

**Министерство здравоохранения Российской Федерации
Государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ МЗ РФ**

**УТВЕРЖДЕНО
Решением Учено-методического
совета ГБОУ ДПО РМАПО
Минздрава России
25 апреля 2016 г.**

**ЗАХАРОВА И.Н., МАЛЯВСКАЯ С.И., ЗВЕНИГОРОДСКАЯ Л.А.,
БОРОВИК Т.Э., ТВОРОГОВА Т.М., ДМИТРИЕВА Ю.А.,
ВАСИЛЬЕВА С.В.**

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: ВЗГЛЯД ПЕДИАТРА

Учебное пособие

**Москва
2016**

УДК 616-07-053.2
ББК 28.072
М541

Метаболический синдром у детей и подростков: взгляд педиатра: учебное пособие / И.Н.Захарова, С.И.Малявская, Л.А.Звенигородская, Т.Э.Боровик, Т.М.Творогова, Ю.А.Дмитриева, С.В.Васильева. ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования. – М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2016. – 128 с. ISBN 978-5-7249-2546-4

Цель учебного пособия – ознакомить специалистов с аспектами метаболического синдрома детей и подростков.

В учебном пособии систематизированы современные данные об этиологии, патогенезе и клинической картине метаболического синдрома у детей и подростков.

Пособие предназначено для врачей-педиатров, гастроэнтерологов, диетологов, врачей общей практики.

УДК 616-07-053.2
ББК 28.072

Табл. 23. Ил. 14 . Библиогр.: 240 назв.

Рецензенты:

Заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор Эрдес С.И.

Заведующая кафедрой педиатрии Московского государственного Медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова, д.м.н., профессор Зайцева О.В.

ISBN 978-5-7249-2546-4

©ГБОУ ДПО РМАПО, 2016

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: ВЗГЛЯД ПЕДИАТРА

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ:



Захарова Ирина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, заслуженный врач России, главный внештатный педиатр Центрального федерального округа России, член Исполкома Союза педиатров России, член Европейского общества педиатров, гастроэнтерологов и детских гепатологов (ESPGHAN), член Европейского общества иммунологов и аллергологов (EAACI).



Малявская Светлана Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, проректор по научно-инновационной деятельности.



Звенигородская Лариса Арсентьевна – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ГБУЗ «Московский Клинический Научный Центр» ДЗМ, заслуженный врач России.



Боровик Татьяна Эдуардовна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела питания здорового и больного ребенка ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», член Исполкома Союза педиатров России, член Европейского общества педиатров, гастроэнтерологов и детских гепатологов (ESPGHAN), член Европейского общества иммунологов и аллергологов (EAACI).



Творогова Татьяна Михайловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ.



Дмитриева Юлия Андреевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, член Европейского общества педиатров, гастроэнтерологов и детских гепатологов (ESPGHAN).



Васильева Светлана Васильевна – кандидат медицинских наук, врач-педиатр.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

АД – артериальное давление
АГ – артериальная гипертензия
АО – абдоминальное ожирение
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
БАД – биологически активные добавки
ГИ – гиперинсулинемия
ГУ – гиперурикемия
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДЛ – дислипидемия
ЗВУР – задержка внутриутробного развития
ЛГ – лютеинизирующий гормон
МК – мочевая кислота
МС – метаболический синдром
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
ПОЛ – перекисное окисление липидов
САД – систолическое артериальное давление
СГТТ – стандартный глюкозотолерантный тест
СД – сахарный диабет
СЖК – свободные жирные кислоты
СПКЯ – синдром поликистозных яичников
ФН – физическая нагрузка
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
ХС ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности
GI – гликемический индекс
НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	6
Глава 1. Эпидемиология и распространенность метаболического синдрома	
у детей и подростков	8
Вопросы для самоконтроля	8
Глава 2. Группы риска по развитию ожирения и метаболического синдрома	9
Вопросы для самоконтроля	18
Глава 3. Критерии диагностики метаболического синдрома	19
Вопросы для самоконтроля	22
Глава 4. Механизм развития инсулинорезистентности	23
Вопросы для самоконтроля	30
Глава 5. Компоненты и критерии диагностики метаболического синдрома	31
5.1. Абдоминальное ожирение	31
5.2. Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ)/сахарный диабет 2-го типа (СД 2 типа)	34
5.3. Артериальная гипертензия – одна из клинических характеристик	
метаболического синдрома	36
5.4. Дислипидемия – объективный маркер метаболического синдрома	40
Вопросы для самоконтроля	41
Глава 6. Клинические проявления сопутствующих компонентов	
метаболического синдрома	42
6.1. Неалкогольная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме	42
6.2. Синдром поликистозных яичников у девочек-подростков с ожирением и МС	46
6.3. Гиперурикемия как дополнительный компонент МС	51
Вопросы для самоконтроля	56
Глава 7. Лечение ожирения и метаболического синдрома у детей и подростков	57
7.1. Диетотерапия	57
7.2. Физическая активность	66
7.3. Медикаментозное лечение	67
Вопросы для самоконтроля	72
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	73
ГЛОССАРИЙ	74
ЛИТЕРАТУРА	75



ВВЕДЕНИЕ

*«Метаболический инсулинрезистентный синдром –
только вершина айсберга с основанием в детстве»*

M. Kusekova (1993 г.)

С древних времен отношение людей к избыточной массе тела было двояким: одни считали, что это беда, посланная в наказание за чревоугодие, а другие утверждали, что излишек массы тела является ничем иным, как проявлением здоровья. Сочетание ожирения с артериальной гипертензией, нарушениями углеводного обмена и подагрой одним из первых заметил российский ученый Г.Ф. Ланг в 1922 году [18]. А.Л. Мясников и Д.Л. Гротэль в 1926 году обратили внимание на взаимосвязь избыточной массы тела с повышенным содержанием холестерина и мочевой кислоты в крови [23]. Но только в 1947 году J. Vague предположил, что именно абдоминальный тип ожирения часто сочетается с другими атерогенными факторами и даже, возможно, повышает риск их возникновения [221]. Впоследствии было установлено, что на мембранах адипоцитов висцеральной жировой ткани преобладают β -адренорецепторы, в частности β_3 -типа, а также кортикостероидные и андрогенные рецепторы, которые нечувствительны к антилиполитическому действию инсулина [17]. Спустя годы G. Raeven (1988) объединил гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемию, низкий уровень липопротеидов высокой плотности и артериальную гипертензию в рамках одного синдрома, обозначив его «метаболическим синдромом X», и выдвинул гипотезу о том, что в основе патогенеза всех этих нарушений в организме лежит **инсулинорезистентность (ИР)** [177]. Огромное клиническое и прогностическое значение МС заключается в его предикторной роли в формировании сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Сдвиги гормонально-метаболического статуса при МС обуславливают раннее развитие атеросклеротических изменений сосудов, что создает предпосылки для возникновения и бы-

строого прогрессирования ряда тяжелых заболеваний, приводящих к ранней инвалидизации и преждевременной смерти. Именно поэтому в 1989 году J. Kaplan назвал симптомокомплекс, включающий абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию, гипертриглицеридемию и нарушение толерантности к глюкозе «смертельным квартетом» [130]. А уже в 1998 году рабочая группа Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) официально признала правомерность постановки диагноза **метаболический синдром (МС)** [234]. Согласно определению ВОЗ, основополагающим патогенетическим механизмом развития МС является инсулинорезистентность. Американской ассоциацией клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists – AACE) в 2003 году предложено переименовать «метаболический синдром» в «синдром инсулинорезистентности» [91]. Для разрешения множества проблем по вопросу МС в 2005 году состоялся созыв Международной диабетической ассоциации (International Diabetes Federation – IDF). Следствием явилась разработка новой объединяющей концепции определений МС [123] (рис. 1).



Рис. 1. Определение метаболического синдрома

1

Эпидемиология и распространенность метаболического синдрома у детей и подростков

Как показывают исследования в Европе, Азии и Соединенных Штатах Америки, метаболический синдром, ожирение и избыточная масса тела широко распространены по всему миру [58, 98, 99, 112, 129, 160, 239]. По оценкам экспертов ВОЗ, МС приобрел характер «пандемии XXI века». Примерно 30–40% населения среднего и старшего возраста страдает метаболическим синдромом и имеет повышенный риск преждевременной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа [32].

Распространенность МС среди детского населения недостаточно изучена, однако косвенно судить о распространенности МС у детей и подростков можно по статистике ожирения среди данной возрастной категории, **поскольку избыточная масса тела и ожирение патогенетически связаны с формированием МС**, а риск его развития увеличивается соответственно увеличению **индекса массы тела (ИМТ)** [230]. По данным исследований, проведенных в США с 1988 по 1994 годы, у подростков с избыточной массой МС встречался в 6,8%, а у подростков с ожирением – в 28,7% случаев [75, 183]. За последние несколько десятилетий распространенность ожирения и **сахарного диабета (СД) 2 типа** среди детского населения неуклонно растет [215]. По данным ВОЗ за 2010 год, более 42 миллионов детей в возрасте до пяти лет страдали избыточной массой тела. При этом 35 миллионов из них проживали в развивающихся странах. В России частота ожирения у городских детей и детей из сельской местности, составляет 8,5% и 5,5% соответственно [26]. В целом эти данные свидетельствуют о реальной угрозе широкого распространения МС среди детского населения.

Вопросы для самоконтроля:

1. Почему о распространенности МС у детей и подростков судят по статистике ожирения среди данной возрастной группы?

2. Какие данные свидетельствуют об угрозе широкого распространения МС среди детского населения?

*«Долг каждого врача – взять в свои руки людей здоровых,
предохранить их от болезней, предписывая им надлежащий
образ жизни, ибо легче предохранить от болезней,
нежели их лечить»*

(выдающийся русский врач-терапевт Мудров М.Я., 1776–1831)

2

Группы риска по развитию ожирения и метаболического синдрома

Когда на прием к врачу приходят семьи, в которых растет упитанный малыш, педиатр не может сразу точно определить причину полноты ребенка. Только одного опроса родителей о наличии ожирения у родственников недостаточно для выявления причин избыточного набора массы. В семье, где родители страдают ожирением, семейный образ жизни, несомненно, способствует избыточной прибавке в массе у детей, которые, перенимая модель питания и уровня физической активности близких, увеличивают ИМТ с большими темпами, по сравнению с детьми, воспитывающимися в других семьях у здоровых родителей [81].

Помимо генетической предрасположенности и особенностей образа жизни семьи, существует множество других причин, приводящих к полноте. Именно поэтому у родителей с нормальным телосложением малыш также может избыточно набирать массу [135]. Еще задолго до рождения ребенка одним из важнейших факторов, влияющим на формирование обменных процессов у плода, является состояние здоровья его матери.

У детей, рожденных от матерей, страдавших СД во время беременности, больше шансов стать тучными и иметь нарушение углеводного обмена. Наиболее убедительным доказательством этому служит исследование, в котором проводилось сопоставление показателей риска нарушения углеводного обмена и избыточной прибавки в массе у братьев и сестер, родившихся до и после постановки их матерям диагноза «СД 2 типа». При анализе воздействия нарушенного углеводного обмена матери на внутриутробное развитие детей выявлено, что риск развития диабета и избыточной массы тела был значительно выше у братьев и сестер, родившихся от матерей после установления им диагноза «СД 2 типа» [79]. Также отмечено, что СД у женщины во время беременности способствует рождению крупных детей, масса которых к году возвращается к норме, но примерно с 4 лет становится избыточной, повышая риск развития ожирения [174]. Макросомия у детей, рожденных женщинами с СД – наиболее очевидное клиническое проявление **гиперинсулинемии (ГИ)**. Крупная масса плода является результатом компенсаторного увеличения секреции фетального инсулина в ответ на материнскую гипергликемию. Макросомия также является отражением действия генетических факторов, регулирующих секрецию инсулина фетальной поджелудочной железой и определяющих чувствитель-

ность фетальных тканей к действию инсулина [118]. В 10% случаев хроническая эмбриональная ГИ может встречаться и являться одной из причин эмбриональной макросомии детей, рожденных от женщин, не страдающих СД 2 типа [102, 120, 157].

