001. – Vol. 30, № 5. – P. 1129–1136.

207. Potential determinants of obesity among children and adolescents in Germany: results from the cross-sectional KiGGS study / C. Kleiser [et al.] // *Public. Health.* – 2009. – Vol. 9. – P. 46.

208. Grummer-Strawn, L.M. Does breastfeeding protect against pediatric Overweight? Analysis of longitudinal data from the centers for disease control and prevention pediatric nutrition surveillance system / L.M. Grummer-Strawn, Z. Mei // *Pediatrics.* – 2004. – Vol. 113, № 2. – P. e81–e86.

209. Effects of prolonged and exclusive breastfeeding on child height, weight, adiposity, and blood pressure at age 6.5 y: evidence from a large randomized trail / M.S. Kramer [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2007. – Vol. 86, № 6. – P. 1717–1721.

210. Infant feeding and later obesity risk / B. Koletzko [et al.] // *Early Nutr. Program. & Health.* – N.Y., 2009. – P. 15–28.

211. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis / T. Harder [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2005. – Vol. 162, № 50. – P. 397–403.

212. Association of Breastfeeding with maternal control of infant feeding at age 1 year / E.M. Taveras [et al.] // *Pediatrics.* – 2004. – Vol. 114, № 5. – P. e577–e583.

213. Influence of formula concentration on caloric intake and growth of normal infants / S.J. Fomon [et al.] // *Acta Paediatr. Scand.* – 1975. – Vol. 64, № 2. – P. 172–181.

214. Breast-feeding through the first year predict maternal control in feeding and subsequent toddler energy intakes / J.O. Fisher [et al.] // *J. Am. Diet Assoc.* – 2000. – Vol. 100, № 6. – P. 641–646.

215. Bogen, D.L. The effect of breast-feeding with and without formula use on the risk of obesity at 4 years of age / D.L. Bogen, B.H. Hanusa, R.C. Whitaker // *Obes. Res.* – 2004. – Vol. 12, № 9. – P. 1527–1535.

216. Association between infant breastfeeding and overweight in young children / M.L. Hediger [et al.] // *JAMA.* – 2001. – Vol. 285, № 19. – P. 2453–2460.

217. Early life factors for obesity in childhood: cohort study / J.J. Reilly [et al.] // *Br. Med. J.* – 2005. – Vol. 330, № 7504. – P. 1357.

218. Hinney, A. From monogenic to polygenic obesity: recent advances / A. Hinney, C.I. Vogel, J. Hebebrand // *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 19, № 3. – P. 297–310.

219. Associations of gestational weight gain with offspring body mass index and blood pressure at 21 age: evidence from a birth cohort study / A.A. Mammun [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119, № 13. – P. 1720–1727.

220. Associations between severity of obesity in childhood and adolescence, obesity onset and parental BMI: a longitudinal cohort study / V. Svensson [et al.] // *Int. J. Obes.* – 2011. – Vol. 35, № 1. – P. 46–52.

221. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity / R.C. Whitaker [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 337, № 13. – P. 869–873.

222. Genetic regulation of birth weight and fasting glucose by a common polymorphism in the islet cell promoter of the glucokinase gene / M.N. Weedon [et al.] // *Diabetes.* – 2005. – Vol. 54, № 2. – P. 576–581.

223. The association between the FTO gene and fat mass in humans develops by the postnatal age of two weeks / A. Lopez-Bermejo [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2008. – Vol. 93, № 4. – P. 1501–1505.

224. Strimini, N. Obesity in pregnancy / N. Strimini, D. Goulis // *Hormones.* – 2010. – Vol. 9, № 4. – P. 299–306.

225. Maternal high-fat diet and fetal programming: increased proliferation of hypothalamic peptide-producing neurons that increase risk for overeating and obesity / G. Chang [et al.] // *J. Neurosci.* – 2008. – Vol. 28, № 46. – P. 12107–12119.

226. Gluckman, P.D. The role of developmental plasticity and epigenetics in human health // P.D. Gluckman, M.A. Hanson, F.M. Low // *Brth. Defects. Res. C. Embrio. Today.* – 2011. – Vol. 93, № 1. – P. 12–18.

227. O’Rahilly, S. Genetics of obesity / S. O’Rahilly, S. Farooqi // *Philos. Trans. R. Soc. Lond B Biol. Sci.* – 2006. – Vol. 361, № 1471. – P. 1095–1105.

228. The human obesity gene map: the 2004 update / L. Perusse [et al.] // *Obes. Res.* – 2005. – Vol. 13, № 3. – P. 381–490.

229. Meta-analysis of genome-wide linkage studies in BMI and obesity / C.L. Saunders [et al.] // *Obesity.* – 2007. – Vol. 15, № 9. – P. 2263–275.

230. The human obesity gene map: the 2005 update / T. Rankinen [et al.] // *Obesity*. – 2006. – Vol. 14. – P. 529–644.
231. Bouchard, C. The biological predisposition to obesity: beyond the thrifty gene scenario / C. Bouchard // *Int. J. Obes.* – 2007. – Vol. 31, № 9. – P. 1337–1339.
232. Farooqi, S. Mutations in ligands and receptors of the leptin-melanocortin pathway that lead to obesity / S. Farooqi, S. O’Rahilly // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metabl.* – 2008. – Vol. 4, № 10. – P. 569–577.
233. Дедов, И.И. Руководство по детской эндокринологии / И.И. Дедов, В.А. Петеркова. – М. : Универсум Паблишинг, 2006. – 600 с.
234. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity / A. Strobel [et al.] // *Nat. Genet.* – 1998. – Vol. 18, № 2. – P. 213–215.
235. Identification of new sequence variants in the leptin gene / M.K. Karvonen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabl.* – 1998. – Vol. 83, № 9. – P. 3239–3242.
236. Structure and sequence variation at the human leptin receptor gene in lean and obese Pima Indians / D.B. Thompson [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 1997. – Vol. 6, № 5. – P. 675–679.
237. Leptin levels and leptin receptor polymorphism frequency in healthy populations / C.C. Ragin [et al.] // *Inf. Agents Cancer.* – 2009. – Vol. 4, suppl. 1. – S.13.
238. Mattevi, V.S. Association analysis of genes involved in the leptin-signaling pathway with obesity in Brazil / V.S. Mattevi, V.M. Zembrzusi, M.H. Hutz // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2002. – Vol. 26, № 9. – P. 1179–1185.
239. Association analysis of the Gln223Arg polymorphism in the human leptin receptor gene, and traits related to obesity in Mexican adolescents / J.M. Guhzar-Mendoza [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2005. – Vol.19, № 5. – P. 341–346.
240. The Gln223Arg polymorphism in the leptin receptor is associated with familial combined hyperlipidemia / G.M. Van der Vleuten [et al.] // *Int. J. Obes.* – 2006. – Vol. 30, № 6. – P. 892–898.
241. Regulation of adiponectin expression in human adipocytes: effects of adiposity, glucocorticoids, and tumor necrosis factor / M. Degawa-Yamauchi [et al.] // *Obes. Res.* – 2005. – Vol. 13, № 4. – P. 662–669.
242. Early detrimental metabolic outcomes of rs17300539-A allele of ADIPOQ gene despite higher adiponectinemia / A. Morandi [et al.] // *Obesity*. – 2010. – Vol. 18, № 7. – P. 1469–1473.
243. ADIPOQ polymorphisms, monounsaturated fatty acid and obesity risk the GOLD study / D. Warodomwicht [et al.] // *Obesity*. – 2009. – Vol. 17, № 3. – P. 510–517.

244. Gu, H.F. Biomarkers of adiponectin: plasma protein variation and genomic DNA polymorphisms / H.F. Gu // *Biomarker Insights*. – 2009. – Vol. 4. – P. 123–133.

245. Variation in the ADIPOQ gene promoter is associated with carotid intima media thickness independent of plasma adiponectin levels in healthy subjects / S. Patel [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29, № 3. – P. 386–393.

246. Santoro, N. Insulin gene variable number of tandem repeats (INS VNTR) genotype and metabolic syndrome in childhood obesity / N. Santoro, G. Cirillo, A. Amato // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91, № 11. – P. 4641–4644.

247. Bell, G.I. Polymorphic DNA region adjacent to the 5' end of the human insulin gene / G.I. Bell, J.H. Karam, W.J. Rutter // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1981. – Vol. 78, № 9. – P. 5759–5763.

248. Adkins, R.M. Association between small for gestational age and paternally inherited 50 insulin haplotypes / R.M. Adkins, J. Krushkal, C.K. Klauser // *Int. J. Obes.* – 2008. – Vol. 32, № 2. – P. 372–380.

249. Mitchell, S.M. Lack of support for a role of the insulin gene variable number of tandem repeats minisatellite (INS-VNTR) locus in fetal growth or type 2 diabetes-related intermediate traits in United Kingdom populations / S.M. Mitchell, A.T. Hattersley, B. Knight // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2004. – Vol. 89, № 1. – P. 310–317.

250. C-174G polymorphism in the promoter of the interleukin-6 gene is associated with insulin resistance / M. Cardellini [et al.] // *Diabetes. Care*. – 2005. – Vol. 28, № 8. – P. 2007–2012.

251. Interleukin-6 g.-174G>C promoter polymorphism is associated with obesity in the EPIC-Potsdam Study / K. Klipstein-Grobusch [et al.] // *Obesity*. – 2006. – Vol. 14, № 1. – P. 14–18.

252. Interleukin-6 gene polymorphism and insulin sensitivity / J.M. Fernández-Real [et al.] // *Diabetes*. – 2000. – Vol. 49, № 3. – P. 517–520.

253. G-308A polymorphism of the tumor necrosis factor alpha gene promoter and salivary cortisol secretion / R. Rosmond [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. – Vol. 86, № 5. – P. 2178–2180.

254. Verweij, C. L. Tumor necrosis factor gene polymorphisms as severity markers in rheumatoid arthritis / C. L. Verweij // *Ann. Rheum. Dis.* – 1999. – Vol. 58, suppl. 1. – P. I20–I26.

255. Use of BMI as a measure of overweight and obesity in a field study on 5–7 year old children / M. Mast [et al.] // *Eur. J. Nutr.* – 2002. – Vol. 41, № 2. – P. 61–67.

256. Body mass index and percentage fat mass in healthy German school children and adolescents / F. Schaefer [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1998. – Vol. 22, № 5. – P. 461–469.

257. Daniels, S.R. The utility of body mass index as a measure of body fatness in children and adolescents: differences by race and gender / S.R. Daniels, P.R. Khoury, J.A. Morrisson // *Pediatrics*. – 1997. – Vol. 99, № 6. – P. 804–807.
258. Body mass index, waist circumference and clustering of cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of children and adolescents / P.T. Katzmarzyk [et al.] // *Pediatrics*. – 2004. – Vol. 114, № 2. – P. e198–e205.
259. Nutritional phases in Prader–Willi syndrome / J.L. Miller [et al.] // *Am. J. Med. Genet A*. – 2011. – Vol. 155 (A), № 5. – P. 1040–1049.
260. Bittel, D.C. Prader–Willi syndrome: clinical genetics, cytogenetics and molecular biology / D.C. Bittel, M.G. Butler // *Expert Rev. Mol. Med.* – 2005. – Vol. 7, № 14. – P. 1–20.
261. Cassidy, S.B. Prader–Willi syndrome / S.B. Cassidy, D.J. Driscoll // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2009. – Vol. 17, № 1. – P. 3–13.
262. Goldstone, A.P. Prader–Willi syndrome: advance in genetics, pathophysiology and treatment / A.P. Goldstone // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 15, № 1. – P. 12–20.
263. Jin, D.K. Systematic review of the clinical and genetic aspects of Prader–Willi syndrome / D.K. Jin // *Korean J. Pediatr.* – 2011. – Vol. 54, № 2. – P. 55–63.
264. Butler, M.G. Plasma peptide YY and ghrelin levels in infants and children with Prader–Willi syndrome / M.G. Butler, D.S. Bittel, Z. Talebizadeh // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 17, № 9. – P. 1177–1184.
265. Ghrelin concentrations in Prader–Willi syndrome (PWS) infants and children: Changes during development / A.M. Haqq [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 69, № 6. – P. 911–920.
266. Children with Prader–Willi syndrome exhibit more evident meal-induced responses in plasma ghrelin and peptide YY levels than obese and lean children / C. Bizzarri [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 162, № 3. – P. 499–505.
267. Sylvan fissure morphology in Prader–Willi syndrome and early-onset morbid obesity / J.L. Miller [et al.] // *Genet. Med.* – 2007. – Vol. 9, № 8. – P. 536–543.
268. Pituitary height and neuroradiological alterations in patients with Prader–Willi syndrome / L. Iughetti [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2008. – Vol. 167, № 6. – P. 701–702.
269. Activation of hypothalamic NPY, AgRP, MC4R, and IL-6 mRNA levels in young Lewis rats with early-life diet-induced obesity / A. Stofkova [et al.] // *Endocr. Regul.* – 2009. – Vol. 43, № 3. – P. 99–106.
270. Correlation between hyperghrelinemia and carotid artery intima-media thickness in children with Prader–Willi syndrome / S.J. Kim [et al.] // *Yonsei Med. J.* – 2010. – Vol. 51, № 3. – P. 339–344.

271. Sudden cardiac death in a child affected by Prader–Willi syndrome / C. Pomara [et al.] // *Int. J. Legal Med.* – 2005. – Vol. 119, № 3. – P. 153–157.
272. Ghrelin improves endothelial dysfunction through growth hormone-independent mechanism in rats / Y. Shimizu [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Common.* – 2003. – Vol. 310, № 3. – P. 830–835.
273. Ghrelin induces vasoconstriction in the rat coronary vasculature without altering cardiac peptide secretion / C.J. Pemberton [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2004. – Vol. 287, № 4. – P. H1522–H1529.
274. Increased density of ghrelin-expressing cells in the gastric fundus and body in Prader–Willi syndrome / Y.H. Choe [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90, № 9. – P. 5441–5445.
275. The glucagon-like peptide-1 analog liraglutide suppresses ghrelin and controls diabetes in a patient with Prader–Willi syndrome / M. Senda [et al.] // *Endocr. J.* – 2012. – Vol. 59, № 10. – P. 889–894.
276. The metabolic phenotype of Prader–Willi syndrome (PWS) in childhood: heightened insulin sensitivity relative to body mass index / A.M. Haqq [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96, № 1. – P. 225–232.
277. Correlation of adiponectin receptor expression with cytokines and insulin sensitivity in growth hormone-treated children with Prader–Willi syndrome and in non-GH-treated obese children / Y.B. Sohn [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95, № 3. – P. 1371–1377.
278. Schuster, D.P. Characterization of alterations in glucose and insulin metabolism in Prader–Willi subjects / D.P. Schuster, K. Osei, W.B. Zipf // *Metabolism.* – 1996. – Vol. 45, № 12. – P. 1514–1520.
279. Characterization of alterations in carbohydrate metabolism in children with Prader–Willi syndrome / A.G. Krochik [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 19, № 7. – P. 911–918.
280. Interstitial deletions at 6q14.1-q15 associated with obesity, developmental delay and a distinct clinical phenotype / C. Wentzel [et al.] // *Mol. Syndromol.* – 2010. – Vol. 1, № 2. – P. 75–81.
281. Clinical and genetic epidemiology of Bardet–Biedl syndrome in newfoundland: a 22-year prospective, population-based cohort study / S.J. Moore [et al.] // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2005. – Vol. 132, № 4. – P. 352–360.
282. Leptin resistance contributes to obesity and hypertension in mouse models of Bardet–Biedl syndrome / K. Rahmouni [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 118, № 4. – P. 1458–1467.
283. Familiar trend of obesity through generations: the Belgian–Luxemburg child study / M. Guillaume [et al.] // *Int. J. Obes. Metab. Disord.* – 1999. – Vol. 3, suppl. – P. 5–9.

284. Miller, J. Childhood obesity / J. Miller, A. Rosenbloom, J. Silverstein // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, № 9. – P. 4211–4218.
285. Strauss, R.S. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents / R.S. Strauss, E.S. Barlow, W.H. Dietz // *J. Pediatr.* – 2000. – Vol. 136, № 6. – P. 727–733.
286. Korbonits, M. Leptin and the thyroid — a puzzle with missing pieces / M. Korbonits // *Clin. Endocrinol.* – 1998. – Vol. 49, № 5. – P. 565–572.
287. Yoshida, T. Serum leptin concentrations in patients with thyroid disorders / T. Yoshida, N. Momotani, M. Hayashi // *Clin. Endocrinol.* – 1998. – Vol. 48, № 3. – P. 299–302.
288. Influence of thyroid status on serum immunoreactive leptin levels / R. Valcavi [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82, № 5. – P. 1632–1634.
289. Stichel, H. What is conspicuous thyroid function in children and adolescents with obesity? / H. Stichel, D. l'Allemand, A. Gruters // *Deut. Arzteblatt.* – 1999. – Bd. 40. – S. 22.
290. Leptin and the pituitary-thyroid axis: a comparative study in lean, obese, hypothyroid and hyperthyroid subjects / J.H. Pinkney [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 1998. – Vol. 49, № 5. – P. 583–588.
291. Strauss, R. Childhood obesity / R. Strauss // *Curr. Opin. Pediatr.* – 1999. – Vol. 29, № 1. – P. 1–29.
292. Можейко, Л.Ф. Нейроэндокринные нарушения у девочек-подростков с репродуктивными расстройствами / Л.Ф. Можейко // *Здравоохранение.* – 2002. – № 3. – С. 9–12.
293. Multiple endocrine abnormalities of the growth hormone and insulin-like growth factor axis in prepubertal children with exogenous obesity: effect of short- and long-term weight reduction / J. Argente [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82, № 7. – P. 2076–2083.
294. Serum concentrations of insulin, insulin-like growth factor (IGF)-1, IGF binding protein (IGFBP)-1 and -3 and growth hormone binding protein in obese children: fasting IGFBP-1 is suppressed in normoinsulinaemic obese children / H. Saitoh [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 1998. – Vol. 48, № 4. – P. 487–492.
295. β-клетка: секреция инсулина в норме и патологии / А.С. Аметов [и др.] // Национальная группа по изучению секреции инсулина. – М., 2006. – С. 70.
296. Serum leptin levels correlate with growth hormone secretion and body fat in children / H. Fors [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 84, № 10. – P. 3586–3590.
297. Adiponectin relationship with lipid metabolism is independent of body fat mass: evidence from both cross-sectional and intervention studies / R. Baratta [et al.] // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, № 6. – P. 2665–2671.

298. Гормонально-метаболические нарушения и их коррекция у детей с ожирением / Н.В. Болотова [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 2003. – Т. 49, № 4. – С. 22–26.

299. Prevalence and risk factors of metabolic syndrome in obese children and adolescents: the role of the severity of obesity / Y. Sen [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 2008. – Vol. 167, № 10. – P. 1183–1189.

300. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents / R. Weiss [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350, № 23. – P. 2362–2374.

301. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report // Circulation. – 2002. – Vol. 106, № 25. – P. 3143–3421.

302. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994 // S. Cook [et al.] // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 2003. – Vol. 157, № 8. – P. 821-827.

303. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children / G. Csabi [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 2000. – Vol. 159, № 1–2. – P. 91–94.

304. Оуд, Е.А. Метаболический синдром у детей и подростков с ожирением: возможности диагностики, профилактики и лечения / Е.А. Оуд, О.В. Бородина, А.В. Тимофеев // Фармагека. – 2003. – № 8. – С. 18–21.

305. The metabolic syndrome in children and adolescents / P. Zimmet [et al.] // Lancet. – 2007. – Vol. 369, № 9579. – P. 2059–2061.

306. Prevalence of metabolic syndrome in obese children and adolescents using three different criteria and evaluation of risk factors / O. Sangun [et al.] // J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. – 2011. – Vol. 3, № 2. – P. 70–76.

307. Cizmecioqlu, F.M. Metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents: comparison of two diagnostic models / F.M. Cizmecioqlu, S. Hatun, S. Kalaza // Turk. J. Pediatr. – 2008. – Vol. 50, № 4. – P. 359–365.

308. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms / P.J. Miranda [et al.] // Am. Heart. J. – 2005. – Vol. 149, № 1. – P. 33–45.

309. Cardiovascular morbidity and mortality associated with metabolic syndrome / B. Isomaa [et al.] // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24, № 4. – P. 683–689.

310. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children / C. Maffei [et al.] // Obes. Res. – 2001. – Vol. 9, № 3. – P. 179–187.

311. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factor in children than body mass index / S.C. Savva [et al.] // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2000. – Vol. 24, № 11. – P. 1453–1458.

312. Leptin and metabolic syndrome in obese and non-obese children / L.A. Moreno [et al.] // *Horm. Metab. Res.* – 2002. – Vol. 34, № 7. – P. 394–399.
313. Wallace, T.M. Use and abuse of HOMA modeling / T.M. Wallace, J.C. Levy, D.R. Matthews // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27, № 6. – P. 1487–1495.
314. Солнцева, А.В. Нарушение толерантности к углеводам у детей — начальный признак метаболического синдрома? / А.В. Солнцева, А.В. Сукало, В.А. Сенько // *Мед. панорама.* – 2007. – № 3. – С. 42–43.
315. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity / R.M. Viner [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 2005. – Vol. 90, № 1. – P. 10–14.
316. Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome / J.C. Winer [et al.] // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91, № 11. – P. 4415–4423.
317. Полиморфизм гена рецептора лептина и изменения показателей лептинемии у детей с экзогенно-конституциональным ожирением / А.В. Солнцева [и др.] // *Весці Нац. акад. навук Беларусі: Сер. мед. навук.* – 2011. – № 1. – С. 69–76.
318. Гендерные различия и генетический полиморфизм адипонектина у детей с алиментарным ожирением / А.В. Солнцева и др. // *Весці Нац. акад. навук Беларусі: Сер. мед. навук.* – 2011. – № 2. – С. 29–37.
319. Fasting ghrelin levels are not elevated in children with hypothalamic obesity / S. Kanumakala [et al.] // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90, № 5. – P. 2691–2695.
320. Shaikh, M.G. Hyperleptinaemia rather than fasting hyperinsulinaemia is associated with obesity following hypothalamic damage in children / M.G. Shaikh, R.G. Grundy, J.M. Kirk // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 159, № 6. – P. 791–797.
321. The role of leptin, soluble leptin receptor, resistin, and insulin secretory dynamics in the pathogenesis of hypothalamic obesity in children / T. Guran [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2009. – Vol. 168, № 9. – P. 1043–1048.
322. Weight gain in craniopharyngioma — a model for hypothalamic obesity / A. Ahmet [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 19, № 2. – P. 121–127.
323. Sellar and pituitary tumors in children / T. Stanley [et al.] // B. Swearingeb, B.M.K. Biller // *Diagnosis and management of pituitary disorders (Contemporary endocrinology).* – N.Y., 2009. – P. 411–443.
324. Obesity in patients with craniopharyngioma: assessment of food intake and movement counts indicating physical activity / K.J. Harz [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88, № 11. – P. 5227–5231.

325. Post-operative hypothalamic lesions and obesity in childhood craniopharyngioma: results of the multinational prospective trial KRANIOPHARYNGEOM 2000 after 3-year follow-up / H.L. Muller [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 165, № 1. – P. 17–24.

326. Lustig, R.H. Hypothalamic obesity: the sixth cranial endocrinopathy / R.H. Lustig // *Endocrinologist.* – 2002. – Vol. 12. – P. 210–217.

327. Melatonin secretion and increased daytime sleepiness in childhood craniopharyngioma patients / H.L. Muller [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. – Vol. 87, № 8. – P. 3993–3996.

328. Reduced energy expenditure and impaired feeding-relates signals but not high energy intake reinforces hypothalamic obesity in adults with childhood onset craniopharyngioma / H. Holmer [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95, № 12. – P. 5395–5402.

329. Non-acylated ghrelin counteracts the metabolic but not the neuroendocrine response to acylated ghrelin in humans / F. Broglio [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, № 6. – P. 3062–3065.

330. Ghrelin gene polymorphisms and ghrelin, insulin, IGF-I, leptin and anthropometric data in children and adolescents / D. Vivenza [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2004. – Vol. 151, № 1. – P. 127–133.

331. Sympathoadrenal counterregulation in patients with hypothalamic craniopharyngioma / C. Schoffl [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87, № 2. – P. 624–629.

332. Features of the metabolic syndrome after childhood craniopharyngioma / S. Srinivasan [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, № 1. – P. 81–86.

333. Lustig, R.H. Insulin dynamics predict body mass index and z-score re-sponse to insulin suppression or sensitization pharmacotherapy in obese children / R.H. Lustig // *J. Pediatr.* – 2006. – Vol. 148, № 1. – P. 23–29.

334. King, B. M. Hypothalamic obesity in female rats in absence of vagally mediated hyperinsulinemia / B. M. King, G. R. Phelps, L. A. Frohman // *Am. J. Physiol.* – 1980. – Vol. 239, № 6. – P. E437–E441.