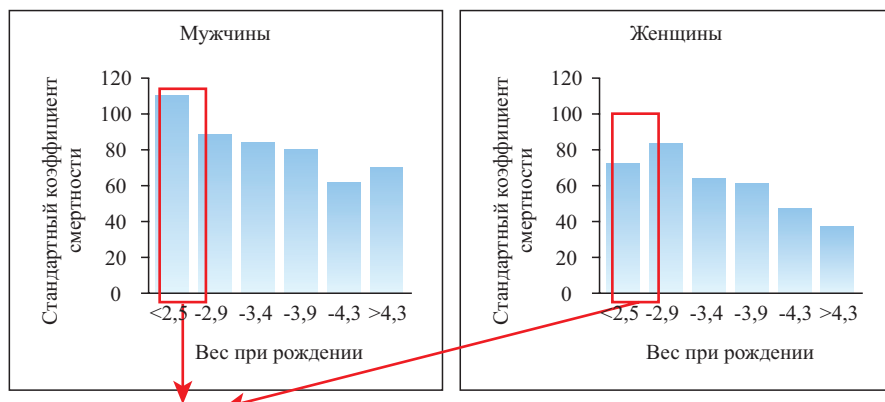
Установлено, что риску ожирения и развитию МС подвержены не только крупные при рождении дети, но и дети, родившиеся с низкой массой тела [177]. Рождение с массой тела менее 2 800 и более 4 000 граммов в дальнейшем сопровождается наличием более выраженной ИР и сопутствующей ей ГИ. ИР является одним из отдаленных последствий задержки внутриутробного развития (ЗВУР) и макросомии. Ассоциированные с отклонениями от нормальной массы тела при рождении ИР/ГИ сохраняются и после рождения, предопределяя метаболические и эндокринные нарушения в постнатальный период [118, 211]. Маловесные дети, как правило, обладают более низкими показателями ИМТ в подростковом возрасте, но имеют высокую тенденцию к распределению жировой ткани по абдоминальному типу, что приводит к значительному снижению мышечной массы, высокому общему содержанию висцерального жира и развитию ИР [54].

Исходя из вышеизложенного, к группе риска по развитию МС должны относиться дети с избыточным или низким весом при рождении, имеющие отягощенную наследственность по СД 2 типа или ожирению со стороны матери.

Для нормального эмбрионального развития необходим адекватный уровень инсулина [102]. Рост плода зависит от генетических факторов, регулирующих как синтез инсулина, так и чувствительность тканей плода к его действию. Исследователями сформулированы две концепции, объясняющие связь между низкой массой при рождении и последующим развитием МС. Одна из них названа по имени британского профессора D. Barker, установившего связь между заболеваемостью и смертностью взрослых и их антропометрическими данными при рождении [52]. Анализируя данные по развитию 15 726 мужчин и женщин, рожденных в период 1911–1930 годов, D. Barker установил, что рождение детей с массой тела менее 2 500 граммов почти в 2 раза увеличивает показатели летальности от ишемической болезни сердца (ИБС) (рис. 2).

Кроме того, исследователями было установлено, что в группе пациентов, родившихся маловесными, достоверно чаще встречались случаи гипертонической болезни, СД 2 типа, отмечалось повышение уровня общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, аполипопротеина В, фибриногена. Следует отметить, что продолжительность гестации не влияла на частоту развития вышеуказанных заболеваний. Это свидетельствовало о том, что именно дети с внутриутробной гипотрофией, а не недоношенные, составляют группу риска. Аналогичные данные были получены в последующем в нескольких крупных эпидемиологических исследованиях. Так, в работе Rich-Edwards J.W. с соавт. (1997), проанализировавших данные по заболеваемости 70297 медицинских сестер в США, было показано, что частота ИБС у пациенток, родившихся с массой тела менее 2500 граммов, составляла порядка 15%, снижаясь до 4% в случае рождения детей со средней массой 3200 граммов и более [181]. Изучение историй развития 14611 мужчин и женщин, родившихся в 1915–1929 годах в Швеции, показало, что дефицит каждые 1000 граммов массы тела при рождении на 70% повышает риск развития ИБС у мужчин [93]. В 1996 году C. Law, проанализировав результаты 34 научных исследований, указал на наличие четкой корреляции между низкой массой тела при рождении и повышенным артериальным давлением в препубертатном периоде [141]. Отрицательная зависимость

Показатели смертности от ИБС в зависимости от массы тела при рождении (N=15726)



Достоверно чаще, в независимости от срока гестации:

- гипертоническая болезнь
- сахарный диабет II тип
- повышение уровня общего ХС, ЛПНП, аполипопротеина В

Рис. 2. Взаимосвязь между заболеваемостью и смертностью взрослых
и их антропометрическими данными при рождении

между массой новорожденного и склонностью к артериальной гипертензии в последующем была подтверждена результатами крупных исследований в Швеции, США, Хорватии [134, 144]. Низкая масса ребенка при рождении часто является признаком дефицита питательных веществ в антенатальном периоде и отражает усилия плода по адаптации к неблагоприятным условиям внутриутробного существования.

Отправной точкой для объяснения возникновения ИР явилась гипотеза «бережливости генотипа». Согласно этой гипотезе, предложенной V. Neel в 1962 году, ИР – это эволюционно закрепленный механизм энергетического гомеостаза, сформировавшийся в те времена, когда периоды пищевого изобилия для человека чередовались с периодами голода. Выживание обеспечивалось за счет накопления запасов энергии в виде отложений жира, достаточных, чтобы пережить голод. Основным механизмом такого накопления служила ИР, поэтому в генотипе сохранялись те гены, которые обеспечивали ее развитие и накопление энергии. Для подтверждения гипотезы проводились эксперименты на мышах, подвергшихся длительному голоданию. В эксперименте выжили только мыши, имевшие генетически детерминированную ИР [71]. В настоящее время даже у людей, живущих в странах с высоким уровнем экономического развития, система накопления энергии продолжает реализовывать этот сохранившийся генетический механизм и приводит к широкому распространению МС (рис. 3) [113].

Таким образом, ИР/ГИ по отношению к алиментарному дефициту являются компенсаторно-приспособительными реакциями, формирующимися внутриутробно и сохраняющимися в последующие периоды.



Рис. 3. Гипотеза «бережливого генотипа» [V. Neel (1962)]

Вторая концепция – «фетального программирования» – объясняет реализацию механизма адаптации к дефициту нутриентов через состояние ИР/ГИ, закрепляющееся у эмбриона и остающееся на всю последующую жизнь. Сохранение модели эмбриональной ИР/ГИ, обеспечивающей жиронакопительный ответ внутриутробно, при избыточном поступлении калорий обуславливает формирование компонентов МС [71, 171]. Фетальное программирование позволяет объяснить факт отрицательной корреляции между массой тела при рождении и нарушениями углеводного обмена в возрасте 50 лет и старше. При ЗВУР, помимо непосредственно ИР, выявлено усиление апоптоза β -клеток поджелудочной железы. При негативном действии добавочных факторов риска и соответствующих особенностях генотипа, уменьшение количества β -клеток приводит к более ранней манифестации СД и быстрому развитию сосудистых осложнений. Еще одним важным последствием ЗВУР являются микроциркуляторные нарушения, существенно ограничивающие резерв компенсации ИР в дальнейшем [118].

В то же время причины индукции фетальной задержки развития и/или избыточной массы тела и механизмы внутриутробного программирования созревания, роста и последующих гормонально-метаболических последствий ЗВУР и макросомии на сегодняшний день продолжают оставаться основными загадками феномена МС. Изучение педиатрических аспектов этого явления может быть весьма перспективным в плане возможности влияния на ИР на этапе внутриутробного развития. Взаимосвязь между малой и большой массой при рождении и широкой распространенностью ожирения у взрослых доказывает значительную роль питания беременной женщины в формировании предрасположенности к избыточной прибавке массы у ребенка и, следовательно, диктует необходимость рационального питания будущей мамы.

Многочисленные исследования ученых показали, что не только малая масса тела при рождении, но и так называемый «скачок роста» в раннем возрасте определяет предрасположенность к развитию «программируемых заболеваний». В частности, в исследованиях на животных было показано, что ускорение роста в критические периоды развития особи влияет на состояние углеводного обмена, предрасположенность к ожирению и продолжительность жизни у крыс, скорость отложения жировой массы у рыб [158].

На роль раннего постнатального питания детей и прибавки в весе на первом году жизни в качестве фактора риска развития артериальной гипертензии указали Y. Cheung с соавт. (2000), которые на протяжении 30 лет наблюдали за ростом, развитием и характером артериального давления 122 человек, родившихся с массой тела менее 2500 граммов. Было показано, что более высокие массо-ростовые показатели у детей в возрасте 6-18 месяцев сопровождались более высоким уровнем артериального давления в возрасте 30 лет [70]. Похожие результаты получены в работах A. Singhal с соавт. (2003), которые отметили, что повышенная прибавка массы тела у недоношенных детей на первом году жизни приводила в возрасте 13-16 лет к более высоким показателям уровня проинсулина в плазме крови, то есть являлась фактором риска развития инсулинорезистентности и СД 2 типа [199]. Исследования, проведенные в Великобритании в 2000 году, показали достоверную корреляцию ожирения у детей в возрасте 5 лет с прибавкой массы тела в первом полугодии жизни [169].

Данные наблюдения свидетельствуют в пользу того, что особенности функционирования органов и систем, помогающие выжить плоду в условиях внутриутробного дефицита питательных веществ, при последующем их избыточном поступлении (что отражается в интенсивном росте и прибавке в весе рожденного маловесным ребенка) могут предопределять развитие ожирения, инсулинорезистентности, артериальной гипертензии в более старшем возрасте. Таким образом, многочисленные работы по изучению последствий нарушения питания на ранних этапах развития позволили сформулировать концепцию «программирования» питанием. Нерациональное вскармливание на первом году жизни, а именно усиленное кормление малышей, родившихся с малым весом, является еще одним важнейшим фактором риска формирования метаболического синдрома в последующем [220].

В последние годы отчетливо сформировалась концепция, свидетельствующая о том, что физиологические процессы пубертата (увеличение массы тела, изменение гонадотропной секреции, повышение синтеза соматотропного гормона, инсулиноподобных факторов роста, адреналовых андрогенов и кортизола, становление взрослого типа резистентности к инсулину) являются факторами, способствующими усилению ИР. ГИ является обязательной для любого периода интенсивного роста, поскольку инсулин выступает в качестве основного анаболического гормона и необходим для обеспечения митогенных и ростовых процессов. Инсулиносекреция и чувствительность тканей к инсулину изменяются на протяжении пубертатного периода несинхронно: секреторная активность β -клеток поджелудочной железы увеличивается на ранних сроках пубертата, а чувствительность к инсулину основных инсулинзависимых тканей – на более поздних [220]. Отмечаемая в подростковом периоде избыточная масса тела (в особенности за счет жировой ткани) также является важным фактором ИР/ГИ. Пубертатное увеличение веса способствует ускорению темпов роста, независимо от уровня соматотропного гормона [74, 214]. Ювенильное увеличение щитовидной железы вследствие хронической гипотироксинемии и повышение уровня тиреотропного гормона могут приводить к появлению пострецепторных дефектов инсулиновых рецепторов [16]. В исследовании M. Frontini (2003) было продемонстрировано, что женщины с ранним менархе имели достоверно более высокий ИМТ, базальную ГИ, а также большую распространенность компонентов МС в юношеском возрасте и взрослой жизни [106].

Огромное значение для выявления детей и подростков группы риска по развитию ожирения и метаболического синдрома имеет оценка статуса питания. Методами «золотого стандарта» для определения объема жировых отложений в организме считаются рентгенологическая двойная абсорциометрия (DEXA), магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ). Поскольку перечисленные методы обследования являются дорогостоящими, дают большую лучевую нагрузку, требуют сохранения полной неподвижности во время исследования для получения достоверного результата, они нерациональны для использования у детей [109]. Антропометрические показатели – рост и масса тела – считаются важными для оценки статуса питания детей [124].

Ранее для оценки процента избытка массы у российских детей пользовались процентильными таблицами, предложенными Мазуриным А.В. и Воронцовым И. М. [19]. В настоящий момент одним из основных, клинически применяемых методов для определения наличия избыточной массы и ожирения, является расчет значения ИМТ в зависимости от пола и возраста. ИМТ рассчитывается как масса в килограммах, деленная на рост в метрах в квадрате:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост}^2 (\text{м}^2)}$$

Этот метод тоже не лишен недостатков, так как не исключает возможных погрешностей в измерении роста и массы, а наличие развитой мускулатуры у ребенка может привести к неправильной интерпретации значения ИМТ [189]. Несмотря на это, ИМТ имеет преимущество по сравнению с другими методами и в 1999 году международной группой экспертов ВОЗ в области ожирения (International Obesity Task Force – IOTF) признан и рекомендован к использованию в педиатрической практике для диагностики ожирения [55].

В 2000 году Центр по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) разработал диаграммы ИМТ для определения избыточной массы и ожирения в детском возрасте, в которых значения выше 85 перцентиля интерпретируются как показатели избыточной массы тела, а выше 95 перцентиля – ожирения [88]. Преимущество использования диаграмм для оценки ИМТ заключается в возможности наглядно оценить значение антропометрических показателей, сравнив их с соответствующей нормой. Но использование номограмм Американского национального центра статистики здравоохранения (US National Center for Health Statistics – NCHS), адаптированных для населения США, где определяется высокая распространенность ожирения, может привести к неверной оценке антропометрических показателей российских детей. Из сказанного следует вывод, что представленные американские диаграммы показателей ИМТ не могут использоваться как универсальные для определения избыточной массы тела и ожирения представителей различных стран.