335. King, B.M. Ventromedial hypothalamic obesity: a reexamination of the irritative hypothesis / B.M. King // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 1991. – Vol. 15, № 3. – P. 341–347.

336. Hypothalamic hyperinsulinemia and obesity: role of adrenal glucocorticoids / B.M. King [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1983. – Vol. 245, № 2. – P. E194–E199.

337. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction / J.C. Bruning [et al.] // *Science.* – 2000. – Vol. 289, № 5487. – P. 2122–2125.

338. Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats / S. Obici [et al.] // *Nat. Neurosci.* – 2002. – Vol. 5, № 6. – P. 566–572.

339. Niswender, K.D. Insulin and its evolving partnership with leptin in the hypothalamic control of energy homeostasis / K.D. Niswender, D.G. Baskin, M.W. Schwartz // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 15, № 8. – P. 362–369.

340. Hyperphagia in children with craniopharyngioma is associated with hyperleptinaemia and failure in the downregulation of appetite / C. Roth [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 1998. – Vol. 138, № 1. – P. 89–91.

341. Старкова, Н.Т. Некоторые особенности физического и полового развития при пубертатно-юношеском диспитуитаризме / Н.Т. Старкова, Ф.М. Эгарт, Н.Б. Сельверова // *Пробл. эндокринологии.* – 1970. – № 4. – С. 31–36.

342. К вопросу о диагностике пубертатно-юношеского диспитуитаризма / А.В. Панфилова [и др.] // *Актуальные проблемы современной эндокринологии : материалы IV Всерос. конгр. эндокринологов.* – СПб., 2001. – С. 615.

343. Балаболкин, М.И. Гипоталамический синдром пубертатного периода / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова // *Эндокринология.* – М., 1998. – С. 176–178.

344. Dietz, W.H. Periods of risk in childhood for the development of adult obesity: what do we need to learn? / W.H. Dietz // *J. Nutr.* – 1997. – Vol. 127, № 9. – P. 1884S–1886S.

345. How well do waist circumference and body mass index reflect body composition in pre-pubertal children? / N. Cameron [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2009. – Vol. 63, № 9. – P. 1065–1070.

346. Body composition in early onset eating disorders / D. Nicholls [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2002. – Vol. 56, № 9. – P. 857–865.

347. Rimm, A.A. A weight shape index for assessing risk of disease in 44,820 women / A.A. Rimm, A.J. Hartz, M.E. Fischer // *J. Clin. Epidemiol.* – 1998. – Vol. 41, № 5. – P. 459–465.

348. Walton, C. Body fat distribution, rather than overall adiposity, influences serum lipids and lipoproteins in healthy men independently of age / C. Walton, B. Lees, D. Crook // *Am. J. Med.* – 1995. – Vol. 99, № 5. – P.459–464.

349. Assessment of child and adolescent overweight and obesity / N.F. Krebs [et al.] // *Pediatrics.* – 2007. – Vol. 120, suppl. 4. – P. S193–S228.

350. Waist circumference for the screening of the metabolic syndrome in children / L.A. Moreno [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2002. – Vol. 91, № 12. – P. 1307–1312.

351. Wells, J.C. Is body composition important for paediatricians? / J.C. Wells, M.S. Fretell // *Arch. Dis. Child.* – 2008. – Vol. 93, № 2. – P. 168–172.
352. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age // *Acta Paediatr. Suppl.* – 2006. – Vol. 450. – P. 76–85.
353. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents / M. de Onis [et al.] // *Bull. World Health Organ.* – 2007. – Vol. 85, № 9. – P. 660–667.
354. Must, S. Risk and consequences of childhood and adolescent obesity / S. Must, R.S. Strauss // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1999. – Vol. 23, suppl. 2. – P. S2–S11.
355. Bellizzi, M.C. Workshop on childhood obesity: summary of the discussion / M.C. Bellizzi, W. Dietz // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1999. – Vol. 70, № 1. – P. 173–175.
356. Associations of body mass index and waist circumference with: energy intake and percentage energy from macronutrients, in a cohort of Australian children / S.A. Elliott [et al.] // *Nutr. J.* – 2011. – Vol. 10. – P. 58.
357. Gazzaniga, J.M. Relationship between diet composition and body fatness, with adjustment for resting energy expenditure and physical activity, in preadolescent children / J.M. Gazzaniga, T.L. Burns // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1993. – Vol. 58, № 1. – P. 21–28.
358. Atkin, L.M. Diet composition and body composition in preschool children / L.M. Atkin, P.S.W. Davies // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 72, № 1. – P. 15–21.
359. Relationship between juvenile obesity, dietary energy and fat intake and physical activity / L.J. Gillis [et al.] // *Int. J. Obes.* – 2002. – Vol. 26, № 4. – P. 458–463.
360. Maffei, C. Fat intake and adiposity in 8 to 11-year-old obese children / C. Maffei, L. Pinelli, Y. Schutz // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Dis.* – 1996. – Vol. 2, № 2. – P. 170–174.
361. Rocandio, A.M. Comparison of dietary intake among overweight and non-overweight schoolchildren / A.M. Rocandio, L. Ansotegui, M. Arroyo // *Int. J. Obes.* – 2001. – Vol. 25, № 11. – P. 1651–1655.
362. Energy intake, diet composition, energy expenditure, and body fatness of adolescents in northern Greece / M. Hassapidou [et al.] // *Obesity.* – 2006. – Vol. 14, № 5. – P. 855–862.
363. Солнцева, А.В. Современные принципы диагностики ожирения у детей : учеб.-метод. пособие / А.В. Солнцева, А.В. Сукало. – Минск : БГМУ, 2008. – 32 с.
364. Associations of size at birth and dual-energy X-ray absorptiometry measures of lean and fat mass at 9 to y of age / I.S. Rogers [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2006. – Vol. 84, № 4. – P. 739–747.

365. Maternal size in pregnancy and body composition in children / C.R. Gale [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92, № 10. – P. 3904–3911.
366. Relationship between body mass index at age 3 years and body composition at age 11 years among Japanese children: the Shizuoka population-based study / K. Kouda [et al.] // *J. Epidemiol.* – 2012. – Vol. 22, № 5. – P. 411–416.
367. Associations between birth weight and later body composition: evidence from the 4-component model / S. Chomtho [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 88, № 4. – P. 1040–1048.
368. Prenatal and postnatal programming of body composition in obese children and adolescents: evidence from anthropometry, DXA and the 4-component model / J.C. Wells [et al.] // *Int. J. Obes.* – 2011. – Vol. 35, № 4. – P. 534–540.
369. Infant growth and later body composition: evidence from the 4-component model / S. Chomtho [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 87, № 6. – P. 1776–1784.
370. Genetic and environmental influences on infant weight change: The Fels Longitudinal Study / E.W. Demerath [et al.] // *Am. J. Hum. Biol.* – 2007. – Vol. 19, № 5. – P. 692–702.
371. Wells, J.C. Programming of body composition by early growth and nutrition / J.C. Wells, S. Chomtho, M.S. Fewtrell // *Proc. Nutr. Soc.* – 2007. – Vol. 66, № 3. – P. 423–434.
372. Fetal, infant and childhood growth: relationship with body composition in Brazilian boys aged 9 years / J.C. Wells [et al.] // *Int. J. Obes.* – 2005. – Vol. 29, № 10. – P. 1192–1198.
373. Early nutrition and leptin concentrations in later life / A. Singhal [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2002. – Vol. 75, № 6. – P. 993–999.
374. Parental determinants of neonatal body composition / N.C. Harvey [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92, № 2. – P. 523–526.
375. Effect of growth in infancy on body composition, insulin resistance, and concentration of appetite hormones in adolescence / A. Larnkjaer [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 91, № 6. – P. 1675–1683.
376. Effect of puberty on the relationship between circulating leptin and body composition / M.B. Horlick [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85, № 7. – P. 2509–2518.
377. Kelishadi, R. Prevent non-communicable diseases of childhood and adolescence, why? How? / R. Kelishadi ; Publications of the Ministry of Health and Medical Education ; Center for Disease Control. – Tehran, 2006. – 28 p.
378. Relation of circumference and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study / D.S. Freedmann [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1999. – Vol. 69, № 2. – P. 308–317.

379. The effect of abdominal obesity on insulin sensitivity and serum lipid and cytokine concentrations in African women / N.J. Crowther [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 64, № 5. – P. 535–541.

380. Can waist circumference identify children with the metabolic syndrome? / V. Hirscler [et al.] // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2005. – Vol. 159, № 8. – P. 740–744.

381. Rolland-Cachera, M.F. Correlations between anthropometric indicators of abdominal fat and fatness indices in children / M.F. Rolland-Cachera, M. Deheeger // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1988. – Vol. 22, suppl. 4. – P. 11–19.

382. Obesity and risk of myocardial infarction: the INTERHEART study / H.J. Schneider [et al.] // *Lancet.* – 2006. – Vol. 367, № 9516. – P. 1052.

383. Relationship between waist circumference and nutritional status, lipid profile and blood pressure in low socioeconomic level pre-school children / S.R. Sarni [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2006. – Vol. 87, № 2. – P. 153–158.

384. Anthropometric indices associated with dislipidemia in obese children and adolescents: a retrospective study in Isfahan / M. Hashemipour [et al.] // *ARYA Atheroscler. J.* – 2011. – Vol. 7, № 1. – P. 31–39.

385. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study / S. Li [et al.] // *JAMA.* – 2003. – Vol. 290, № 17. – P. 2271–2276.

386. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study // O.T. Raitakari [et al.] // *JAMA.* – 2003. – Vol. 290, № 17. – P. 2277–2283.

387. Association of Pathobiologic Determinants of Atherosclerosis in Youngs risks score and 15-year change in risk score with carotid artery intima-media thickness in young adults (from the Cardiovascular Risk in Young Finns Study) / C. A. McMahan [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 100, № 7. – P. 1124–1129.

388. Childhood levels of serum apolipoproteins B and A-1 predict carotid artery intima-media thickness and brachial endothelial function in adulthood: the cardi-ovascular risk in young Finns study / M. Juonala [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52, № 4. – P. 293–299.

389. Coronary risk factors measured in childhood and young adults life are associated with coronary artery calcification in young adults: the Muscatine study / L.T. Mahoney [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 27, № 2. – P. 277–284.

390. Prediction of coronary artery calcium in young adults using the Pathobiologic Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) risk score: the CARDIA study / S.S. Gidding [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 166, № 21. – P. 2341–2347.

391. Prevalence of high cholesterol, high blood pressure, and smoking among elementary school children in North Carolina / C.B. Bradley [et al.] // *N. C. Med. J.* – 1997. – Vol. 58, № 5. – P. 362–367.
392. Daniels, S.R. Lipid screening and cardiovascular health in childhood / S.R. Daniels, F.R. Greer // *Pediatrics.* – 2008. – Vol. 122, № 1. – P. 198–208.
393. Белоконь, Н.А. Болезни сердца и сосудов у детей : рук. для врачей / Н.А. Белоконь, М.Б. Куберпр. – М. : Медицина, 1987. – Т. 2. – 480 с.
394. National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents // *Pediatrics.* – 1992. – Vol. 89, № 3. – P. 495–501.
395. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood / R.E. Kavey [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107, № 11. – P. 1562–1566.
396. Distributions and trends of serum lipid levels among United States children and adolescents ages 4-19 years: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / T.B. Hickman [et al.] // *Prev. Med.* – 1998. – Vol. 27, № 6. – P. 879–890.
397. Lipid and lipoprotein distributions in white children ages 6-19 yr. The Lipid Research Clinic Pediatric Prevalence Study / I. Tamir [et al.] // *J. Chronic. Dis.* – 1981. – Vol. 34, № 1. – P. 27–39.
398. Григоренко, Ю.А. Взаимосвязь нарушений липидного обмена и инсулинорезистентности у детей с ожирением / Ю.А. Григоренко, А.В. Солнцева, А.В. Сукало // *Мед. журн.* – 2009. – № 4. – С. 20–22.
399. Kaufmann, F.R. Type 2 diabetes mellitus in children and youth: a new epidemic / F.R. Kaufmann // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 15, suppl. 2. – P. 737–744.
400. Type 2 diabetes in children and adolescents / A.L. Rosenbloom [et al.] // *Pediatr. Diabetes.* – 2009. – Vol. 10, suppl. 12. – P. 17–32.
401. Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association // *Diabetes Care.* – 2000. – Vol. 23, № 3. – P. 381–389.
402. Prevalence of impaired fasting glucose and its relationship with cardiovascular disease risk factors in US adolescents, 1999–2000 / D.E. Williams [et al.] // *Pediatrics.* – 2005. – Vol. 116, № 5. – P. 1122–1126.
403. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents / B. Tresaco [et al.] // *J. Physiol. Biochem.* – 2003. – Vol. 59, № 3. – P. 217–224.
404. Леонова, И.В. Метаболический синдром как педиатрическая проблема / И.В. Леонова // *Рос. вест. перинатологии и педиатрии.* – 2008. – № 3. – С. 4–16.

405. Scott, L.K. Insulin resistant syndrome in children / L.K. Scott // *Pediatr. Nursing*. – 2006. – Vol. 32, № 2. – P. 119–125.

406. Оценка инсулинорезистентности у детей и подростков с ожирением / О.В. Бородина [и др.] // *Пробл. эндокринологии*. – 2003. – № 6. – С. 8–11.

407. Консенсус конференции по инсулинорезистентности, 5–6 ноября 1997 года. Американская диабетическая ассоциация // *Междунар. мед. журн.* – 2001. – № 1. – С. 66–70.

408. Matsuda, M. Insulin sensitivity indexes obtained from oral glucose tolerance testing : comparison with the euglycemic insulin clamp / M. Matsuda, R.A. DeFronzo // *Diabetes Care*. – 1999. – Vol. 22, № 9. – P. 1462–1470.

409. Alanine aminotransferase levels and fatty liver in childhood obesity: associations with insulin resistance, adiponectin, and visceral fat / T.S. Burgert [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91, № 11. – P. 4287–4294.

410. Metabolic and nutritional profile of obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease / A. de Piano [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2007. – Vol. 44, № 4. – P. 446–452.

411. Silverman, J.F. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity / J.F. Silverman, W.J. Pories, J.F. Caro // *Pathol. Annu.* – 1989. – Vol. 24, pt. 1. – P. 275–302.

412. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis / E.E. Powell [et al.] // *Hepatology*. – 1990. – Vol. 11, № 1. – P. 74–80.

413. Nadeau, K.J. Type 2 diabetes in children is frequently associated with elevated alanine aminotransferase / K.J. Nadeau, G. Klingensmith, P. Zeitler // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2005. – Vol. 41, № 1. – P. 94–98.

414. Childhood and parental obesity in the poorest district of Greece / P. Malindretos [et al.] // *Hippokratia*. – 2009. – Vol. 13, № 1. – P. 46–49.

415. Grandparental and parental obesity influences on childhood overweight: implications for primary care practice / M.M. Davis // *J. Am. Board. Fam. Med.* – 2008. – Vol. 21, № 6. – P. 549–554.

416. Parent-child relationship of physical activity patterns and obesity / M. Fogelholm [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1999. – Vol. 23, № 12. – P. 1262–1268.

417. Associative weight gain in mother-daughter and father-son pairs: an emerging source of childhood obesity / E.M. Perez-Pastor // *Int. J. Obes.* – 2009. – Vol. 33, № 7. – P. 727–735.

418. Baumrind, D. The influence of parenting style on adolescent competence and substance use / D. Baumrind // *J. Early Adolesc.* – 1991. – Vol. 11. – P. 56–95.

419. Preschooler obesity and parenting styles of mothers and fathers: Australian national population study / M. Wake // *Pediatrics*. – 2007. – Vol. 120, № 6. – P. e1520–e1527.

420. Rates of psychiatric disorders in a clinical study group of adolescents with extreme obesity and in obese adolescents ascertained via a population based study / B. Britz [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2000. – Vol. 24, № 12. – P. 1707–1714.

421. Schwimmer, J.B. Health-related quality of life of severely obese children and adolescents / J.B. Schwimmer // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289, № 14. – P. 1813–1819.

422. Солнцева, А.В. Семейные факторы в генезе ожирения у детей / А.В. Солнцева, А.В. Сукало, М.Г. Вишневская // *Мед. панорама*. – 2010. – № 8. – С. 75–80.

423. Эйдемиллер, Э.Г. Анализ семейных взаимоотношений / Э.Г. Эйдемиллер, В. Юстицкис // *Детская психиатрия : учебник / Э.Г. Эйдемиллер ; под ред. Э.Г. Эйдемиллера*. – СПб., 2005. – С. 1098–1108.

424. Diehl, J.M. Einstellungen zu Essen und Gewicht bei 11- bis 16-jährigen Adoleszenten / J.M. Diehl // *Schweiz. Med. Wochenschr.* – 1999. – Bd. 129, № 5. – S. 162–175.

425. Association between eating behavior scores and obesity in Chilean children / J.L. Santos [et al.] // *Nutr. J.* – 2011. – Vol. 10. – P. 108.

426. A physical map of the human genome / D. McPherson [et al.] // *Nature*. – 2001. – Vol. 409, № 6822. – P. 934–941.

427. A second generation human haplotype map of over 3, 1 million SNPs / K.A. Frazer [et al.] // *Nature*. – 2007. – Vol. 449, № 7164. – P. 851–861.

428. Genetic factors for overweight and CAD / G. Bronner [et al.] // *Herz*. – 2006. – Vol. 31, № 3. – P. 189–199.

429. Williams, C.L. Can childhood obesity be prevented? / C.L. Williams // *Primary and secondary preventive nutrition* / eds. A. Bendich, R.J. Deckelbaum. – N.Y., 2001. – P. 185–204.

430. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study / D. S. Freedman [et al.] // *Pediatrics*. – 1999. – Vol. 103, № 6, pt. 1. – P. 1175–1182.

431. Childhood obesity / P.W. Speiser [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90, № 3. – P. 1871–1887.

432. Population-based prevention strategies for children obesity: report of a WHO forum and technical meeting, Geneva, 15–17 December 2009. – Geneva : WHO, 2010.

433. Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter / C. Graf [et al.] // *Herz*. – 2006. – Bd. 31, № 6. – S. 507–513.

434. Bautista-Castano, I. Effectiveness of interventions in the prevention of childhood obesity / I. Bautista-Castano, J. Doreste, L. Serra-Majem // *Eur. J. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 19, № 7. – P. 617–622.

435. Outcomes of a field trial to improve children's dietary patterns and physical activity. The Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health. CATCH Col-laborative Group / R.V. Luepker [et al.] // *JAMA.* – 1996. – Vol. 275, № 10. – P. 768–776.

436. Pathways : a school-based, randomized controlled trial for the prevention of obesity in American Indian schoolchildren / B. Caballero [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2003. – Vol. 78, № 5. – P. 1030–1038.

437. Project SPARK. Effects of physical education on adiposity in children / J.F. Sallis [et al.] // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1993. – Vol. 699. – P. 127–136.

438. Nutrition and physical activity program to attenuate obesity and promote physical and metabolic fitness in elementary school children / J.E. Donnelly [et al.] // *Obes. Res.* – 1996. – Vol. 4, № 3. – P. 229–243.

439. Reducing obesity via a school-based interdisciplinary intervention among youth: Planet Health / S.L. Gortmaker [et al.] // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 1999. – Vol. 153, № 4. – P. 409–418.

440. Environmental interventions for eating and physical activity: A randomized controlled trial in middle schools / J.F. Sallis [et al.] // *Am. J. Prev. Med.* – 2003. – Vol. 24, № 3. – P. 209–217.

441. Prevention of obesity — more than an intention. Concept and first results of the Kiel Obesity Prevention Study (KOPS) / M.J. Muller [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2001. – Vol. 25, suppl. 1. – P. S66–S74.

442. Randomised controlled trial of primary school based intervention to reduce risk factors for obesity / P. Sahota [et al.] // *BMJ.* – 2001. – Vol. 323, № 7320. – P. 1029–1032.

443. Robinson, T.N. Reducing children's television viewing to prevent obesity: A randomized controlled trial / T.N. Robinson // *JAMA.* – 1999. – Vol. 282, № 16. – P. 1561–1567.

444. New Moves: a school-based obesity prevention program for adolescent girls / D. Neumark-Sztainer [et al.] // *Prev. Med.* – 2003. – Vol. 37, № 1. – P. 41–51.

445. Effects of a controlled trial of a school-based exercise program on the obesity indexes of preschool children / L. Mosuwan [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1998. – Vol. 68, № 5. – P. 1006–1011.

446. Flores, R. Dance for health: improving fitness in African American and Hispanic adolescents / R. Flores // *Public Health Rep.* – 1995. – Vol. 110, № 2. – P. 189–193.

447. Stolley, M.R. Effects of an obesity prevention program on the eating behavior of African American mothers and daughters the eating behavior / M.R. Stolley, M.L. Fitzgibbon // *Health Educ. Behav.* – 1997. – Vol. 24, № 2. – P. 152–164.

448. Dance and reducing television viewing to prevent weight gain in African-American girls: The Stanford GEMS pilot study / T.N. Robinson [et al.] // *Ethn. Dis.* – 2003. – Vol. 13, suppl. 1. – S65–S77.

449. Metabolic risk-factor clustering estimation in children: to draw a line across pediatric metabolic syndrome / P. Brambilla [et al.] // *Int. J. Obes.* – 2007. – Vol. 31, № 4. – P. 591–600.

450. The fourth report on the diagnosis, evaluations, and treatment of high blood pressure in children and adolescents // *Pediatrics.* – 2004. – Vol. 114, № 2, suppl. 4th Report. – P. 555–576.

451. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus / C.M. Boney [et al.] // *Pediatrics.* – 2005. – Vol. 115, № 3. – P. e290–e296.

452. Establishing a standard definition of child overweight and obesity world-wide: International survey / T.J. Cole [et al.] // *BMJ.* – 2000. – Vol. 320, № 7244. – P. 1240–1243.

453. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European – American, and Mexican – American children and adolescent / J.R. Fernandez [et al.] // *J. Pediatr.* – 2004. – Vol. 145, № 4. – P. 439–444.

454. Relation between acanthosis nigricans and insulin sensitivity in overweight Hispanic children at risk for type 2 diabetes / H.A. Kobaissi [et al.] // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27, № 6. – P. 1412–1416.

455. Солнцева, А.В. Лечение ожирения у детей : учеб-метод. пособие / А.В. Солнцева, А.В. Сукало. – Минск : БГМУ, 2008. – 28 с.

456. Recommendations for treatment of child and Adolescent Overweight and Obesity / B.A. Spear [et al.] // *Pediatrics.* – 2007. – Vol. 120, suppl. 4. – P. S254–S288.

457. Crocker, M.K. Pediatric obesity: etiology and treatment / M.K. Crocker, J.A. Yanovski // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2009. – Vol. 38, № 3. – P. 525–548.

458. Treatment of pediatric obesity / L.H. Epstein [et al.] // *Pediatrics.* – 1998. – Vol. 101, № 3, pt. 2. – P. 554–570.

459. Epstein, L.H. Sex differences in obese children and siblings in family-based obesity treatment / L.H. Epstein, R.A. Paluch, H.A. Raynor // *Obes. Res.* – 2001. – Vol. 9, № 12. – P. 746–753.

460. Ten-year out-comes of behavioral family-based treatment for childhood obesity / L.H. Epstein [et al.] // *Health Psychol.* – 1994. – Vol. 13, № 5. – P. 373–383.

461. Tips for using the food guide pyramid for young children 2 to 6 years old : USDA Program Aid 1647 / United States Department of Agriculture ; Center for Nutrition Policy and promotion. – Washington, 1999.

462. An increase of cereal intake as an approach to weight reduction in children is effective only when accompanied by nutrition education: a randomized controlled trial / J.L. Rosado [et al.] // *Nutr. J.* – 2008. – Vol. 7. – P. 28.

463. A reduced-glycemic load diet in the treatment of adolescent obesity / C.B. Ebbeling // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2003. – Vol. 157, № 8. – P. 773–779.

464. A low-glycemic index diet in the treatment of pediatric obesity / L.E. Spieth [et al.] // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2000. – Vol. 154, № 9. – P. 947–951.

465. Preventing childhood obesity by reducing consumption of carbonated drinks: cluster randomized controlled trial / J. James [et al.] // *BMJ.* – 2004. – Vol. 328, № 7450. – P. 1237.

466. Physical activity in the prevention and treatment of obesity and its comorbidities: evidence report of independent panel to assess the role of physical activity in the treatment of obesity and its comorbidities / S.M. Grundy [et al.] // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 1999. – Vol. 31, № 11. – P. 1493–1500.

467. Goodpaster, B.H. Enhanced fat oxidation through physical activity is associated with improvements in insulin sensitivity in obesity / B.H. Goodpaster, A. Katsiaras, D.E. Kelley // *Diabetes.* – 2003. – Vol. 52, № 9. – P. 2191–2197.