Вопрос о разработке отечественных стандартизированных норм ИМТ для детей на основе антропометрических показателей населения России важен и нуждается в дальнейшем изучении, поскольку такие нормы смогут открыть новые возможности для диагностики избыточной массы и ожирения и покажут истинную частоту распро-

страненности данной патологии у российских детей. В настоящее время целесообразно руководствоваться нормативами, разработанными Т. J. Cole с соавт. (2000) при оценке массо-ростовых показателей 6 различных групп населения (Великобритании, Бразилии, Нидерландов, Гонконга, Сингапура и США). Пороговые значения избыточной массы и ожирения для детей были рассчитаны на основании пороговых значений взрослых жителей указанных стран (табл. 1) [73].

В педиатрии нет единого подхода в отношении определения избыточной массы у детей раннего возраста. До недавнего времени для обозначения тучности детей ранних лет жизни российские педиатры использовали термин «паратрофия», который совершенно неправомерен в отношении применения его к понятию ожирения. В отечественной педиатрической практике существует мнение, что диагностировать ожирение в детском возрасте можно начиная с двухлетнего возраста, а в отношении избытка массы у детей с рождения до двух лет необходимо применять термин избыточная масса тела.

Здоровый малыш развивается и постепенно прибавляет в массе. Педиатра должна насторожить ситуация, когда ребенок сохраняет тенденцию к набору веса, в то время как его сверстники вступают в период физиологического снижения ИМТ. Границы этого периода варьируют у детей различной этнической принадлежности от 6 месяцев до 5 лет (рис. 4, 5) [73].

При отсутствии достаточных данных массо-ростовых показателей и невозможности оценить динамику ИМТ ребенка, педиатр может воспользоваться специальной таблицей, представленной ВОЗ, со значениями ИМТ для детей до двухлетнего возраста (табл. 2).

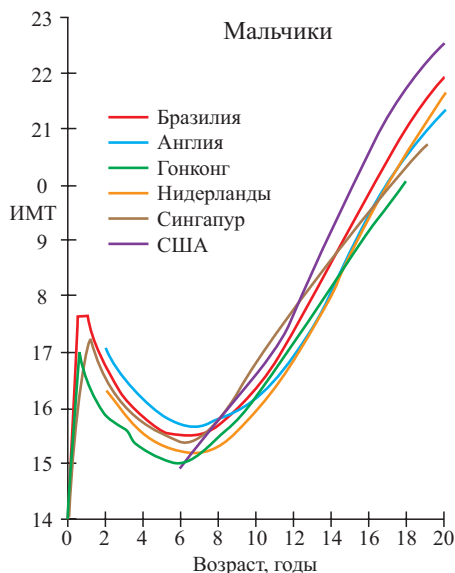


Рис. 4. Кривая изменения ИМТ у мальчиков

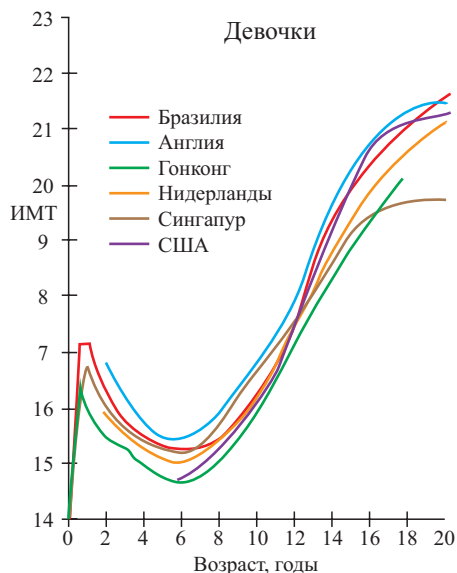


Рис. 5. Кривая изменения ИМТ у девочек

Таблица 1
Выявление избыточной массы тела и ожирения у детей 2–18 лет по ИМТ
 [Т. J. Cole с соавт. (2000)]

Возраст, годы	ИМТ, кг/м ²			
	Избыточная масса тела		Ожирение	
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки
2	18.41	18.02	20.09	19.81
2.5	18.13	17.76	19.80	19.55
3	17.89	17.56	19.57	19.36
3.5	17.69	17.40	19.39	19.23
4	17.55	17.28	19.29	19.15
4.5	17.47	17.19	19.26	19.12
5	17.42	17.15	19.30	19.17
5.5	17.45	17.20	19.47	19.34
6	17.55	17.34	19.78	19.65
6.5	17.71	17.53	20.23	20.08
7	17.92	17.75	20.63	20.51
7.5	18.16	18.03	21.09	21.01
8	18.44	18.35	21.60	21.57
8.5	18.76	18.69	22.17	22.18
9	19.10	19.07	22.77	22.81
9.5	19.46	19.45	23.39	23.46
10	19.84	19.86	24.00	24.11
10.5	20.20	20.29	24.57	24.77
11	20.55	20.74	25.10	25.42
11.5	20.89	21.20	25.58	26.05
12	21.22	21.68	26.02	26.67
12.5	21.56	22.14	26.43	27.24
13	21.91	22.58	26.84	27.76
13.5	22.27	22.98	27.25	28.20
14	22.62	23.34	27.63	28.57
14.5	22.96	23.66	27.98	28.87
15	23.29	23.94	28.30	29.11
15.5	23.60	24.17	28.60	29.29
16	23.90	24.37	28.88	29.43
16.5	24.19	24.54	29.14	29.56
17	24.46	24.70	29.41	29.69
17.5	24.73	24.85	29.70	29.84

Таблица 2
Выявление избыточной массы тела и ожирения
по ИМТ у детей до 2-х лет
(ВОЗ, 2007 г.)

Возраст		ИМТ, кг/м ²			
		Избыточная масса тела		Ожирение	
		Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки
Рождение	0	14.8	14.6	16.3	16.1
	1	16.3	16.0	17.8	17.5
	2	17.8	17.3	19.4	19.0
	3	18.4	17.9	20.0	19.7
	4	18.7	18.3	20.3	20.0
	5	18.8	18.4	20.5	20.2
	6	18.8	18.5	20.5	20.3
	7	18.8	18.5	20.5	20.3
	8	18.7	18.4	20.4	20.2
	9	18.6	18.3	20.3	20.1
	10	18.5	18.2	20.1	19.9
	11	18.4	18.0	20.0	19.8
1 год	0	18.2	17.9	19.8	19.6
	1	18.1	17.7	19.7	19.5
	2	18.0	17.6	19.5	19.3
	3	17.8	17.5	19.4	19.2
	4	17.7	17.4	19.3	19.1
	5	17.6	17.3	19.1	18.9
	6	17.5	17.2	19.0	18.8
	7	17.4	17.1	18.9	18.8
	8	17.3	17.0	18.8	18.7
	9	17.2	17.0	18.7	18.6
	10	17.2	16.9	18.7	18.5
	11	17.1	16.9	18.6	18.5
2 года	0	17.0	16.8	18.5	18.4

Необходимо учитывать, что, если ребенок в возрасте до 2 лет для определения роста измеряется стоя, то для правильного расчета ИМТ к полученному результату длины тела необходимо прибавить 0,7 см.

Таким образом, следует обращать внимание на детей с высоким риском развития ожирения уже с первых месяцев жизни. Тщательный сбор анамнеза, динамическое проведение антропометрии с определением ИМТ, оценка факторов риска позволят педиатру среди детей раннего возраста своевременно выявлять детей группы риска по развитию ожирения, а также заподозрить наличие ИР/ГИ и предотвратить развитие МС в дальнейшем.

Вопросы для самоконтроля:

1. Каковы основные группы риска развития МС среди детей?
2. Почему дети с низкой массой тела при рождении подвержены риску ожирения и развитию МС?
3. Расчет какого показателя считается наиболее важным для оценки статуса питания детей?

3

Критерии диагностики метаболического синдрома

В 2001 году эксперты Национальной образовательной программы США по изучению холестерина обмена (National Cholesterol Education Program – NCEP) предложили критерии МС, включив в их список центральный тип ожирения [94]. В 2009 году пять крупнейших научных организаций – Международная диабетическая ассоциация (International Diabetes Federation – IDF), Национальный институт сердца, легких и крови (National Heart, Lung, and Blood Institute – NHLBI), Американская кардиологическая ассоциация (American Heart Association – АНА), Всемирная кардиологическая ассоциация (World Heart Federation – WHF), Международное общество атеросклероза (International Atherosclerosis Society – IAS), а также Международная ассоциация по изучению ожирения (International Association for the Study of Obesity – IASO) выпустили совместно разработанные критерии единого определения МС у подростков старше 16 лет и взрослых, по которым МС можно диагностировать при наличии любых трех и более критериев (табл. 3) [115].

Таблица 3
Критерии МС у подростков старше 16 лет и взрослых

Критерии МС	Показатели
Абдоминальное ожирение	Превышение критического значения окружности талии по этнической принадлежности
Триглицериды	$\geq 1,7$ ммоль/л
Холестерин в форме ЛПВП • мужчины • женщины	$<1,0$ ммоль/л $<1,3$ ммоль/л
Артериальное давление	$\geq 130/\geq 85$ мм рт. ст.
Гликемия натощак	$\geq 5,6$ ммоль/л

Для того чтобы своевременно выявлять МС у детей и подростков, не прибегая к специальным исследованиям, IDF в 2007 году разработала диагностические критерии для педиатрической практики (таб. 4) [240]. Диагноз МС у детей выставляется с десятилетнего возраста при **обязательном наличии абдоминального ожирения и двух или более критериев.**

Таблица 4
Критерии МС у детей и подростков до 16 лет

Возраст в годах	Величина окружности талии (ОТ)	Триглицериды	Холестерин в форме ЛПВП	Артериальное давление	Гликемия натощак
6–10 лет	≥90 перц.	МС нельзя диагностировать, но необходимо проводить дальнейшее наблюдение, если в семейном анамнезе есть МС или сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, гипертония и/или ожирение			
10–16 лет	≥90 перц. или превышение критического значения ОТ взрослых	≥1,7 ммоль/л (≥150 г/дл)	<1,03 ммоль/л (<40 мг/дл)	Сист. АД≥130 мм рт. ст. или диаст. АД≥85 мм рт. ст.	≥5,6 ммоль/л (≥100 мг/дл) или наличие СД 2 типа
старше 16 лет	Используют критерии IDF для взрослых				

По критериям IDF центральное ожирение является обязательным критерием для постановки диагноза МС у детей. Известно, что отложение жира в области живота тесно связано с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений липидного и углеводного обменов у детей и взрослых [103]. Определять абдоминальное ожирение принято с помощью измерения окружности талии (ОТ). Измерить окружность талии можно с помощью сантиметровой ленты. Ориентирами правильного измерения является середина расстояния между гребнем подвздошной кости и 12 ребром грудной клетки по наиболее выступающим точкам окружности передней брюшной стенки (рис. 6).

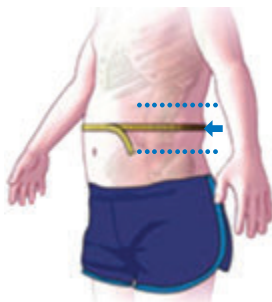


Рис. 6. Измерение окружности талии с помощью сантиметровой ленты

Методика измерения величины окружности талии не является трудоемкой, но обладает высокой степенью информативности о содержании висцерального жира в организме. С помощью компьютерной томографии была доказана четкая корреляция между степенью развития висцеральной жировой ткани и величиной окружности талии у детей [110].

Согласно рекомендациям IDF (2007), абдоминальное ожирение можно диагностировать, начиная с шести лет, если окружность талии равна или больше 90 перцентиля значений (табл. 5) [9].

Таблица 5
Значения окружности талии в сантиметрах у мальчиков и девочек
в возрасте 6–15 лет

Возраст, годы	Мальчики					Девочки				
	Перцентили значений ОТ									
	10	25	50	75	90	10	25	50	75	90
6	50,1	54,3	55,4	59,1	64,2	49,5	51,8	55	58,8	64
7	51,9	56,2	57,5	61,7	67,6	51,1	53,5	56,9	61,1	66,8
8	53,7	58,1	59,6	64,3	71	52,7	55,2	58,8	63,4	69,7
9	55,5	59,9	61,7	67	74,3	54,3	56,9	60,7	65,7	72,6
10	57,3	61,8	63,7	69,6	77,7	55,9	58,6	62,5	68	75,5
11	59,1	63,6	65,8	72,2	81,1	57,5	60,2	64,4	70,3	78,3
12	60,9	65,5	67,9	74,9	84,5	59,1	61,9	66,3	72,6	81,2
13	62,7	67,4	70	77,5	87,9	60,7	63,6	68,2	74,9	84,1
14	64,5	69,2	72,1	80,1	91,3	62,3	65,3	70,1	77,2	86,9
15	66,3	71,1	74,1	82,8	94,7	63,9	67	72	79,5	89,8

Также необходимо учитывать, что ОТ ребенка не должна превышать ОТ взрослого человека (табл. 6) [123].