468. Effects of exercise training and its cessation on components of the insulin resistance syndrome in obese children / M.A. Ferguson [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1999. – Vol. 23, № 8. – P. 889–895.

469. Exercise training normalizes vascular dysfunction and improves central adiposity in obese adolescents / K. Watts [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43, № 10. – P. 1823–1827.

470. Interventions for treating obesity in children / C.D. Summerbell [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2003. – № 3. – P. CD001872.

471. Barlow, S.E. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report / S E. Barlow // *Pediatrics.* – 2007. – Vol. 120, suppl. 4. – P. S164–S192.

472. Применение орлистата при гипоталамическом ожирении у лиц молодого возраста / Н.Т. Старкова [и др.] // *Пробл. эндокринологии.* – 2002. – № 3. – С. 27–30.

473. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial / J. P. Chanoine [et al.] // *JAMA*. – 2005. – Vol. 293, № 23. – P. 2873–2883.

474. Three-month tolerability of orlistat in adolescents with obesity-related comorbid conditions / J.R. McDuffie [et al.] // *Obes. Res.* – 2002. – Vol. 10, № 7. – P. 642–650.

475. Octreotide therapy of pediatric hypothalamic obesity: a double-blind, placebo-controlled trial / R.H. Lustig [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88, № 6. – P. 2586–2592.

476. Randomized controlled trial of metformin for obesity and insulin resistance in children and adolescents: improvement in body composition and fasting insulin / S. Srinivasan [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91, № 6. – P. 2074–2080.

477. Freemark, M. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes / M. Freemark, D. Bursey // *Pediatrics*. – 2001. – Vol. 107, № 4. – P. E55.

478. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents / J.P. Kay [et al.] // *Metabolism*. – 2001. – Vol. 50, № 12. – P. 1457–1461.

479. Солнцева, А.В. Новые подходы к коррекции базальной гипергликемии у детей с ожирением / А.В. Солнцева, А.В. Сукало // *Мед. панорама*. – 2006. – № 3. – С. 94–96.

480. Cincotta, A.H. Bromocriptine (Ergoset) reduces body weight and improves glucose tolerance in obese subjects / A.H. Cincotta, A.H. Meier // *Diabetes Care*. – 1996. – Vol. 19, № 6. – P. 667–670.

481. Cincotta, A.H. Reductions of body fat stores and total plasma cholesterol and triglyceride concentrations in several species by bromocriptin treatment / A.H. Cincotta, A.H. Meier // *Life Sci*. – 1993. – Vol. 45, № 23. – P. 2247–2254.

482. Солнцева, А.В. Опыт применения бромкриптина в терапии гипоталамических форм ожирения у подростков / А.В. Солнцева // *Рецепт*. – 2002. – № 4. – С. 77–79.

483. Bingham, N.C. Bariatric surgery in hypothalamic obesity / N.C. Bingham, S.R. Rosel, T.H. Inge // *Front. Endocrinol.* – 2012. – № 3. – P. 23.

484. Prevention and treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline based on expert opinion / G.P. August [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93, № 12. – P. 4576–4599.

485. Best practice updates for pediatric/adolescent weight loss surgery / J.S. Pratt [et al.] // *Obesity*. – 2009. – Vol. 17, № 5. – P. 901–910.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

ИМТ у девочек в зависимости от возраста

Возраст, лет	M	σ	Перцентиль						
			3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%
1,0	18,270	2,044	14,618	15,718	16,502	18,123	19,674	20,708	22,003
1,3	17,870	1,988	14,309	15,433	16,252	17,757	19,177	20,291	21,569
1,6	17,512	1,932	14,044	15,180	16,025	17,425	18,733	19,901	21,163
1,9	17,192	1,876	13,817	14,956	15,819	17,125	18,337	19,537	20,786
2,0	17,093	1,857	13,750	14,887	15,754	17,032	18,215	19,422	20,667
2,3	16,819	1,804	13,568	14,697	15,572	16,770	17,878	19,095	20,329
2,6	16,576	1,754	13,414	14,529	15,407	16,535	17,580	18,797	20,023
2,9	16,362	1,708	13,286	14,380	15,256	16,323	17,319	18,526	19,749
3,0	16,296	1,694	13,248	14,334	15,208	16,258	17,239	18,442	19,665
3,3	16,116	1,654	13,147	14,208	15,076	16,075	17,021	18,209	19,435
3,6	15,959	1,619	13,063	14,097	14,955	15,912	16,832	18,005	19,237
3,9	15,823	1,590	12,995	13,999	14,846	15,768	16,671	17,828	19,071
4,0	15,782	1,582	12,975	13,969	14,812	15,724	16,623	17,776	19,024
4,3	15,672	1,561	12,923	13,887	14,718	15,602	16,494	17,637	18,902
4,6	15,580	1,547	12,881	13,816	14,634	15,496	16,389	17,525	18,812
4,9	15,505	1,539	12,848	13,754	14,559	15,406	16,304	17,440	18,755
5,0	15,483	1,538	12,839	13,736	14,537	15,379	16,281	17,418	18,742
5,3	15,429	1,539	12,817	13,686	14,476	15,308	16,222	17,369	18,726
5,6	15,390	1,546	12,800	13,645	14,424	15,250	16,183	17,346	18,739
5,9	15,365	1,559	12,790	13,612	14,382	15,206	16,161	17,347	18,781
6,0	15,360	1,565	12,787	13,603	14,370	15,195	16,157	17,353	18,802
6,3	15,354	1,587	12,784	13,581	14,342	15,169	16,158	17,387	18,881
6,6	15,361	1,614	12,785	13,567	14,323	15,157	16,174	17,445	18,987
6,9	15,381	1,646	12,792	13,561	14,315	15,157	16,206	17,525	19,117
7,0	15,391	1,658	12,795	13,561	14,314	15,161	16,220	17,556	19,166
7,3	15,428	1,697	12,809	13,566	14,320	15,179	16,273	17,665	19,329
7,6	15,479	1,741	12,828	13,580	14,337	15,211	16,341	17,793	19,512
7,9	15,543	1,788	12,853	13,603	14,365	15,257	16,423	17,941	19,717
8,0	15,568	1,805	12,863	13,613	14,377	15,276	16,454	17,994	19,789

Продолжение приложения 1

Воз- раст, лет	M	σ	Перцентиль						
			3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%
8,3	15,649	1,856	12,897	13,649	14,422	15,340	16,557	18,166	20,017
8,6	15,744	1,911	12,938	13,696	14,478	15,419	16,674	18,354	20,263
8,9	15,852	1,968	12,987	13,752	14,547	15,511	16,806	18,558	20,523
9,0	15,891	1,987	13,005	13,774	14,573	15,546	16,853	18,629	20,612
9,3	16,017	2,046	13,065	13,845	14,659	15,658	17,005	18,851	20,889
9,6	16,157	2,106	13,135	13,928	14,758	15,785	17,171	19,086	21,177
9,9	16,310	2,166	13,215	14,022	14,871	15,926	17,352	19,333	21,475
10,0	16,364	2,186	13,243	14,057	14,911	15,977	17,415	19,417	21,575
10,3	16,535	2,246	13,337	14,168	15,042	16,138	17,615	19,677	21,882
10,6	16,719	2,304	13,443	14,291	15,186	16,313	17,829	19,945	22,194
10,9	16,916	2,361	13,560	14,427	15,343	16,503	18,056	20,221	22,510
11,0	16,984	2,380	13,601	14,475	15,399	16,569	18,135	20,314	22,616
11,3	17,198	2,434	13,734	14,627	15,573	16,778	18,380	20,597	22,934
11,6	17,423	2,486	13,880	14,792	15,760	16,999	18,637	20,885	23,253
11,9	17,659	2,534	14,038	14,969	15,959	17,233	18,906	21,175	23,569
12,0	17,741	2,550	14,093	15,031	16,028	17,314	18,998	21,273	23,674
12,3	17,990	2,594	14,268	15,224	16,242	17,563	19,280	21,566	23,987
12,6	18,249	2,633	14,454	15,427	16,466	17,823	19,571	21,859	24,296
12,9	18,516	2,669	14,652	15,640	16,699	18,092	19,870	22,151	24,598
13,0	18,606	2,680	14,720	15,714	16,779	18,183	19,971	22,248	24,697
13,3	18,880	2,709	14,931	15,939	17,022	18,462	20,277	22,537	24,991
13,6	19,159	2,734	15,152	16,171	17,271	18,746	20,587	22,823	25,276
13,9	19,439	2,755	15,381	16,409	17,524	19,033	20,898	23,104	25,552
14,0	19,532	2,760	15,458	16,489	17,609	19,129	21,001	23,196	25,642
14,3	19,811	2,774	15,695	16,732	17,864	19,418	21,309	23,469	25,906
14,6	20,086	2,783	15,934	16,976	18,118	19,704	21,613	23,735	26,159
14,9	20,355	2,788	16,176	17,219	18,369	19,985	21,908	23,994	26,402
15,0	20,443	2,789	16,256	17,299	18,451	20,078	22,003	24,078	26,480
15,3	20,697	2,788	16,494	17,536	18,693	20,347	22,282	24,324	26,708
15,6	20,937	2,784	16,727	17,764	18,923	20,604	22,543	24,561	26,926
15,9	21,159	2,777	16,950	17,981	19,140	20,844	22,783	24,787	27,133

Окончание приложения 1

Возраст, лет	M	σ	Перцентиль						
			3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%
16,0	21,228	2,774	17,022	18,050	19,209	20,919	22,858	24,860	27,400
16,6	21,579	2,752	17,412	18,420	19,569	21,314	23,233	25,270	27,778
17,0	21,740	2,735	17,621	18,612	19,750	21,508	23,401	25,515	28,112
17,6	21,837	2,715	17,824	18,788	19,902	21,663	23,491	25,841	28,542
18,0	21,784	2,800	17,864	18,811	19,904	21,654	23,419	26,027	29,153

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

ИМТ (перцентили) у мальчиков в зависимости от возраста

Воз- раст	М	σ	3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%
1,0	17,915	1,759	14,543	15,884	16,808	17,919	18,917	19,799	21,101
1,3	17,660	1,785	14,345	15,564	16,523	17,638	18,706	19,683	21,005
1,6	17,420	1,794	14,169	15,289	16,267	17,379	18,492	19,534	20,847
1,9	17,195	1,789	14,012	15,055	16,039	17,140	18,279	19,360	20,560
2,0	17,124	1,785	13,964	14,985	15,969	17,064	18,208	19,299	20,468
2,3	16,920	1,766	13,832	14,799	15,774	16,852	17,999	19,105	20,209
2,6	16,732	1,740	13,717	14,644	15,602	16,657	17,796	18,903	19,971
2,9	16,560	1,709	13,617	14,515	15,451	16,481	17,602	18,698	19,756
3,0	16,506	1,698	13,586	14,478	15,405	16,426	17,539	18,631	19,689
3,3	16,354	1,662	13,504	14,381	15,278	16,272	17,359	18,432	19,505
3,6	16,218	1,626	13,434	14,303	15,169	16,134	17,193	18,241	19,345
3,9	16,098	1,590	13,376	14,243	15,076	16,011	17,040	18,063	19,208
4,0	16,061	1,578	13,359	14,226	15,048	15,974	16,992	18,008	19,168
4,3	15,961	1,545	13,315	14,185	14,973	15,871	16,860	17,851	19,063
4,6	15,876	1,515	13,280	14,155	14,912	15,783	16,744	17,714	18,981
4,9	15,806	1,489	13,253	14,136	14,862	15,709	16,645	17,599	18,923
5,0	15,786	1,482	13,246	14,131	14,848	15,687	16,616	17,565	18,909
5,3	15,735	1,462	13,230	14,123	14,814	15,630	16,541	17,480	18,882
5,6	15,698	1,449	13,222	14,121	14,789	15,587	16,483	17,418	18,876
5,9	15,676	1,441	13,220	14,125	14,774	15,555	16,444	17,381	18,892
6,0	15,671	1,439	13,221	14,128	14,771	15,548	16,435	17,375	18,903
6,3	15,666	1,439	13,228	14,139	14,768	15,533	16,420	17,371	18,946
6,6	15,675	1,446	13,241	14,154	14,774	15,530	16,422	17,391	19,010
6,9	15,696	1,458	13,260	14,172	14,787	15,538	16,441	17,436	19,093
7,0	15,706	1,463	13,267	14,179	14,793	15,543	16,451	17,456	19,125
7,3	15,744	1,484	13,293	14,202	14,817	15,567	16,493	17,531	19,231
7,6	15,794	1,509	13,325	14,229	14,849	15,601	16,551	17,628	19,355
7,9	15,855	1,540	13,362	14,259	14,888	15,646	16,624	17,745	19,494
8,0	15,878	1,552	13,375	14,270	14,902	15,664	16,651	17,788	19,544
8,3	15,953	1,589	13,419	14,304	14,951	15,723	16,743	17,930	19,703

Продолжение приложения 2

Возраст	М	σ	3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%
8,6	16,040	1,630	13,468	14,343	15,007	15,793	16,849	18,088	19,876
8,9	16,136	1,674	13,522	14,386	15,071	15,872	16,967	18,261	20,061
9,0	16,170	1,689	13,542	14,402	15,093	15,901	17,009	18,322	20,125
9,3	16,279	1,737	13,603	14,451	15,167	15,994	17,142	18,511	20,325
9,6	16,397	1,787	13,671	14,506	15,247	16,097	17,285	18,711	20,535
9,9	16,523	1,838	13,744	14,567	15,336	16,210	17,438	18,919	20,755
10,0	16,567	1,855	13,769	14,588	15,367	16,249	17,491	18,990	20,830
10,3	16,704	1,907	13,850	14,658	15,465	16,374	17,654	19,206	21,061
10,6	16,849	1,957	13,937	14,735	15,571	16,508	17,825	19,426	21,298
10,9	17,000	2,007	14,031	14,820	15,685	16,651	18,002	19,649	21,543
11,0	17,052	2,023	14,063	14,850	15,725	16,700	18,063	19,723	21,626
11,3	17,212	2,070	14,165	14,947	15,850	16,854	18,247	19,945	21,877
11,6	17,378	2,114	14,274	15,053	15,983	17,017	18,435	20,166	22,134
11,9	17,550	2,155	14,390	15,168	16,124	17,188	18,627	20,384	22,396
12,0	17,608	2,167	14,431	15,209	16,172	17,246	18,692	20,456	22,484
12,3	17,787	2,202	14,557	15,338	16,324	17,427	18,888	20,669	22,751
12,6	17,970	2,233	14,690	15,477	16,484	17,615	19,087	20,877	23,022
12,9	18,157	2,258	14,831	15,628	16,652	17,810	19,287	21,079	23,297
13,0	18,220	2,265	14,879	15,680	16,710	17,877	19,354	21,145	23,389
13,3	18,412	2,283	15,031	15,845	16,889	18,081	19,557	21,340	23,669
13,6	18,607	2,295	15,191	16,021	17,075	18,290	19,761	21,530	23,953
13,9	18,806	2,301	15,358	16,207	17,269	18,506	19,966	21,715	24,241
14,0	18,873	2,302	15,416	16,272	17,335	18,579	20,035	21,776	24,338
14,3	19,075	2,300	15,595	16,472	17,539	18,800	20,244	21,957	24,633
14,6	19,279	2,293	15,782	16,683	17,749	19,027	20,454	22,136	24,934
14,9	19,485	2,280	15,978	16,902	17,965	19,256	20,668	22,317	25,242
15,0	19,554	2,274	16,045	16,977	18,038	19,333	20,740	22,478	25,347
15,3	19,763	2,254	16,252	17,207	18,262	19,567	20,959	22,663	25,666
15,6	19,973	2,230	16,467	17,443	18,490	19,802	21,184	22,957	25,995
15,9	20,184	2,202	16,690	17,685	18,722	20,039	21,415	23,262	26,335
16,0	20,255	2,192	16,766	17,767	18,800	20,118	21,494	23,634	26,452

Окончание приложения 2

Воз- раст	М	σ	3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%
16,6	20,683	2,129	17,241	18,260	19,273	20,590	21,990	24,213	27,187
17,0	20,970	2,087	17,574	18,588	19,590	20,902	22,348	24,995	27,717
17,6	21,404	2,033	18,096	19,062	20,060	21,357	22,942	25,801	28,590
18,0	21,696	2,010	18,457	19,356	20,364	21,648	23,687	26,689	29,234
19,0	22,436	2,041	19,005	19,950	21,061	22,311	24,729	27,235	30,110

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Опросник по оценке питания у детей

Ф. И. О. вашего ребенка: _____						
Дата рождения ребенка (день/месяц/год) / /				Дата заполнения / /		
Кем вы приходитеесь ребенку (мама, отец, бабушка, дедушка)				Телефон контактный		
Вопрос	Будние дни			Выходные		
	2-3 раза	Ежеднев- но	Не упот- ребл	2-3 раза	Ежедневно	Не упот- ребл
1. Как часто ваш ребенок употребляет в пищу следующие продукты?						
Овощи (капуста, огурцы, помидоры, перец, кабачки, баклажаны, редис, редька, свекла, морковь, фасоль стручковая, зеленый горошек зелен, салат, шпинат)						
грибы						
ягоды						
злаки, отруби, соевые продукты						
Крупы, хлеб и макароны из муки грубого помола						
картофель, кукуруза, бобовые						
мясо постное, грудка курицы и индейки без кожи, крольчатина						
яйца,						
нежирные сорта рыбы						
нежирное молоко и молочные продукты, творог, мягкие сыры						
фрукты (кроме винограда, бананов), фруктовые соки без сахара						
Мargarин, сливочное масло, майонез						
мясо жирное, колбаса, сосиски, сардельки, ветчина, грудинка						
рыба жирная, рыбные консервы в масле						
Сметана более 15% жирности, сливки, глазированные сырки						
сахар, конфеты, мед, варенье						
Торты, пирожные выпечка, белый хлеб						
сладкие фрукты (дыня, виноград, бананы, груши, финики, изюм, курага, инжир)						
какао, сладкие напитки (в т. ч. газированные)						
Орехи, семечки						
растительное масло (кукурузное, оливковое, подсолнечное и т. д.)						
Фаст-фуд (чипсы, гамбургеры)						
2. Сколько приемов пищи у вашего ребенка в день (включая все перекусы и сладкие напитки)?	3 раза	4-6 раз	Более 6 раз	3 раза	4-6 раз	Более 6 раз
3. Каким способом вы чаще готовите пищу для ребенка?	варка	жарение	тушение запекание	варка	жарение	тушение запекание
4. Подсаливаете ли вы пищу для ребенка?	нет	иногда	всегда	нет	иногда	всегда
5. Добавляете ли вы приправы в пищу ребенка?	нет	иногда	всегда	нет	иногда	всегда

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

Опросник по оценке физической активности у детей

Ф.И.О. вашего ребенка:	
Дата рождения ребенка (день/месяц/год) _____/_____/_____	Дата заполнения ____/____/_____
Кем вы приходитеесь ребенку (мама, отец, бабушка, дедушка)	Телефон контактный

Заполняйте все строки анкеты ежедневно, с понедельника по пятницу!

Вопрос	1. Занимался ли ваш ребенок следующим видом физической активности за последние 7 дней?			Понедельник–пятница					Суббота–воскресенье	
				2. Сколько мин (ч) за пн.–пт.?					3. Сколько мин (ч) за сб.–вс.?	
	1	2	3	пн.	вт.	ср.	чт.	пт.	сб.	вс.
Пример ответа на вопрос: Катание на велосипеде	нет	да		30 мин	0 мин	20 мин	0 мин	1 час	0 мин	40 мин
Вид физической активности	1. Спорт									
	Аэробика	нет	да							
	Танцы	нет	да							
	Футбол	нет	да							
	Плавание	нет	да							
	Гимнастика	нет	да							
	Борьба	нет	да							
	Теннис	нет	да							
	Велосипед (быстрая езда)	нет	да							
	Легкая атлетика	нет	да							
	2. Активность свободного времени									
	Небыстрая езда на велосипеде	нет	да							
	роликах	нет	да							
	коньках	нет	да							
	лыжах	нет	да							
Подвижные игры на детской площадке, в парке, на улице	нет	да								

Окончание приложения 4

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Пример ответа на вопрос: Катание на велосипеде	нет	да	30 мин	0 мин	20 мин	0 мин	1 час	0 мин	40 мин
Вид физической активности	Пеший туризм	нет	да							
	Перенос нетяжелых предметов	нет	да							
	Скалки или прыгалки	нет	да							
	Утренняя гимнастика	нет	да							
	Ходьба, прогулки	нет	да							
	Поход в детский сад пешком	нет	да							
	Пение	нет	да							
	Выполнение домашнего задания	нет	да							
	Рисование	нет	да							
	Чтение	нет	да							
	Игры: с игрушками дома	нет	да							
	настольные	нет	да							
	компьютерные,	нет	да							
	на муз. инструментах	нет	да							
	Прослушивание музыки	нет	да							
	Просмотр телепередач	нет	да							
	Поездки в детский сад на автобусе	нет	да							
Поездки в детский сад на машине	нет	да								
Другое (укажите вид физической активности)	нет	да								

ПРИЛОЖЕНИЕ 5

Систолическое и диастолическое артериальное давление для возраста и пола

Возраст, лет	Перцентиль																	
	Мальчики									Девочки								
	день			ночь			день			ночь			день			ночь		
	75-я	90-я	95-я	75-я	90-я	95-я	75-я	90-я	95-я	75-я	90-я	95-я	75-я	90-я	95-я	75-я	90-я	95-я
5	116/76	120/79	123/81	99/59	103/62	106/65	114/77	118/80	121/82	100/61	105/66	108/69	100/61	105/66	108/69	100/61	105/66	108/69
6	116/76	120/79	124/81	100/59	105/63	108/66	115/77	120/80	122/82	101/61	106/65	110/68	101/61	106/65	110/68	101/61	106/65	110/68
7	117/76	122/80	125/82	101/60	106/64	110/67	116/77	121/80	123/82	102/60	107/65	111/67	102/60	107/65	111/67	102/60	107/65	111/67
8	117/76	122/80	125/82	102/60	108/64	111/67	117/76	122/80	124/82	103/60	108/64	112/67	122/80	124/82	103/60	108/64	112/67	112/67
9	118/76	123/80	126/82	103/60	109/64	112/67	118/76	122/80	125/82	103/59	109/64	112/67	122/80	125/82	103/59	109/64	112/67	112/67
10	119/76	124/80	127/82	104/60	110/64	113/67	119/76	123/79	126/81	104/59	110/64	113/67	123/79	126/81	104/59	110/64	113/67	113/67
11	121/76	126/80	129/82	105/60	111/64	115/67	120/76	124/79	127/81	105/59	110/63	114/66	124/79	127/81	105/59	110/63	114/66	114/66
12	123/76	128/80	132/82	107/60	113/64	116/67	121/76	125/80	128/82	105/59	110/63	114/66	125/80	128/82	105/59	110/63	114/66	114/66
13	126/76	131/80	135/82	109/60	115/64	119/67	122/77	126/80	129/82	106/59	111/63	114/66	126/80	129/82	106/59	111/63	114/66	114/66
14	129/77	134/80	138/82	112/61	118/64	121/67	123/77	127/80	130/82	106/59	111/63	114/65	127/80	130/82	106/59	111/63	114/65	114/65
15	132/77	137/81	141/83	114/61	120/64	123/66	124/77	128/80	130/82	107/59	111/63	114/65	128/80	130/82	107/59	111/63	114/65	114/65
16	135/78	140/81	144/84	117/61	123/64	126/66	124/77	129/80	131/82	107/59	111/63	114/65	129/80	131/82	107/59	111/63	114/65	114/65

Дифференциальные комплексы лечебных мероприятий у детей с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от наличия осложненных форм заболевания

Группа	Диетические рекомендации	Физическая активность	Медикаментозная коррекция
<p>Дети с избыточной массой тела или ожирением без осложненных заболеваний</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Обязательная мотивация пациента и его родителей. • Ведение пищевого дневника. • Проведение постепенной коррекции питания с одномоментным ограничением (исключением) в рационе высококалорийных блюд (не более 2). • Основу питания должны составлять продукты, содержащие неусвояемые (растительные волокна, клетчатка) и медленно усвояемые углеводы. • Ограничение (исключение) продуктов с высоким гликемическим индексом. • В суточный рацион обязательно должны входить продукты, богатые ненасыщенными жирными кислотами (50–75%). • Оптимальное соотношение в рационе жиров, сложных углеводов, белков, %: 30/55/15. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ограничить время за компьютером, просмотром телевизора, видеofilмов до 2 ч/сут. • Ежедневно не менее 60 мин в день умеренные динамические (аэробные) нагрузки. • По 30 мин 3–4 дня в неделю – интенсивные физические нагрузки 	<p>Водные процедуры:</p> <ul style="list-style-type: none"> • душ пылевой, дождевой, игольчатый, циркулярный, струевой, шотландский, подводный душ-массаж; • сульфидные, углекислые, жемчужные, кислородные, радоновые, подобромные ванны. <p>Тепловые процедуры:</p> <ul style="list-style-type: none"> • световые ванны по методике чередования с хлоридно-натриевыми; • горячие пресные ванны и горячие суховоздушные ванны; • саунотерапия. <p>Массаж:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ручной; • аппаратный – пневмокомпрессионный. <p>Кислородотерапия.</p> <p>Рефлексотерапия.</p> <p>Витаминотерапия курсами по 2–3 недели 2 раза в год.</p> <p>Занятия с психологом или психотерапевтом (групповые или индивидуальные). При необходимости – дневные транквилизаторы</p>