Таблица 6

Показатели окружности талии подростков старше 16 лет и взрослых

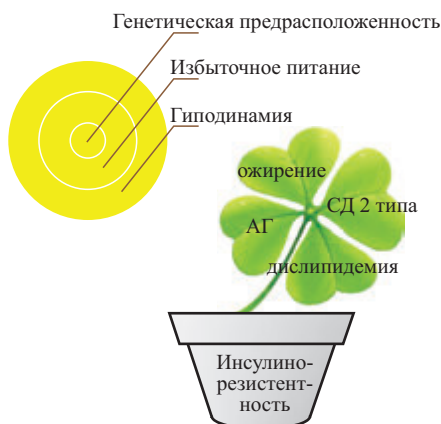
Этническая принадлежность	Пол	Показатель
Европа	Мужчины	≥94 см
	Женщины	≥80 см
Южная Азия	Мужчины	≥90 см
	Женщины	≥80 см
Китай	Мужчины	≥90 см
	Женщины	≥80 см
Япония	Мужчины	≥85 см
	Женщины	≥90 см

Примечание №1: этническим народам Юга и Центральной Америки рекомендовано использовать критерии Южной Азии; народам, живущим к югу от Сахары, в Восточном Средиземноморье, на Ближнем Востоке – европейские критерии.

Примечание №2: в США в клинической практике для людей европеоидной расы используют показатели окружности талии 102 см у мужчин и 88 см у женщин.

Вопросы для самоконтроля:

1. Каковы основные критерии диагностики МС у детей и подростков?
2. Чем отличаются критерии диагностики МС у детей и взрослых?
3. Как правильно измерить окружность талии?



Инсулинорезистентность – первопричина, объединяющая все компоненты метаболического синдрома

4

Механизм развития инсулинорезистентности

Как известно, основным эффектом инсулина является обеспечение прохождения глюкозы в клетки тканей. Этот процесс включает целый ряд последовательных биохимических реакций как на поверхности клеток, так и интрацеллюлярно. В норме инсулин соединяется со своим рецептором-белком на поверхности клетки. После присоединения происходит стимуляция аутофосфорилирования рецептора при участии фермента тирозинкиназы. В свою очередь субстрат инсулинового рецептора активирует фермент (фосфатидилинозитол-3-киназу), стимулирующий транслокацию белков-транспортёров глюкозы через плазматическую мембрану [122]. В результате резко увеличивается транспорт глюкозы в клетку. В дальнейшем инсулин-рецепторный комплекс погружается в цитоплазму, где происходит его диссоциация. Освобожденный рецептор возвращается на мембрану клетки для дальнейшего использования («функция шаттла»), а инсулин активирует процессы дефосфорилирования ядерных белков, изменяет обмен мРНК, приводя к увеличению синтеза белков и другим эффектам. Роль инсулина, помимо регуляции метаболизма углеводов, белков и жиров, заключается в контроле над процессами роста и дифференцировки тканей, экспрессией генов и рецепторов, синтезом ДНК и транскрипцией генов, функционированием клеток эндотелия, процессами апоптоза [21] (рис. 7).

ИР характеризуется снижением чувствительности к действию инсулина клеток периферических тканей, в особенности жировой и мышечной. Среди множества причин, вызывающих снижение чувствительности к инсулину, существенное значение имеют



Рис. 7. Функции инсулина в процессах, происходящих в организме

генетические факторы. Генетические факторы развития ИР заключаются в конституциональных особенностях состава мышечных волокон, распределения жира, активности и чувствительности к инсулину ключевых ферментов углеводного и жирового обмена. Локализация дефекта, в результате которого клетка может стать инсулинрезистентной, различна (пре- и пострецепторный, а также непосредственно на уровне рецептора) (рис. 8) [21].



Рис. 8. Возможные уровни дефекта передачи инсулинового сигнала при инсулинорезистентности

Согласно современным представлениям, причинами ИР являются [21]:

- рецепторные дефекты (табл. 7 [122]);
- полиморфизм генов субстрата инсулинового рецептора 1, гликогенсинтетазы, глюкокиназы;
- нарушение транслокации белков-транспортеров глюкозы (ГЛЮТ 1–5);
- уменьшение числа рецепторов к инсулину на поверхности клетки;
- изменения структуры и функции отдельных субъединиц рецептора, в частности тирозинкиназы;
- дефекты пострецепторных механизмов действия инсулина;
- снижение активности белков-переносчиков глюкозы;
- нарушение экспрессии генов, обеспечивающих метаболизм углеводов и липидов (мутации генов различных ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гормончувствительной и липопротеиновой липазы, β -адренорецепторов, синтетазы жирных кислот и др.);
- изменение активности внутриклеточной фосфодиэстеразы и внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ);
- снижение инсулинстимулированного захвата глюкозы, вторичное по отношению к снижению количества транспортеров.

Таблица 7

**Классификация генетических дефектов
в функционировании рецептора инсулина**

Класс мутации гена рецептора инсулина	Синтез молекулы рецептора	Транспорт рецептора к плазматической мембране	Связывание рецептора с молекулой инсулина	Передача сигнала через мембрану	Эндоцитоз, рециркуляция и деградация молекулы рецептора
1	→ X				
2	→ X				
3	→ X				
4	→ X				
5	→ X				

Более того, к настоящему времени стал известен целый ряд генетических синдромов, сочетающихся с ИР [21]:

1) Инсулинрезистентный синдром типа А. Обусловлен мутациями инсулинового рецептора и представляет собой комбинацию тяжелой формы врожденной инсулинорезистентности, *acanthosis nigricans* и признаки вирилизации у женщин. При описании этого синдрома используется предложенный R. L. Barbieri и K. J. Ryan (1983) альтернативный термин HAIR/AN.

2) Инсулинрезистентный синдром типа В. Связан с усилением аутоиммунного ответа против ДНК и инсулинового рецептора. Ряд симптомов (сиалоаденит, артралгии, нефропатия) приближает его к системным аутоиммунным расстройствам с неорганоспецифическими аутоантителами.

3) Местная и системная липоатрофия. Приобретенная или врожденная липоатрофия характеризуется местным или общим исчезновением жировой ткани, гиперлипидемией IV типа, жировым гепатозом, гирсутизмом, умственной отсталостью на фоне гипергликемии без кетоацидоза. При этом синдроме предполагается комбинированный рецепторно-пострецепторный блок действия инсулина.

4) Гиперплазия эпифиза. Кроме ИР наблюдается макрогенитосомия, преждевременное половое созревание, гирсутизм, раннее прорезывание и деформация зубов, утолщение ногтей, гипергликемия и кетоацидоз.

5) Синдром Рабсона-Менденхолла. В клинике наблюдается редуцированная картина эпифизарной гиперплазии без увеличения самого эпифиза.

6) Синдром атаксии-телеангиэктазии. Кроме ИР, атаксии и телеангиэктазии отмечается иммунодефицит.

7) Синдром Ольстрема. При данном синдроме имеются множественные проявления резистентности тканей-мишеней к гормонам (вазопрессин-резистентный несахарный диабет, первичный гипогонадизм), отмечается слепоглухота и умеренная ИР.

8) Талассемия *major*. Характеризуется тяжелой анемией, акромегалией и ИР.

9) Синдром Веренера. Обусловлен наследственной аутосомно-рецессивной пострецепторной ИР с атрофией инсулинозависимых тканей, гипогонадизмом, аллопецией, катарактой и высокой частотой некоторых злокачественных опухолей.

10) Миотоническая дистрофия. Доминантно наследуемая неврологическая патология, этиологию которой связывают с изменением аффинности рецептора инсулина.

11) Лепрехаунизм. Редкая генетическая аномалия, при которой ИР сочетается с замедлением внутриутробного и постнатального развития, липоатрофией, утолщением кожи, гирсутизмом и синдромом «лица эльфа».

Таким образом, перечисленные выше генетически обусловленные синдромы связаны с дефектами инсулиновых рецепторов, при этом ИР имеет различную степень выраженности [122].

Известно, что дети родителей, страдающих СД 2 типа, имеют более низкое содержание митохондрий в миоцитах скелетной мышечной ткани, что может быть основной причиной нарушения энергетического обмена и повышенного отложения жира [161, 197].

Помимо генетических причин, определяющим фактором для развития ИР у детей и подростков является особенность распределения жира по абдоминальному типу [78, 229]. Процессы метаболизма в висцеральной жировой ткани отличаются от обмена ве-

ществ в подкожном жире. Висцеральная жировая ткань характеризуется следующими особенностями [41]:

- преимущественное преобладание на поверхности мембраны β -адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов;
- относительно небольшая плотность рецепторов инсулина и β 2-адренорецепторов.

В результате вышеописанных особенностей у адипоцитов висцеральной жировой ткани снижена чувствительность к антилиполитическому действию инсулина и повышена чувствительность к липолитическому действию адренергических стимулов, что способствует избыточному распаду триглицеридов с образованием свободных жирных кислот (СЖК) [66, 187]. Кроме того, висцеральные жировые клетки с избыточным отложением липидов становятся еще более нечувствительными к действию инсулина и служат местом интенсивного распада триглицеридов. Большая часть СЖК из висцеральной жировой ткани по широкой сети капилляров, сообщающихся с системой сосудов печени, поступает непосредственно в воротную вену. Попадая в гепатоциты в значительном количестве, СЖК оказывают свое неблагоприятное действие, приводя к структурным изменениям фосфолипидов мембран клеток, нарушению экспрессии генов, контролирующей проведение инсулинового сигнала внутрь клетки, тем самым уменьшая количество рецепторов к инсулину и связывание инсулина с рецепторами гепатоцитов, усугубляя ИР на уровне печени [5].

В результате избыточного поступления СЖК в гепатоциты происходит следующее [31]:

- стимуляция синтеза холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), а в условиях ИР и избыточной продукции ЛПОНП нарушается работа фермента липопротеинлипазы печеночной и жировой ткани, что приводит к гипертриглицеридемии;
- возникает «жировое перерождение» митохондрий гепатоцитов, ибо из-за непосредственного контакта с каплями жира поражаются мембраны этих органелл и происходит проникновение липидов в матрикс, что приводит к нарушению β -окисления жирных кислот и подавлению синтеза аденозинтрифосфорной кислоты, необходимой для образования и выведения липопротеидов из гепатоцитов;
- нарастает окисление жирных кислот, что приводит к образованию гепатотоксических активных форм кислорода, которые способствуют развитию окислительного стресса и синтезу побочных продуктов перекисного окисления липидов.

Другая часть СЖК поступает в системный кровоток и приводит к избыточному накоплению СЖК в межклеточных пространствах скелетной мускулатуры, препятствуя утилизации глюкозы миоцитами и способствуя снижению периферической чувствительности к инсулину [5, 131, 212, 231]. Отложения липидов в межклеточных пространствах скелетной мускулатуры наблюдается уже на начальных стадиях развития ожирения у детей [31]. При длительной циркуляции СЖК оказывают «липотоксичное» действие на β -клетки поджелудочной железы, вызывая снижение чувствительности их рецепторов к глюкозному стимулу, что способствует усилению процесса апоптоза клеток островков

Лангерганса [212]. Таким образом, патологические механизмы, происходящие в печени, индуцируют нарушение функции поджелудочной железы, образуя еще один замкнутый круг, приводящий к поддержанию ИР [6].

Усиленное питание – дополнительный фактор для развития резистентности тканей к инсулину. Значимость калорийной диеты в развитии ИР показана в экспериментальных наблюдениях за животными и людьми, пищевой рацион которых отличается высоким содержанием жира и углеводов с низким содержанием клетчатки [64].

Помимо генетической предрасположенности и висцерального ожирения, существует много других внешних и внутренних факторов, приводящих к развитию ИР. К ним относятся:

- инфекции,
- травмы,
- стресс,
- неумеренное употребление алкоголя,
- повышенная активность симпатической нервной системы,
- повышенный уровень контринсулярных гормонов и другие нейрогормональные нарушения [6, 32].

ИР может встречаться при различных физиологических или патологических состояниях, не всегда входящих в понятие МС (табл. 8) [21].

Патологические состояния, сочетающиеся с инсулинорезистентностью, весьма разнообразны, однако характерным для них является повышение уровня циркулирующего инсулина [21].

При недостаточной чувствительности клеток к инсулину нарушается транспорт глюкозы в клетки и возникает гипергликемия. Чтобы поддерживать нормальную концентрацию глюкозы в крови, поджелудочная железа вынуждена синтезировать большее количество инсулина, в результате чего возникает гиперинсулинемия (ГИ). Согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association – АНА), желательным уровнем инсулина в детском и подростковом возрасте считается уровень менее 15 мкЕД/мл, погранично высоким – от 15 до 20 мкЕД/мл, высоким – более 20 мкЕД/мл [204].

Поскольку наличие резистентности к инсулину у тучных детей является отправной точкой последующего развития сахарного диабета 2 типа [210, 230], необходимо у каждого ребенка, страдающего ожирением при наличии компонентов МС, определять индекс НОМА (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). Индекс является наиболее чувствительным и объективным показателем инсулинорезистентности и рассчитывается по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕД/мл)}}{22,5}$$

Для взрослых индекс НОМА-IR, превышающий 2,5, свидетельствует о наличии ИР. По результатам исследования, проведенного Selim Kurtoglu в 2010 году, в препубертатном периоде пороговые значения НОМА-IR у мальчиков определяются как 2,67, а у девочек – 2,22, в пубертатном периоде – 5,22 у мальчиков и 3,82 у девочек [196].

Таблица 8

Инсулинорезистентность и причинно связанные состояния

Инсулинорезистентность	Состояния
Физиологическая	Подростковый период Беременность Старение Ночной сон Диета, богатая жиром
Генетическая	Acantosis nigricans Аномалии молекулы инсулина Феномен неполной конверсии проинсулина в инсулин Мутации генов субстрата инсулинового рецептора Мутации генов гормончувствительной липазы Мутации генов $\beta 3$-адренорецепторов, фактора некроза опухолей-α Мутации генов разобщающего протеина Молекулярные дефекты белков, передающих сигналы инсулина Снижение мембранной концентрации и активности транспортеров глюкозы Нарушение тирозинкиназной активности на уровне β – субъединиц рецепторов
Метаболическая	СД 2 типа Ожирение Гиперурикемия Избыток неэстерифицированных жирных кислот Инфекции Нарушение связывания инсулина белками плазмы и тканевыми белками Снижение pH жидкостей тела Гипогликемия, вызванная действием инсулина Декомпенсация СД 1 типа Диабетический кетоацидоз Выраженная недостаточность питания Повышенная выработка цитокинов, факторов некроза опухолей Избыточный прием алкоголя
Эндокринная	Гипо- и гипертиреоз Гиперкортицизм Акромегалия Феохромоцитома Терапия глюкокортикоидами Повышенные уровни глюкагона, катехоламинов, пролактина, гормона роста
Иммунная	Наличие блокирующих или десенсибилизирующих антител против инсулина и его рецептора
Соматическая	Эссенциальная гипертензия Хроническая почечная недостаточность Цирроз печени Ревматоидный артрит Сердечная недостаточность Миотоническая дистрофия Травмы, ожоги, сепсис
Нарушение центральных механизмов секреции инсулина	Уменьшение числа рецепторов к инсулину при повышении его концентрации



Рис. 9. Черный акантоз (acanthosis nigricans)

Одним из клинических независимых маркеров инсулинорезистентности является **черный акантоз (acanthosis nigricans)** (рис. 9), представляющий собой дерматологические нарушения в виде гиперпигментации, гиперкератоза и папилломатоза определенных участков кожи [38, 207].

Типичными областями, где можно чаще всего заметить acanthosis nigricans у детей, являются: задняя поверхность шеи (93% – 99% случаев), кожа подмышечных впадин (73% случаев), области локтевых и коленных сгибов [63, 163, 207]. Реже черный акантоз может проявляться на коже век, губ, в областях вульвы и паха, слизистых оболочках, зонах сгибов на руках и теле. Обычно протекает бессимптомно, но иногда может сопровождаться зудом. Гистологически acanthosis nigricans описывается как утолщенный роговой слой с минимальным вовлечением в патологический процесс дермы. Темная окраска кожи, вероятно, обусловлена гиперкератозом [163].

Вопросы для самоконтроля:

1. Что является первопричиной, объединяющей все компоненты МС?
2. Чем опасно наличие избыточного распределения жировой ткани по абдоминальному типу?
3. Для чего нужно рассчитывать индекс инсулинорезистентности?

5

Компоненты и критерии диагностики метаболического синдрома

Обращая внимание на то, что МС представляет собой сложный комплекс клинических и биохимических показателей, принято выделять отдельные компоненты этого патологического процесса. МС включает следующие основные характеристики:

- ожирение по абдоминальному типу (АО);
- артериальную гипертензию (АГ);
- нарушение толерантности к глюкозе (НТГ)/сахарный диабет 2-го типа (СД 2 типа);
- дислипидемию (ДЛ).

5.1. Абдоминальное ожирение



К сожалению, родители не всегда способны научить своих детей навыкам правильного питания. Некоторые из них, наоборот, потакают неосознанным желаниям ребенка, покупая отнюдь бесполезные для здоровья продукты в красивых упаковках. Дети и подростки часто предпочитают вкусную высококалорийную пищу, которая в сочетании

с малоподвижным образом жизни и воздействием других внешних факторов (стрессы, инфекции и др.) способствует развитию ожирения, особенно при наличии генетической предрасположенности к накоплению избыточного веса [6, 39]. Однако необходимо помнить, что ожирение – это хроническое заболевание и не всегда является первичным, то есть обусловленным экзогенными причинами [17]. Вторичное ожирение имеет мультифакториальный генез и может быть проявлением синдромальной генетической патологии, дисфункций эндокринной или центральной нервной системы, следствием приема отдельных лекарственных средств (глюкокортикостероидов и др.) [31].

В исследованиях последних лет все чаще проводится параллель между нарушениями формирования пищевого поведения и изменениями в психической сфере человека. Отмечено влияние дисбаланса орексиогенных (увеличивающих аппетит) и анорексигенных (снижающих аппетит) гормонов на формирование не только атипичного пищевого поведения, но и особого психического статуса человека с депрессивной направленностью. Пониженное настроение, повышенная эмоциональная тревожность замыкают порочный круг неправильного пищевого ориентирования. Ярким примером может служить эмоциогенный тип пищевого поведения, когда человек ест не потому, что голоден, а потому, что испытал на себе какое-либо негативное стрессовое воздействие, обижен, встревожен или раздражен.

Согласно учению И. П. Павлова, существует две сигнальные системы, которые способны вызвать желание принять пищу. При эмоциогенном типе пищевого поведения функционирует и «третья» своеобразная сигнальная система – эндоканнабиоидная, способная влиять на энергетический баланс организма и увеличение веса. При этом стимуляция аппетита осуществляется через гипоталамус и усиление вкусовых ощущений с рецепторов верхнего неба. Итогом указанного механизма является развитие «пищевой зависимости». Поскольку жирная пища обладает наилучшими вкусовыми свойствами, человек начинает употреблять именно ее для утоления «пищевой жажды» [17]. Как только нарушается баланс между поступлением жира и возможностями организма его окислить, жир начинает откладываться в депо [97], а гипертрофированные адипоциты приобретают ИР [17]. Инсулин теряет возможность в полной мере оказывать свое тормозящее действие на процессы липолиза, что неизбежно ведет к избыточному высвобождению СЖК в кровь. Эта ситуация приводит к негативным последствиям в отношении углеводного обмена, что выражается в подавлении окисления глюкозы и стимуляции окисления жирных кислот. Организм переходит на жировой тип энергетики, скупко накапливая жир и не желая его расходовать. Помимо этого запускается каскад эффектов ИР, приводящих к развитию всего комплекса проявлений МС [8].

В организме больного МС отмечается гормональный дисбаланс, а именно: повышение уровня инсулина, норадреналина, кортизола, тестостерона и андростендиона у женщин, а также снижение прогестерона, соматотропного гормона, тестостерона у мужчин [2, 6, 32]. Сама по себе жировая ткань является метаболически активным органом, продуцирующим большой спектр биологически активных веществ (адипонектин, лептин, эстрогены, ангиотензиноген, ингибитор активатора плазминогена-1, липопротеинлипазу, адипсин, интерлейкин-1,6, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), трансформирующий фактор роста В, резистин, протеин, стимулирующий ацетилирование и др.) [1, 14, 32].

Каждое из этих веществ играет немаловажную роль в патогенезе метаболического синдрома, участвует в регуляции обмена веществ, поддержании энергетического гомеостаза организма и в развитии резистентности к инсулину. Наиболее изученными и значимыми для формирования синдрома ИР являются гормоны жировой ткани – лептин и адипонектин.

Лептин (от греч. «leptos» – тонкий) – гормон, в норме регулирующий пищевое поведение и модулирующий энергетический баланс в организме [238]. Этот гормон передает информацию в мозг о размере запасов энергии и активирует гипоталамические центры, регулирующие потребление и расход энергии [100]. У детей, как и у взрослых, уровень лептина в сыворотке крови прямо пропорционален степени ожирения [117]. Уровень лептина пуповинной крови новорожденных, вырабатываемого во время беременности плацентой и различными тканями плода, прямо пропорционален массе тела и массе жировой ткани новорожденного. Уровень лептина снижен у детей, родившихся от матерей с вредными привычками во время беременности, у недоношенных и детей с низкими антропометрическими показателями при рождении. Лептин повышен у крупных новорожденных [150]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что лептин секретируется в молоко матери и может переходить из желудочно-кишечного тракта младенца в кровь. Это позволяет сделать вывод о том, что лептин грудного молока играет определенную роль в регулировании неонатального потребления пищи и роста. Более того, это указывает на необходимость адекватного питания беременных женщин как одного из факторов контроля массы тела новорожденных [68].

У здоровых детей в препубертатном периоде уровень лептина повышается параллельно увеличению массы тела, достигая своего максимума к началу полового созревания, и, возможно, играет роль одного из пусковых факторов в инициировании полового созревания [105]. Эта гипотеза подтверждается тем фактом, что для лиц, имеющих инактивирующие мутации лептинового рецептора, наличие чрезмерного ожирения часто сочетается с задержкой полового созревания и гипогонадизмом [72].

Другой гормон жировой ткани – адипонектин (адипоцитокин) обладает антидиабетическим и антиатерогенным свойствами. К эффектам адипонектина, способствующим снижению ИР, относятся [154, 237]:

- угнетение глюконеогенеза в печени,
- снижение содержания триглицеридов в гепато- и миоцитах,
- улучшение утилизации глюкозы скелетными мышцами,
- стимулирование окисления СЖК,
- угнетение липогенеза.

Антиатерогенное действие адипонектина заключается в торможении пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, снижении образования пенистых клеток в стенке артерий и стимулировании синтеза оксида азота [29].

Отмечено, что циркулирующий уровень этого гормона снижается при ожирении, ИР, СД 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваниях и АГ [128]. У детей и подростков понижение уровня адипонектина в крови является предвестником снижения чувствительности к инсулину, независимо от наличия у них ожирения [142].

Снижение концентрации адипонектина в крови у детей с ожирением по абдоминальному типу свидетельствует о формировании атерогенного метаболического процесса в организме [142].

5.2 Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ)/сахарный диабет 2-го типа (СД 2 типа)



В последние годы среди взрослых и детей, проживающих в промышленно развитых странах, распространенность ожирения растет параллельно с заболеваемостью СД 2 типа [51, 96, 184]. У детей первичное экзогенно-конституциональное ожирение в 25% случаев сочетается с НТГ, в 4% – со «скрытым» СД 2 типа [31]. При наличии гиперинсулинемии, возникающей в ответ на развитие ИР, концентрация глюкозы в крови может находиться в пределах нормы. По мере течения патологического процесса компенсаторные возможности β -клеток поджелудочной железы истощаются и их секреторные возможности становятся недостаточными для того, чтобы предотвратить нарушения углеводного обмена. Кроме того, прогрессирующий процесс ИР приводит к увеличению высвобождения глюкозы из печени. Вследствие этих процессов возникает НТГ, а затем постепенно формируется СД 2 типа [236]. По мнению авторов, занимающихся проблемами нарушения углеводного обмена у тучных подростков, необходимо выявлять наличие НТГ и расценивать его как преддиабет 2 типа [195].

Таким образом, НТГ представляет собой промежуточный этап на пути к развитию СД 2 типа. У взрослых с ожирением отмечена различная вариабельность периода, в течение которого развивается СД 2 типа. Известно, что ежегодно СД 2 типа манифестирует у 6–7% взрослых пациентов с ожирением и НТГ (рис. 10) [76, 90, 236].



Рис. 10. Развитие СД 2-го типа в условиях инсулинорезистентности

Этот механизм нарушения углеводного обмена вполне правомочен и в случае развития СД 2 типа у детей и подростков, страдающих ожирением. Однако степень риска трансформации НТГ в СД 2 типа пока не установлена [190, 228].