Продолжение приложения 6

Группа	Диетические рекомендации	Физическая активность	Медикаментозная коррекция
	<ul style="list-style-type: none"> • Соблюдение режима питания: частота приема пищи в 1–7 лет не реже 5 раз/сут.; от 8 до 18 лет — 4 раза в день. • Сокращение и распределение калоража пищевого рациона в течение суток: завтрак — 30%, второй завтрак — 15%, обед — 30–40%, полдник — 5–10%, ужин — 10–15%. • Физиологические суточные энергозатраты: 1 год девочки/мальчики 900 ккал/900 ккал; 2–3 года — 1000/1000 ккал; 4–8 лет — 1200/1400 ккал; 9–13 лет — 1600/1800 ккал; 14–18 лет — 1800/2200 ккал. • Уменьшение содержания натрия в продуктах питания до 1,5 г/сут (5 г/сут поваренной соли) с ограничением употребления продуктов с повышенным содержанием соли (соленая рыба, колбасы, сосиски, консервы, чипсы, соленые орешки, приправы, маринады и т. д.). 		
<p>Дети с осложнениями избыточной массы тела или ожирения</p>	<p>При подборе диетических мероприятий необходимо учитывать выявленные метаболические нарушения.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Не менее 60 мин/день умеренные динамические (аэробные) нагрузки ежедневно, предпочтительнее видам с низким динамическим компонентом: 	<p>Рекомендации те же, что для детей с избыточной массой тела или ожирением без осложнений + при неэффективности немедикаментозных методов терапии и наличии осложненных форм заболевания.</p>

Продолжение приложения 6

Группа	Диетические рекомендации	Физическая активность	Медикаментозная коррекция
	<p>Диетические рекомендации – те же, что для детей с избыточной массой тела без осложнений +</p> <ul style="list-style-type: none"> • Употребление молочных продуктов с пониженным содержанием жира (0,5 или 1,5% жирности) или обезжиренных. • Использование обезжиренного йогурта и творога вместо сметаны, майонеза, сливок. • Употребление нежирных сортов сыра (менее 30%), исключение твердых и мягких сыров с 45% жирностью и выше. 	<p>Физическая активность</p> <ul style="list-style-type: none"> • ходьба быстрым шагом, • бег трусцой, • игра в волейбол (в течение 30–45 мин), • игра в баскетбол (в течение 15–20 мин). <p>Не рекомендуются виды физической активности с выраженным статическим компонентом: тяжелая атлетика; бодибилдинг; армрестлинг; сквош; йога; фехтование.</p>	<p>Для коррекции нарушений углеводного обмена или инсулинорезистентности:</p> <p>метформина гидрохлорид (с 10 лет): начальная доза препарата — 500 мг, постепенное увеличение дозы (по 500 мг еженедельно) до 1,5–2 г/сут. в 2 приема. Максимальная суточная доза — 2 г.</p> <p>Для коррекции вегетативных нарушений: физиотерапия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • электросон; • инфритерапия; • франклинизация; • все вышеперечисленные водные и тепловые процедуры; <p>воздействие на шейно-воротниковую область и сино-каротидную зону с применением:</p> <ul style="list-style-type: none"> • электрофореза лекарственных веществ (брома, аминазина, сернистой магнети, суфиллина, бифореза калия-магния, бишофита); • гальванизации; • магнитотерапии; • микроволн; • импульсных токов; • лазеротерапии и видимого света; • дарсонвализации; • ультрафонофореза; • индуктотермии; • массажа.

Продолжение приложения 6

Группа	Диетические рекомендации	Физическая активность	Медикаментозная коррекция
	<ul style="list-style-type: none"> • Перед приготовлением мяса (птицы) удалять видимый жир, кожу. • Приготовление пищи с ограничением или без использования масла, жира, маргарина (отваривать, запекать, тушить, готовить на пару). • Избегать употребления «скрытых» жиров, снизить потребление насыщенных жиров и холестерина (колбасные изделия, субпродукты (язык и печень не более 2 раз в неделю), утиное мясо, яйца (не более 2 раз в неделю), сливки, сметана, цельное жирное молоко, маргарин, кондитерские изделия, мороженое). • Увеличить потребление продуктов с содержанием полиненасыщенных жирных кислот (подсолнечное, оливковое, кукурузное и рапсовое масло, морепродукты). 		<p>Фитотерапия: <i>лекарственные растения с седативным эффектом</i> (аир, багульник, барвинок прамой, боярышник, валериана, вереск обыкновенный, душица, зверобой, липа, мелissa лекарственная, мята перечная, овес посевной, пустырник, пион, тысячелистник, фенхель, хмель); Курсами 1 месяц 3–4 раза в год — препараты, улучшающие церебральную гемодинамику (винпоцетин, циннаризин, кавинтон, эмоксипин); ноотропные или ГАМК-эргические препараты (пирацетам, амinalон, фенибут); препараты могут быть назначены в виде монотерапии курсами не менее 1 мес., возможно чередование препаратов (курсы 2 раза в год) Для коррекции артериальной гипертензии: Фитотерапия: <i>лекарственные растения с мочегонным эффектом:</i> трава почечного чая, листья и почки березы, корневище спаржи, крапива, овес, земляника, брусничный лист, клюква, смородина, кукуруза, петрушка, шиповник, толокнянка;</p>

Продолжение приложения 6

Группа	Диетические рекомендации	Физическая активность	Медикаментозная коррекция
	<ul style="list-style-type: none"> • Распределение жиров в рационе: 1/3 насыщенные жиры (тугоплавкие жиры животного происхождения), 1/3 ненасыщенные жиры (растительное масло), 1/3 полиненасыщенные жирные кислоты (растительное масло, рыба) • Преобладание в рационе сложных углеводов (все виды свежих, отварных или тушеных овощей, фруктов, каши из всех сортов зерновых, рис, хлеб грубого помола). • Включение в рацион питания продуктов, богатых пищевыми волокнами, в количестве «возраст+5 г/сут». • При отсутствии эффекта от диетотерапии (физиологическая диета) — перевод на лечебный рацион с ограничением калорийности на 10–20% по сравнению с возрастной нормой; дополнительное проведение разгрузочных дней (углеводных или белковых) 1–2 раза в неделю. 		<p><i>лекарственные растения с гипотензивным эффектом, снижающие давление преимущественно за счет расширения сосудов:</i> арония черноплодная, барвинок малый, вынонок многостебельчатый, матушья крупноцветковая, пустырник, раувольфия змеиная, роза, шлемник байкальский;</p> <p><i>лекарственные растения с гипотензивным эффектом, снижающие преимущественно частоту и силу сердечных сокращений:</i> арника, багульник болотный, барбарис, боярышник, пастушья сумка, сушенца топяная, курсами 1 мес. 3–4 раза в год.</p> <p>фармакотерапия: антигипертензивные препараты, нейтральные по отношению к углеводному и липидному обмену (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II). При выраженной гипотонии непродолжительными курсами β-адреноблокаторы с переходом на седативную терапию.</p>

Продолжение приложения 6

Группа	Диетические рекомендации	Физическая активность	Медикаментозная коррекция
			<p>физиотерапия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • электросон; • инфитотерапия; • франклиннизация; • все вышеизложенные водные и тепловые процедуры; <p>воздействие на шейно-воротниковую область и сино-каротидную зону с применением:</p> <ul style="list-style-type: none"> • электрофореза лекарственных веществ (брома, аминазина, сернокислой магнезии, эуфиллина, бифореза калия-магния, бишофита); • гальванизации; • магнитотерапии; • микроволн; • импульсных токов; • лазеротерапии и видимого света; • дарсонвализации; • ультратототерапии; • индуктотермии; • массажа. <p>Для коррекции дислипидемии:</p> <p>Фитотерапия: <i>Антиатеросклеротические лекарственные растения:</i> аралия высокая, арника, барвинок малый, боярышник, калина обыкновенная, клевер луговой, ламинария, лен обыкновенный, лопух большой, малина, облепиха крушиновидная, овес посевной, одуванчик лекарственный, орех грецкий, роза, свекла обыкновенная, сушенница топяная, чеснок, курсами 1 мес. 3–4 раза в год.</p>

Окончание приложения 6

Группа	Диетические рекомендации	Физическая активность	Медикаментозная коррекция
<p>Дети с морбидным ожирением без (с) развитием осложнений заболевания</p>	<p>При подборе диетических мероприятий необходимо учитывать метаболические нарушения, выявленные на диагностическом этапе. Диетические рекомендации те же, что для детей с избыточной массой тела или ожирением с метаболическими осложнениями.</p>	<p>Не менее 30 мин в день ежедневно умеренные динамические (аэробные) нагрузки.</p>	<p>Физioterapia: фармакотерапия: при выраженной дислипидемии — гиплипидемические препараты; при смешанной и изолированной гиперхолестеринемии — эссенциальные фосфолипиды, анионообменные смолы, антиоксиданты (элькар, кудесан), при гипертриглицеридемии — препараты, содержащие омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты.</p> <p>При неэффективности немедикаментозных методов терапии по решению республиканского консилиума применяют фармакотерапию препаратами периферического действия, уменьшающими поступление энергии за счет снижения всасывания питательных веществ в кишечнике: ингибитор кишечной липазы (орлистат). При отсутствии эффекта от терапевтических мероприятий показана бариатрическая хирургия.</p>

ПРИЛОЖЕНИЕ 8

Основные классы препаратов, применяемых при лечении дислипидемии у детей
(Daniels S. R., Greer F. R., 2008; Belay B., Belamarich P. F., Tom-Revzon C., 2007)

Группа, название	Механизм действия	Основное действие	Дозировка	Побочные эффекты	Комментарии
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) Симвастатин Ловастатин Аторвастатин Правастатин	Подавляют фермент ГМГ-КоА-редуктазы в клетках печени, снижая синтез холестерина и приводя к активации рецепторов ЛПНП клеток печени и повышению клиренса ЛПНП	Снижают ЛПНП на 40%, уровень общего холесте-рина на 20–50%, повышают ЛПВП	Детям назначают малые дозы, постепенно увеличивая дозировку	Нарушение функции печени, повышение уровня аминотранс-аминаз, КФК. Миюпатия с возможным прогрессирующим до рабдомиолиза	Препараты выбора при лечении дисли-пидемии у детей
Секвестранты желчных кислот Холестирамин Коlestипол Секвестранты желчных кислот 2-го поколения Колесевелам	Снижают всасы-вание пищевого холе-стериана и желчных кислот из просвета тонкого кишечника. Это приводит к ак-тивации рецепторов ЛПНП клеток пе-чени и повышению клиренса ЛПНП из циркуляции. Не всасы-ваются в кровоток и не оказывают системного действия	В среднем уровень ЛПНП снижается на 13–20%. Может повыситься уровень триглицеридов	Порошок или таблетки: холестира-мин по 4 г, колестира-пол по 5 г. Стартовая доза 4–5 г/сут, при необходимости — увеличение до 20 г/сут. Колесевелам в таблетках 625 мг 3–6 раз/сут	Со стороны желудочно-кишечного тракта: запоры, метеоризм, вздутие. Наруша-ется всасывание жирорастворимых витаминов	Препараты выбора для начала лечения дислипидемий у детей (рекоменда-ции NCEP, 1992). С учетом плохой переносимости и не-достаточной эффек-тивности назначаются в небольших дозах в комбинации со статинами