В проведенных исследованиях был выявлен интересный факт: у тучных детей и подростков с абдоминальным типом распределения жировой ткани отмечалось наличие НТГ, а у детей и подростков с такой же массой, но без абдоминального ожирения чувствительность к инсулину была сохранена. Наблюдаемые различия свидетельствуют о важности оценки распределения жира у детей при ожирении для прогностической оценки нарушений углеводного обмена [229].

Выявление нарушений углеводного обмена проводится на основании стандартного двухчасового перорального глюкозотолерантного теста (СГТТ) с пероральной нагрузкой глюкозой: для детей из расчета 1,75 г/кг массы тела (не более 75 г), для взрослых – 75 г. Исследование проводится после трех дней диеты с достаточным содержанием углеводов (более 150 г) и десятичасового ночного голодания. Результаты СГТТ оцениваются в соответствии с рекомендациями Европейского экспертного комитета по диагностике и классификации сахарного диабета [111]. Показатели углеводного обмена считаются нормальными, если уровень глюкозы в капиллярной крови натощак составляет менее 5,5 ммоль/л, а через 2 часа после нагрузки – менее 7,8 ммоль/л. Если уровень глюкозы натощак – менее 6,1 ммоль/л, но через 2 часа находится в пределах от 7,8 до 11,1 ммоль/л, то это состояние классифицируется как НТГ (табл. 9) [9].

Таблица 9

Критерии диагностики различных видов гипергликемий и сахарного диабета

(ВОЗ, 1999 г.)

Концентрация глюкозы (ммоль/л)			
	Цельная кровь		Плазма
	Венозная	Капиллярная	Венозная
Норма			
Натощак	3,3–5,5	3,3–5,5	4,0–6,1
через 2 ч после ГТТ	<6,7	<7,8	<7,8
Сахарный диабет			
Натощак	≥6,1	≥6,1	≥7,0
через 2 часа после ГТТ или через 2 часа после приема пищи (постприандиальная гликемия)	≥10,0	≥11,1	≥11,1
случайное определение гликемии в любое время дня вне зависимости от времени приема пищи	≥10,0	≥11,1	≥11,1
Нарушенная толерантность к глюкозе			
Натощак	<6,1	<6,1	<7,0
Через 2 часа после ГТТ	6,7–10,0	7,8–11,1	7,8–11,1
Нарушенная гликемия натощак			
Натощак	≥5,6	≥5,6	≥6,1
	<6,1	<6,1	<7,0
Через 2 часа	<6,7	<7,8	<7,8

5.3. Артериальная гипертензия – одна из клинических характеристик метаболического синдрома



Артериальная гипертензия (АГ) является одним из ключевых составляющих МС. Известно, что у детей первичное экзогенно-конституциональное ожирение в 80% случаев сочетается с АГ [31]. ИР способствует развитию гипертонии у людей с МС через эффекты инсулина, способного увеличить почечное поглощение натрия и активировать работу симпатической нервной системы [159]. Также известно, что в состоянии ИР снижается сосудорасширяющее действие инсулина. Основные патогенетические механизмы формирования АГ при МС приведены на рисунке (рис. 11).



Рис. 11. Основные патогенетические механизмы формирования артериальной гипертензии при МС

Однако, несмотря на доказанные механизмы, приводящие к гипертензии у пациентов с МС, причины возникновения повышенного артериального давления (АД) нуждаются в дальнейшем исследовании. Но вне зависимости от этиологии возникновения гипертензии пациентам с МС необходим тщательный мониторинг показателей АД.

Важно правильно оценивать параметры АД. Уровень АД у детей и подростков тесно связан с возрастом, полом и длиной тела. Неоднократно делались попытки применять фиксированные параметры АД для детского и подросткового возраста. Однако выраженный разброс антропометрических данных даже в одной возрастной группе и в зависимости от пола привел к необходимости использования специальных таблиц, основанных на результатах популяционных исследований АД. Определение по таблицам нормального уровня АД, выявление АГ у детей и подростков начинается с измерения роста пациента и определения его перцентиля роста по специальной таблице (табл. 10) [28].

Таблица 10
Значения перцентилей роста у детей в возрасте от 6 до 15 лет

Возраст, годы	Рост (см)													
	Мальчики							Девочки						
	Перцентили							Перцентили						
	5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й	5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й
6	107,7	109,6	112,5	116,1	119,2	121,9	123,5	106,6	108,4	111,3	114,6	118,1	120,8	122,7
7	113	115	118	121,7	125	127,9	129,7	111,8	113,6	116,8	120,6	124,4	127,6	129,5
8	118,1	120,2	123,2	127	130,5	133,6	135,7	116,9	118,7	122,2	126,4	130,6	134,2	136,2
9	122,9	125,2	128,2	132,2	136	139,4	141,8	122,1	123,9	127,7	132,2	136,7	140,7	142,9
10	127,7	130,1	133,4	137,5	141,6	145,5	148,1	127,5	129,5	133,6	138,3	142,9	147,2	149,5
11	132,6	135,1	138,7	143,3	147,8	152,1	154,9	133,5	135,6	140	144,8	149,3	153,7	156,2
12	137,6	140,3	144,4	149,7	154,6	159,4	162,3	139,8	142,3	147	151,5	155,8	160,0	162,7
13	142,9	145,8	150,5	156,5	161,8	167	169,8	145,2	148	152,8	157,1	161,3	165,3	168,1
14	148,8	151,8	156,9	163,1	168,5	173,8	176,7	148,7	151,5	155,9	160,4	164,6	168,7	171,3
15	155,2	158,2	163,3	169	174,1	178,9	181,9	150,5	153,2	157,2	161,8	166,3	170,5	172,8

Далее проводится трехкратное измерение АД с интервалом в 2-3 минуты, и по результатам трех измерений высчитываются средние показатели систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД). Затем проводят сопоставление полученного результата САД и ДАД с перцентилем роста, возрастом и полом ребенка, пользуясь таблицами значений АД (табл. 11, 12) [28].

Для более объективной оценки уровня АД необходимо провести подобные измерения трижды, с интервалом в 10-14 дней (в стационаре этот срок может быть сокращен). В соответствии с рекомендациями ВНОК и ассоциации детских кардиологов по диагностике, лечению и профилактике АГ у детей и подростков, критерии нормального, высокого нормального АД и АГ следующие:

- **Нормальное АД** – средние уровни САД и ДАД при 3-х визитах, меньшие 90-го перцентиля для данного роста, пола и возраста;

Таблица 11

Уровни САД и ДАД у мальчиков в возрасте от 6 до 15 лет в зависимости от процентильного распределения роста

Возраст, годы	Перцентиль АД	Систолическое АД (мм рт. ст.)							Диастолическое АД (мм рт. ст.)						
		Перцентиль роста							Перцентиль роста						
		5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й	5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й
6	50	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57
	90	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
7	50	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	90	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
8	50	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61
	90	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
9	50	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62
	90	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
10	50	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	90	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
11	50	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
12	50	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
13	50	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
14	50	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
15	50	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85

Таблица 12

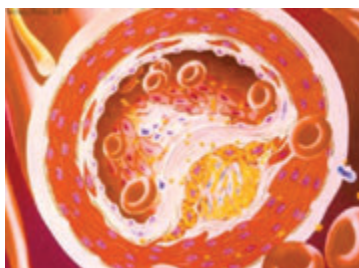
Уровни САД и ДАД у девочек в возрасте от 6 до 15 лет в зависимости от процентильного распределения роста

Возраст, годы	Перцентиль АД	Систолическое АД (мм рт. ст.)							Диастолическое АД (мм рт. ст.)						
		Перцентиль роста							Перцентиль роста						
		5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й	5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й
6	50	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
7	50	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
8	50	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
9	50	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
10	50	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
11	50	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
12	50	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
13	50	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
14	50	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
15	50	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85

- **Высокое нормальное АД** – средние уровни САД и/или ДАД при 3-х визитах, равные или превышающие 90-й процентиль, но меньшие 95-го percentиля для данного роста, пола и возраста или превышающие 120/80 мм рт. ст. (даже если значение АД меньше 90-го percentиля);
- **Артериальная гипертензия** – средние уровни САД и/или ДАД при 3-х визитах, равные или превышающие 95-й percentиля для данного роста, пола и возраста.

Следует отметить, что **высокое нормальное давление** требует дальнейшего тщательного наблюдения за уровнем АД у детей и подростков. Такое пограничное состояние между нормой и АГ должно вызывать настороженность в плане ранней диагностики артериальной гипертензии [28].

5.4. Дислипидемия – объективный маркер метаболического синдрома



Известно, что классическими проявлениями нарушения липидного профиля у пациентов с МС являются:

- повышение уровня триглицеридов (ТГ);
- снижение антиатерогенных липопротеинов (холестерина липопротеинов высокой плотности – ХС ЛПВП);
- повышение атерогенных липопротеинов (холестерина липопротеинов низкой и очень низкой плотности – ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП).

Наибольшей атерогенностью обладают ЛПОНП за счет способности легко проходить через базальную мембрану эндотелия, оказывая на нее токсичное действие, а также своей восприимчивости к окислению [95].

У пациентов с МС исследование липидного профиля должно осуществляться ежегодно. Для выявления атерогенной дислипидемии (ДЛ) необходимо исследовать ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП [17]. Оценка результатов исследования ТГ и ХС ЛПВП проводится в соответствии с критериями МС, рекомендованными для детей и подростков.

В отношении ХС и ЛПНП (не являющихся компонентами МС) экспертами Национальной образовательной программы США по холестерину (National Cholesterol Education Program – NCEP) рекомендуются следующие критерии оценки (табл. 13).

Каждый пациент с гиперхолестеринемией должен обследоваться на предмет исключения вторичной гиперлипидемии. Возможные причины вторичных нарушений липидного обмена приведены в таблице (табл. 14) [21].

Таблица 13

Критерии оценки липидного обмена у детей и подростков

Уровень	ХС	ЛПНП
	ммоль/л (мг/дл)	ммоль/л (мг/дл)
Желательный	<4,40 (<170)	<2,85 (<110)
Погранично высокий	5,15 (от 170 до 199)	3,35 (от 110 до 129)
Высокий	>5,20 (>200)	>3,40 (>130)

Таблица 14

Заболевания и/или состояния, вызывающие развитие вторичных гиперлипидемий

Заболевание или состояние	Изменение уровня липидов	Изменение уровня липопротеинов			
		Хиломи- кроны	ЛПВП	ЛПНП	ЛПОНП
Сахарный диабет	↑ ТГ	↑	↓		↑
Гипотиреоз	↑ ХС		N или ↓	↑	
Хроническая почечная недостаточность	↑ ТГ		↓	N или ↑	↑
Нефротический синдром	↑ ХС ↑ ТГ		↓	↑	↑
Холестаз	↑ ХС		↓	↑	
Злоупотребление алкоголем	↑ ТГ		N или ↑		↑

При выявлении ДЛ необходимо углубленное динамическое обследование. Для исключения или подтверждения наличия семейной формы дислипидотеидемии показано исследование липидного спектра крови у родителей и близких родственников обследуемых [21].

Вопросы для самоконтроля:

1. Какие заболевания относят к основным компонентам МС?
2. Что означает понятие «высокое нормальное артериальное давление»?
3. Каковы признаки наличия дислипидемии у ребенка?

6

Клинические проявления сопутствующих компонентов метаболического синдрома

При МС многообразны не только факторы риска развития синдрома, но и спектр метаболических нарушений в организме, что становится причиной патологических процессов во многих органах и системах. Выделяют наиболее часто встречающиеся сопутствующие компоненты МС:

- неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП);
- синдром поликистозных яичников у девочек-подростков (СПКЯ);
- гиперурикемия (ГУ).

6.1. Неалкогольная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме

Еще в 1884 году немецкий врач F. von Fregich изучал поражение печени при «сахарной болезни». А в 1980 году группа врачей, возглавляемая J. Ludwig, отметила наличие изменений в печени у пациентов с сахарным диабетом и ожирением и сформулировала понятие «неалкогольный стеатогепатит». Термин «неалкогольная жировая болезнь печени» впервые был введен только в 2000 году [29].

В течение последнего десятилетия одной из самых обсуждаемых тем стали гастроэнтерологические аспекты МС. С ростом ожирения в педиатрической популяции мира неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) признана наиболее распространенной патологией гепатобилиарной системы.

НАЖБП представляет собой спектр заболеваний печени, при которых нарушается отложение липидов в гепатоцитах и возникают процессы их повреждения без участия алкогольного воздействия на организм. Проявлением НАЖБП является стеатоз печени, а при прогрессировании заболевания – неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Именно НАСГ способствует развитию фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы печени [4, 17] (рис. 12).

В настоящее время во всем мире НАЖБП является наиболее частой причиной хронических заболеваний печени у детей и подростков [126, 155]. По данным зарубежной литературы, именно у детей, страдающих избыточной массой, НАЖБП выявляется в 23-53% случаев, причем до 70% из них страдают прогрессирующей формой НАЖБП,

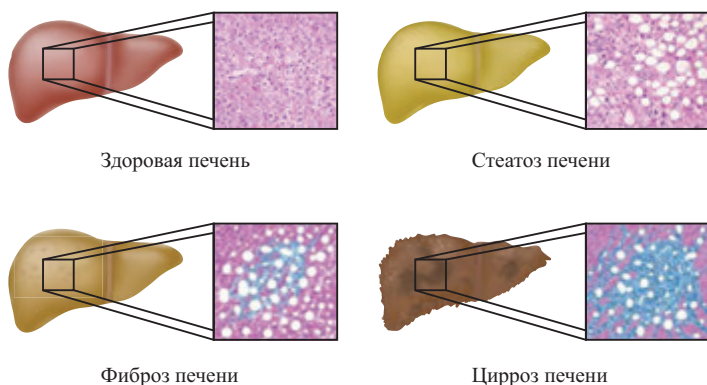


Рис.12. Неалкогольная жировая болезнь печени и ее последствия

выраженным фиброзом и даже циррозом печени [132, 176]. Имеются работы, указывающие на более высокую частоту фиброза и цирроза при НАЖБП у тучных детей, по сравнению со взрослыми [162, 176]. Достоверных статистических данных о распространенности данной патологии у детей нет [140]. Распространенность НАЖБП среди взрослых колеблется в пределах 15-25% от общей численности населения в различных странах, а у лиц, страдающих ожирением и СД 2 типа, достигает 70-90% [37, 152, 156, 166].

Анализ результатов исследования, проведенного с участием взрослых, страдающих ожирением и диабетом, показал, что все пациенты имели стеатоз печени различной степени, у 50% была выявлена прогрессирующая форма НАЖБП и у 19% диагностирован цирроз [198]. Примененные в исследовании различные неспецифические методы диагностики не позволяют достоверно оценить распространенность НАЖБП [192, 226]. Так, в серии эпидемиологических исследований по выявлению НАЖБП проводилась оценка результатов исследования по уровню сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛТ) и изменению эхогенности печени при ультразвуковом исследовании. Оценка уровня АЛТ у американских подростков 12–18 лет показала, что около 3% обследуемых имели превышение данного биохимического показателя [205]. Данные, полученные в Корее у детей и подростков 10-19 лет, выявили схожий процент распространенности, а именно повышение уровня АЛТ отмечено у 3,2% обследуемых [173]. Известны также результаты японского исследования в 1989 году, во время которого проводили ультразвуковую оценку эхогенности печени у детей в возрасте от 4 до 12 лет. Выявленные диффузные изменения эхогенности печени составили 2,6% [213]. Основываясь на приведенных выше данных, ученые предположили, что распространенность НАЖБП у детей и подростков варьирует в диапазоне от 2,6% до 3,2%. В Сан-Диего была проведена оценка гистологической картины печени у 742 детей в возрасте от 2 до 19 лет, умерших от неестественных причин в период между 1993 и 2003 годами. По результатам гистологических исследований распространенность НАЖБП составила 9,6% [194].

Определить истинную распространенность НАЖБП достаточно трудно, поскольку для диагностики данной патологии, как правило, не используется единый стандарт.

Известно, что единственным стандартом диагностики НАЖБП во всем мире признано гистологическое исследование печени. Морфологические изменения в печени при НАЖБП могут быть двух типов:

- 1-й тип гистологической картины НАЖБП характеризуется наличием стеатоза с баллонной дегенерацией гепатоцитов и участков очагового воспаления с возможным наличием перисинусоидального фиброза и без признаков портального воспаления;
- 2-й тип определяется по наличию макровезикулярного стеатоза, портального воспаления с возможным наличием фиброза, а также отсутствием или минимальными проявлениями баллонной дегенерации гепатоцитов.

С «Вторая ступень» – это развитие стеатогепатита под воздействием дополнительных факторов: окислительного стресса (при дефиците пищевых антиоксидантов и глутатиона, митохондриальной дисфункции и др.), липотоксичности, агрессивности адипоцитокинов и активации звездчатых клеток. Под влиянием указанных факторов развивается стойкое поражение печени на фоне уже имеющейся жировой инфильтрации [29, 62, 82, 147, 188].

ИР, являясь ключевым фактором, приводящим к стеатозу печени, способствует дисбалансу между образованием триглицеридов и синтезом липопротеинов, что, в свою очередь, приводит к избыточному накоплению СЖК в гепатоцитах [17]. Результатом избыточного поступления СЖК в гепатоциты являются:

- «жировое перерождение» митохондрий гепатоцитов, что приводит к нарушению β -окисления жирных кислот и подавлению синтеза аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), необходимой для образования и выведения липопротеидов из гепатоцитов;
- усиление внутриклеточного окисления жирных кислот с образованием гепатотоксических активных форм кислорода и синтезом продуктов ПОЛ [17].

Образовавшиеся продукты ПОЛ оказывают повреждающее воздействие и вызывают некроз гепатоцитов [86]. Продукты ПОЛ, избыточное количество СЖК, некроз гепатоцитов провоцируют появление провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8), стимулирующих активность стеллатных клеток (ИТО-клеток), которые продуцируют компоненты соединительной ткани и способствуют фиброзу [17, 86]. Кроме того, существуют данные о том, что воспалительные цитокины играют важную роль в поддержании системной и печеночной резистентности к инсулину [47].

К факторам, способствующим развитию НАЖБП, помимо ИР, относятся [12]:

- нарушение процессов переваривания и всасывания (синдром мальабсорбции, заболевания тонкой кишки и поджелудочной железы, недостаточное, избыточное, а также парентеральное питание, длительная внутривенная терапия растворами глюкозы и др.);
- эндокринные заболевания и нарушения обмена (гипотиреоз, синдром Кушинга и др.);
- инфекционные и воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, туберкулез, хронический вирусный гепатит С и др.);
- прием некоторых лекарственных средств (тетрациклин, метатрексат, глюкокортикоиды, синтетические эстрогены и др.);
- состояния после хирургических вмешательств на органах брюшной полости (обширная резекция тонкой кишки, билиарно-панкреатическая стома и др.);
- гипоксия;

- наследственные метаболические заболевания (галактоземия, гликогенозы, болезни Вильсона-Коновалова и Вебера-Крисчена и др.) [17, 86].

Специфической клинической симптоматики при НАЖБП нет. В большинстве случаев НАЖБП у детей протекает бессимптомно. Временами дети могут жаловаться на боли в правом подреберье после физической нагрузки. Более 90% детей с НАЖБП страдают ожирением по абдоминальному типу [191]. У 36-49% пациентов с НАЖБП можно обнаружить черный акантоз кожи шеи, характерный для ИР [176, 191].

Совершенно очевидно, что при НАЖБП часто наблюдаются артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, синдром поликистозных яичников у девочек-подростков, обструктивное апноэ сна – компоненты МС.

Для диагностики НАЖБП используются лабораторно-инструментальные методы исследования, при которых можно выявить:

- умеренное увеличение сывороточных аминотрансфераз, как правило, менее чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы. Соотношение АЛТ:АСТ обычно > 1 [50, 176, 191]. Необходимо помнить, что в некоторых случаях даже при подтвержденном диагнозе НАЖБП аминотрансферазы могут оставаться в пределах нормальных значений [149];
- нормальные показатели общего и прямого билирубина;
- умеренное повышение глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы менее чем в 50% случаев [209];
- УЗИ органов брюшной полости помогает заподозрить наличие НАЖБП при условии, что жировой инфильтрацией подвержено около 30% печени [50]. Часто технически сложно выполнить ультразвуковое исследование в связи с аккумуляцией интраабдоминальной жировой ткани.

В настоящее время идет непрерывный поиск наиболее точных диагностических маркеров НАЖБП. На современном этапе рекомендуемые биомаркеры можно классифицировать по четырем категориям:

- первая категория – маркеры воспаления. Среди них наибольшее диагностическое значение имеет определение повышенного уровня сывороточных интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α как показателей цитокинового дисбаланса у детей и взрослых, страдающих НАСГ [138, 148];
- вторая категория – маркеры оксидативного стресса, к которым относятся первичные и вторичные продукты ПОЛ в крови. Доказано, что их концентрация в крови достоверно выше у пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ [69];
- третья категория – биомаркеры апоптоза гепатоцитов. Среди них наиболее высокой специфичностью обладает особый белок – цитокератин-18, концентрация которого в крови значительно повышена у детей с НАСГ [223]. Также отмечено незначительное повышение фрагментов этого белка у детей с НАЖБП в печени и в сыворотке крови [232];
- четвертая категория – биомаркеры фиброза. Европейский тест для оценки степени фиброза печени у взрослых (European Liver Fibrosis, ELF) хорошо себя зарекомендовал у детей с НАЖБП. Тест проводится путем подсчета суммы баллов в зависимости от сочетания клинических, биохимических признаков и определения отдельных параметров (гиалуриновой кислоты, аминок-терминального пропептида коллагена III типа и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1). Использование ELF для прогнозирования фиброза печени у 112 детей с НАЖБП показало его высокую степень чувствительности и специфичности, а результаты диагностики НАСГ оказались даже точнее, чем для взрослых [168].

К новым неинвазивным методам визуализации, позволяющим обнаружить фиброз печени без проведения биопсии, относится эластография печени.

В последнее время отмечается значимость особого белка – фетуина как чувствительного диагностического маркера НАЖБП. Фетуин, продуцируемый клетками печени, обладает уникальной способностью оказывать влияние на чувствительность гепатоцитов к инсулину. T. Reinehr и C. L. Roth (2008) провели обследование 50 детей с МС и НАЖБП. Изначально у детей с ожирением и НАЖБП уровень фетуина был значительно выше, чем у детей с ожирением без НАЖБП. В течение года дети с МС и НАЖБП соблюдали режим дополнительных физических нагрузок и придерживались правил здорового питания. По истечении одного года уровень фетуина значительно уменьшился у тех детей, которые смогли снизить массу. Таким образом, сделано предположение о том, что фетуин может быть потенциальным биомаркером для диагностики и контроля терапии НАЖБП [180].

6.2. Синдром поликистозных яичников у девочек-подростков с ожирением и МС

Педиатру необходимо знать, что у девочек-подростков с ожирением, угрожаемых по развитию МС либо с диагностированным МС, может иметься поликистоз яичников как дополнительный компонент патологии. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является одной из наиболее частых причин бесплодия у взрослых женщин. Диагностика этого патологического состояния – очень важная задача не только для детских гинекологов, но и для педиатров. Раннее выявление и лечение СПКЯ поможет предотвратить долгосрочные последствия, которые, кроме бесплодия, опасны развитием сахарного диабета 2 типа, гиперплазией эндометрия и повышенным риском рака эндометрия [57].

Поликистозу, как правило, сопутствует ожирение. В одном из исследований сообщается, что 27% девочек-подростков с СПКЯ страдают ожирением [84]. Также известно, что СПКЯ повышает риск развития СД 2 типа в 10 раз [143], у трети девочек-подростков с СПКЯ диагностируется МС [42, 77]. Точной информации о распространенности и заболеваемости данной патологией нет, но считается, что 5-7% женщин репродуктивного возраста, включая девочек-подростков, страдают СПКЯ [193].

Впервые СПКЯ был описан в 1935 году I. F. Stein и M. L. Leventhal, которые опубликовали результаты наблюдений за состоянием репродуктивного здоровья женщин с аменореей, гирсутизмом и двусторонним поликистозом яичников [203].

В настоящее время известно, что гиперандрогения является основным причинным фактором развития данной патологии. В норме половое созревание начинается с началом активного функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и становления секреции гонадотропин-рилизинг-гормона, благодаря которому происходит высвобождение из гипофиза лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (ЛГ и ФСГ). ЛГ и ФСГ активизируют функцию яичников, продуцирующих эстрогены и андрогены. Эстрогенные влияния на организм проявляются в виде развития молочных желез и фолликулов в яичниках, способствуют росту и минеральной плотности костной ткани, а также отложению жира. В норме в этот период надпочечники синтезируют большее, чем яичники, количество андрогенов. Последние ответственны за оволосение на лобке и в подмышечных впадинах, а также способствуют появлению акне. Вырабатываемые яичниками андрогены также способствуют росту волос [182]. Гиперандрогенемия, характерная для подросткового возраста, обычно нивелируется в зрелом возрасте [46].