Продолжение приложения 8

Группа, название	Механизм действия	Основное действие	Дозировка	Побочные эффекты	Комментарии
<p>Производные фибраты Безафибрат</p>	<p>Подавляют синтез и повышают клиренс ЛПОНП. Активируют липопротеин-липазы плазмы и печени, повышая клиренс хиломикрон, ЛПОНП. Усиливают окисление свободных жирных кислот в печени, снижая продукцию триглицеридов. Повышают синтез аполипопротеинов А-1 и А-2</p>	<p>В основном снижают уровень триглицеридов на 23–50% и повышают ЛПВП на 10–30%. Небольшое влияние на ЛПНП</p>	<p>Безафибрат (таблетки 200 мг) в дозе 10–20 мг/кг/сут в 2 приема. Начинают с малых доз, постепенно увеличивая под контролем содержания аминотрансфераз и креатинина</p>	<p>Диспепсия, запоры, желчнокаменная болезнь. Анемия. Миопатия, миозит. Риск миопатии усиливается при комбинации со статинами. Повышение уровня аминотрансфераз, КФК</p>	<p>Опыт применения в педиатрии ограничен. Из-за побочных эффектов применения у детей старше 10 лет при уровне триглицеридов >5,0 ммоль/л (по рекомендациям Американского общества кардиологов — при >7,9 ммоль/л)</p>
<p>Никотиновая кислота (продолжительного действия) Ниацин</p>	<p>Активирует рецепторы ЛПНП клеток печени, тормозит продукцию ЛПОНП в печени за счет снижения поступления свободных жирных кислот</p>	<p>Снижает уровень триглицеридов на 20–30%, ЛПНП – на 10–15%</p>	<p>Начинают в дозе 55–80 мг/кг/сут. Начинают с малых доз 500 мг/сут, повышая до 2–6 г/сут</p>	<p>Приливы, зуд. Тошнота, изжога, гиперурикемия, нарушение углеводного обмена, гепатотоксичность. Для уменьшения ощущения приливов можно использовать ибупрофен</p>	<p>Используется редко из-за побочных эффектов. Применяют у детей старше 10 лет при уровне триглицеридов >7,9 ммоль/л</p>

Окончание приложения 8

<p>Ингибиторы абсорбции холестерина Эзетимиб</p>	<p>Тормозит абсорбцию холестерина и растительных стеролов в кишечнике</p>	<p>Снижает ЛПНП на 20%</p>	<p>Эзетимиб 10 мг/сут. Чаще в комбинации со статинами при «семейной» гиперхолестеролемии</p>	<p>Миопатия, нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта (менее выражены по сравнению с секвестрантами желчных кислот)</p>	<p>Назначение эзетимиба детям старше 12 лет при «семейной» гиперхолестеролемии в комбинации со статинами. Препарат выбора</p>
---	---	----------------------------	--	--	---

ПРИЛОЖЕНИЕ 9

Статины, одобренные для использования в педиатрической практике
(Belay В., Belamarich P.F., Tom-Revzon С., 2007)

Название	Возраст применения, лет	Доза, мг/сут.
Симвастатин	10–17	10–40
Ловастатин	10–17	10–40
Аторвастатин	10–17	10–20
Правастатин	8–13	20
	14–18	40

Правила применения статинов в педиатрической практике
(рекомендации Американской академии педиатрии, 2007)

Выбор пациентов

1. До начала медикаментозной терапии следует учесть критерии NCEP, 1992.
2. Возраст ребенка и уровень холестерина ЛПНП, при которых начинают лечение, зависит от выраженности и количества других факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также наличия кожных ксантом.
3. До начала лечения необходимо исключить субклинический и клинический гипотироз из-за повышенного риска развития миопатии.
4. При принятии решения о лечении следует учитывать мнение пациента и его семьи.
5. В целом не следует начинать лечение до 10 лет у мальчиков и, желательно, после начала менструаций у девочек. В идеале у пациентов должна быть стадия полового развития по Таннеру II и выше.
6. Надо убедиться, что нет противопоказаний (например, серьезных заболеваний печени).

Начало терапии и титрация

1. Выбор определенного вида статинов зависит от предпочтений специалиста.
2. Перед началом лечения следует проверить уровень АЛТ, АСТ и КФК. Начинают терапию с небольших доз 1 раз в день перед сном.
3. Необходимо объяснить пациенту возможные побочные эффекты (особенно признаки миопатии, судороги мышц, слабость, астения). При появлении миопатии необходимо оценить ее связь с недавней физической активностью, прекратить прием статинов и измерить уровень КФК. За пациентом необходимо наблюдать до исчезновения признаков миопатии и снижения ассоциированного подъема КФК. Решение о повторном назначении статинов должно приниматься после дополнительной консультации тщательного обсуждения всех факторов.
4. При назначении статинов девушкам-подросткам необходимо предупреждать их о нежелательной беременности и обязательном применении контрацепции.
5. Следует предупреждать пациентов о возможном взаимодействии статинов с другими препаратами, особенно циклоспоринами, фибратами, ниацином, эритромицином и др.
6. После 4 недель лечения необходимо проконтролировать липиды, а также АЛТ, АСТ и КФК. Патологическим повышением считается:
 - повышение уровня КФК в 10 раз выше верхней границы нормы лаборатории; при анализе надо учитывать недавние физические нагрузки;
 - превышение уровня АЛТ, АСТ в 3 раза выше верхней границы нормы лаборатории.
 Целевым значением холестерина ЛПНП является минимум <3,35 ммоль/л, идеально <2,85 ммоль/л
7. Если целевой уровень холестерина ЛПНП достигнут, и нет нарушений биохимических показателей, продолжают лечение и контролируют кровь через 8 нед., затем через 3 мес.
8. При появлении лабораторных нарушений или наличии жалоб у пациентов временно отменяют препарат и контролируют кровь через 2 нед. При восстановлении показателей препарат можно назначать повторно, тщательно контролируя состояние пациента.
9. Если целевой уровень холестерина ЛПНП не достигнут, дозу увеличивают в 2 раза и контролируют кровь через 4 нед. Медленно титруют дозу до максимално рекомендуемой с целью достижения целевых значений холестерина ЛПНП или до появления признаков токсичности.

Мониторинг:

1. У ребенка надо регулярно измерять рост, вес, ИМТ, оценивать стадию полового развития.
2. Надо контролировать липиды натощак, АЛТ, АСТ и КФК каждые 3–6 мес.
3. Надо следить за регулярностью приема препаратов, соблюдением гиполипидемической диеты. Регулярно оценивайте другие факторы риска такие, как избыточный вес, курение, низкая физическая активность.
4. Предупреждайте девочек-подростков об опасности беременности при приеме статинов, рекомендуйте воздержание либо прием контрацептивов. При необходимости направляйте к специалисту.

Согласно Американской академии педиатрии медикаментозное лечение может быть назначено в возрасте 8 лет и старше.
При гомозиготной СГХ статины могут назначаться сразу после установления диагноза.

ПРИЛОЖЕНИЕ 11

Рекомендации по начальным дозам антигипертензивных препаратов
при лечении артериальной гипертензии у детей
(Европейской общество по гипертензии, 2009)

Класс	Препарат	Доза	Частота приема
Диуретики	Амилорид	0,4–0,6 мг/кг/день	1 раз в день
	Хлорталидон	0,3 мг/кг/день	1 раз в день
	Фуросемид	0,5–2,0 мг/кг в день	1–2 раза в день
	Гидрохлортиазид	0,5–1,0 мг/кг/день	1 раз в день
	Спиронолактон	1 мг/кг/день	1–2 раза в день
β-блокаторы	Атенолол	0,5–1,0 мг/кг/день	1–2 раза в день
	Метопролол	0,5–1,0 мг/кг/день	1 раз
	Пропранолол	1,0 мг/кг/день	2–3 раза в день
Антагонисты кальция	Амлодипин	0,06–0,3 мг/кг/день	1 раз в день
	Фелодипин	2,5 мг в день	1 раз в день
	Нифедипин	0,25–0,5 мг/кг/день	1–2 раза в день
иАПФ	Каптоприл	0,3–0,5 мг/кг/день	2–3 раза в день
	Эналаприл	0,08–0,6 мг/кг/день	1 раз в день
	Фозиноприл	0,1–0,6 мг/кг/день	1 раз в день
	Лизиноприл	0,08–0,6 мг в день	1 раз в день
	Рамиприл	2,5–6 мг/день	1 раз в день
БРА	Кандесартан	0,16–0,5 мг/кг/день	1 раз в день
	Ирбесартан	75–150 мг в день	1 раз в день
	Лосартан	0,75–1,44 мг/кг/день	1 раз в день
	Валсартан	2 мг/кг/день	1 раз в день

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ И МАССА ТЕЛА	8
1.1. Аппетит. Механизмы регуляции	8
1.2. Нейроэндокринная регуляция массы тела	13
1.3. Пищевое поведение и масса тела	28
ГЛАВА 2. ИСТОКИ ПРОБЛЕМЫ ДЕТСКОГО ОЖИРЕНИЯ. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ	36
2.1. Распространенность ожирения у детей	36
2.2. Факторы риска развития избыточной массы тела и ожирения в детском возрасте	41
2.3. Роль наследственной предрасположенности	53
2.4. Внутриутробное программирование ожирения. Особенности перинатального периода	57
2.5. Генетические аспекты детского ожирения	60
2.6. Классификационные подходы к выявлению избыточной массы тела и ожирения	70
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ОЖИРЕНИЯ	74
3.1. Генетические синдромы, сопровождающиеся ожирением	74
3.2. Алиментарное (экзогенно-конституциональное) ожирение	83
3.3. Осложненные формы ожирения	99
3.3.1. Ожирение, связанное с метаболическими нарушениями	99
3.3.2. Гипоталамическое ожирение	107
ГЛАВА 4. СКРИНИНГ И ДИАГНОСТИКА ОЖИРЕНИЯ	115
4.1. Диагностическое значение антропометрических параметров	115
4.2. Определение состава тела	128
4.3. Лабораторные маркеры	136
4.4. Психологические опросники	147
4.5. Генотипирование генов-кандидатов формирования избыточной массы тела и ожирения	157
ГЛАВА 5. КОРРЕКЦИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА И ПРОФИЛАКТИКА ОЖИРЕНИЯ	163
5.1. Профилактика ожирения. Группы риска развития морбидного ожирения и осложненных форм заболевания	163

5.2. Немедикаментозная коррекция избыточной массы тела и ожирения	179
5.3. Комплексная программа, направленная на коррекцию метаболических и нейрогормональных нарушений при осложненных формах ожирения	191
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	207
ЛИТЕРАТУРА	209
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. ИМТ у девочек в зависимости от возраста	244
ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ИМТ (перцентили) у мальчиков в зависимости от возраста	247
ПРИЛОЖЕНИЕ 3. Опросник по оценке питания у детей	250
ПРИЛОЖЕНИЕ 4. Опросник по оценке физической активности у детей	251
ПРИЛОЖЕНИЕ 5. Систолическое и диастолическое артериальное давление для возраста и пола	253
ПРИЛОЖЕНИЕ 6. Дифференциальные комплексы лечебных мероприятий у детей с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от наличия осложненных форм заболевания	254
ПРИЛОЖЕНИЕ 7	261
ПРИЛОЖЕНИЕ 8. Основные классы препаратов, применяемых при лечении дислипидемии у детей (Daniels S. R., Greer F. R., 2008; Belay B., Belamarich P. F., Tom-Revzon C., 2007)	262
ПРИЛОЖЕНИЕ 9. Статины, одобренные для использования в педиатрической практике (Belay B., Belamarich P.F., Tom-Revzon C., 2007)	264
ПРИЛОЖЕНИЕ 10. Правила применения статинов в педиатрической практике (рекомендации Американской академии педиатрии, 2007)	265
ПРИЛОЖЕНИЕ 11. Рекомендации по начальным дозам антигипертензивных препаратов при лечении артериальной гипертензии у детей (Европейской общество по гипертензии, 2009)	267

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Научное издание

Солнцева Анжелика Викторовна
ОЖИРЕНИЕ У ДЕТЕЙ

Ответственный за выпуск	О.С. Капанова
Редактор	О.С. Капанова
Компьютерная верстка	О.С. Капанова
Обработка иллюстраций	Д.В. Сивуров

Подписано в печать 12.11.2013.

Формат 60×84 1/16. Бумага офсетная № 1.

Гарнитура Times New Roman.

Уч.-изд. л. 13,07. Усл. печ. л. 15,81. Тираж 115 экз. Заказ № 14.

ГУ «Республиканская научная медицинская библиотека»

ЛИ № 02330/0548510 от 16.06.2009.

ул. Фабрициуса, 28, 220007, г. Минск

Тел./факс +375 (17) 216-23-33

E-mail: med@med.by

<http://www.med.by>

Отпечатано в отделе оперативной полиграфии

ГУ «Республиканская научная медицинская библиотека»

ЛП № 02330/0494258 от 19.05.2009.

ул. Фабрициуса, 28, 220007, г. Минск