В случае если яичники начинают вырабатывать повышенный уровень андрогенов (больше, чем надпочечники и периферическая жировая ткань), в гипоталамусе не формируется модель тормозящего влияния на гонадотропин-рилизинг-гормон [225]. Это

приводит к увеличению секреции ЛГ, который в свою очередь стимулирует клетки яичников, начинающих секретировать еще большее количество андрогенов. Гиперандрогения усугубляется компенсаторной физиологической гиперинсулинемией, типичной для здоровых подростков, ибо чувствительность к инсулину в период пубертата снижается примерно на 50%, с возрастом возвращаясь к норме [65, 114]. Как известно, инсулин стимулирует синтез андрогенов в яичниках и ингибирует выработку в печени полового гормона связывающего глобулина. Совокупность указанных факторов приводит к значительному повышению циркулирующего уровня андрогенов. Относительно сниженная секреция ФСГ по отношению к ЛГ не приводит к полной трансформации андрогенов в эстрадиол, в результате чего нарушается процесс развития фолликулов и создаются реальные условия для формирования СПКЯ [164, 165, 222].

У девочек-подростков с МС, при наличии абдоминального ожирения, длительной и прогрессирующей ИР с гиперинсулинемией, вероятность гиперандрогении как основного патофизиологического звена в развитии СПКЯ наиболее высока. Именно поэтому СПКЯ относят к одному из проявлений МС.

Характеристики нормального полового созревания у девочек-подростков часто схожи с симптомами СПКЯ. А именно: у здоровых подростков около половины менструальных циклов остаются ановуляторными в течение 1-2 лет после менархе, имеются признаки переходной гиперандрогении (избыточное оволосение и акне). Девочки с нерегулярными менструациями имеют более высокие уровни циркулирующих андрогенов в крови, нежели те, которые имеют регулярные циклы. По данным УЗИ может быть обнаружено несколько созревших фолликулов в яичниках. Следует отметить, что одновременное созревание нескольких фолликулов в яичниках у девочек в период пубертата является вариантом нормы [241].

В 2006 году С. Sultan и F. Paris разработали диагностические критерии СПКЯ для девочек-подростков, ибо критерии диагностики СПКЯ для женщин в данном случае не применимы.

Наличие четырех из пяти следующих критериев свидетельствует в пользу СПКЯ у подростков [208]:

- олигоменорея (меньше 6-9 менструаций в год) или аменорея в течение более 2 лет после менархе;
- клинические признаки гиперандрогении;
- лабораторное подтверждение гиперандрогении (повышенного уровня общего/свободного тестостерона);
- инсулинорезистентность и гиперинсулинемия;
- поликистоз яичников по результатам УЗИ малого таза (рис. 13).

Исходя из литературных данных следует, что при СПКЯ ановуляторные симптомы имеются у двух третей девочек-подростков, примерно у 70% отмечается нерегулярность менструального цикла в течение более 2 лет после менархе [116, 185]. Как правило, стойкая олигоменорея наблюдается при наличии высокого ИМТ [121]. В целом нарушения менструального цикла у подростков с СПКЯ могут проявляться в виде следующих патологических состояний:

- первичная аменорея: отсутствие менархе до 15 лет;
- вторичная аменорея: отсутствие менструаций более 90 дней после начала менархе;
- олигоменорея: отсутствие более 4 менструальных циклов в год;
- дисфункциональные маточные кровотечения: частые или обильные менструации.

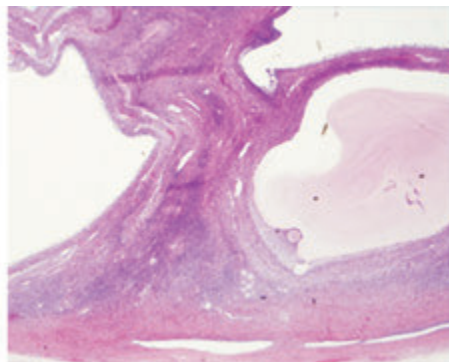
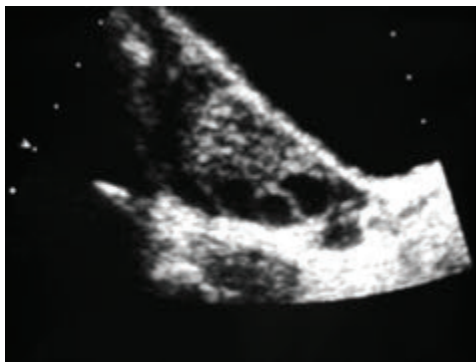


Рис. 13. Ультразвуковая картина СПКЯ при трансабдоминальном исследовании и кистозные фолликулы при гистологическом исследовании

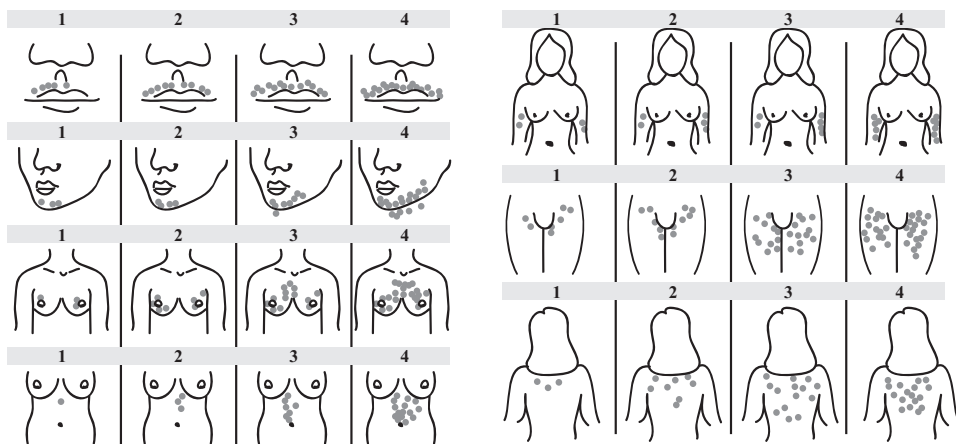


Рис. 14. Оценка степени гирсутизма

Характерная для СПКЯ гиперандрогения клинически определяется по степени выраженности гирсутизма (избыточного оволосения по мужскому типу) (табл. 15) [30], (рис. 14).

Примечание (к табл. 15). Сумма более 7 баллов свидетельствует о наличии гирсутизма. Предплечье и голень являются андрогензависимыми зонами II порядка, оволосение в которых в большей степени обеспечено конституциональными особенностями, топографией и чувствительностью рецепторов к физиологическому уровню андрогенов, степень гирсутизма в этих зонах не учитывается.

Примечание (к рис. 14): физиологический гирсутизм – 10 баллов и менее, пограничный – 11–13 баллов, патологический – 14 баллов и более.

Таблица 15

Оценка степени гирсутизма по шкале Ferriman–Galway, 1961г.

Область тела	Бал- лы	Степень оволосения по областям тела
Верхняя губа	1	Единичные волоски по наружному краю
	2	Маленькие усики по наружному краю
	3	Усы, занимающие половину наружного края
	4	Усы до середины линии
Подбородок	1	Единичные рассеянные волоски
	2	Более обильный рост рассеянных волос
	3	Незначительное сплошное оволосение
	4	Обильное сплошное оволосение
Грудь	1	Волосы вокруг сосков
	2	Волосы вокруг сосков и по средней линии
	3	Дугообразное оволосение 3/4 груди
	4	Сплошное оволосение
Верхняя половина спины	1	Отдельные рассеянные волоски
	2	Более значительное оволосение
	3	Незначительное сплошное оволосение
	4	Обильное сплошное оволосение
Нижняя половина спины	1	Сакральный пучок
	2	Сакральный пучок и небольшое оволосение латеральной поверхности
	3	Оволосение 3/4 половины спины
	4	Сплошное оволосение
Верхняя половина живота	1	Отдельные волосы по белой линии
	2	Более обильное оволосение по белой линии
	3	Оволосение 1/2 половины живота
	4	Сплошное оволосение
Нижняя половина живота	1	Отдельные волосы по белой линии
	2	Полоски по белой линии
	3	Широкая полоска по белой линии
	4	Рост волос в виде треугольника
Плечо	1	Рассеянные волосы по 1/4 поверхности плеча
	2	Более обильное оволосение
	3	Незначительное сплошное оволосение
	4	Обильное сплошное оволосение
Бедро	1 и 2	Незначительное сплошное оволосение тыльной поверхности
	3 и 4	Сплошное оволосение тыльной поверхности
Предплечье	1 и 2	Незначительное сплошное оволосение тыльной поверхности
	3 и 4	Обильное сплошное оволосение тыльной поверхности
Голень	1 и 2	Незначительное сплошное оволосение тыльной поверхности
	3 и 4	Обильное сплошное оволосение тыльной поверхности

Существуют клинические признаки гиперандрогении, эквивалентные гирсутизму, к ним относятся:

- акне,
- алопеция,
- себорея,
- потливость,
- Hidradenitis Suppurativa [acne inversa – воспалительное заболевание кожи, характеризующееся образованием абсцессов и кист кожи, богатой апокриновыми и сальными железами (подмышечные впадины, под молочными железами, область паха и ягодиц, внутренняя поверхность бедер) с последующим образованием рубцов].

Известно, что около двух третей девочек-подростков с СПКЯ имеют клинические проявления гирсутизма или его эквивалентные признаки [186]. У девочек-подростков с ожирением, МС и подозрением на СПКЯ необходимо, кроме тщательного сбора анамнеза с данными о наличии, характере менструального цикла и клинического осмотра, необходимо провести лабораторное обследование с определением гормонального профиля, который включает определение:

- общего и свободного тестостерона, ДГЭА-S (дегидроэпиандростерона сульфата);
- 17–ОН прогестерона, ЛГ, ФСГ;
- тиреотропного гормона;
- эстрадиола (при аменорее у подростков), пролактина [182]. Исследование гормонального профиля рекомендуется осуществлять в ранней фолликулярной фазе менструального цикла (на 4-10 дни от начала цикла) в пиковое время секреции андрогенов (около 8 часов утра).

По показаниям рекомендуется консультация эндокринолога для проведения дифференциальной диагностики СПКЯ с патологией эндокринной системы (неклассической формой врожденной гиперплазии коры надпочечников, синдромом Кушинга, гиперпролактинемией, вирилизирующими опухолями, гипотиреозом).

При подтверждении СПКЯ у девочек-подростков с избыточной массой тела или ожирением с целью диагностики МС необходимо провести обследование с определением [182]:

- гликемии натощак и глюкозотолерантного теста;
- липидного спектра;
- инсулина натощак.

Таким образом, ожирение в подростковом возрасте увеличивает вероятность развития СПКЯ, а частота поликистоза яичников при МС ставит СПКЯ в ряд диагностических признаков метаболических нарушений с формированием синдрома. Педиатру следует всегда помнить о том, что ожирение либо диагностированный МС и поликистоз яичников у девочек-подростков – взаимосвязанная патология, в основе которой лежат серьезные метаболические сдвиги. При этом необходимо еще раз подчеркнуть важность ранней диагностики СПКЯ, своевременного проведения адекватного лечения и профилактики серьезных осложнений.

6.3. Гиперурикемия как дополнительный компонент МС

Установлено, что гиперурикемия (ГУ) имеет тесную связь с основными компонентами МС, поскольку центральную роль во взаимосвязи между МС и ГУ играет ИР, препятствующая выведению мочевой кислоты (МК) из организма [218]. Детальные исследования указанной взаимосвязи выявили способность инсулина усиливать канальцевую реабсорбцию уратов. Гиперинсулинемия, развивающаяся в условиях ИР, значительно усиливает реабсорбцию МК, приводит к гиперурикемии [227].

В настоящее время повышение уровня мочевой кислоты в крови рассматривается как предиктор МС. В исследовании, проведенном в США с участием 120 детей, страдающих ожирением, L. Rasifco и соавторы (2009) выявили устойчивую ассоциацию между концентрациями МК и распространенностью МС. Уровень базального инсулина тесно коррелировал с содержанием мочевой кислоты в крови. Кроме того, данное исследование показало, что повышенный уровень МК связан с увеличением толщины стенок сонных артерий, что позволило сделать вывод о наличии атерогенной направленности обменных процессов на фоне ГУ [172]. Повышенный уровень сывороточной МК может привести к артериальной гипертензии как у подростков, так и у взрослых [137].

Связь между гиперурикемией и компонентами МС у детей отмечена и в азиатских странах [145, 170].

На протяжении многих лет основным маркером ГУ является повышение концентрации МК в сыворотке крови. Оценка состояния пуринового обмена и его конечного продукта – мочевой кислоты (МК) – проводится в сравнении с нормативными значениями содержания МК в сыворотке и в моче. Существуют определенные трудности в установлении нормы для МК [136]. Популяционные показатели урикемии зависят от климатогеографических условий, национальности, возраста, пола, социальных условий жизни, уровня урбанизации, которые, в свою очередь, прямо или косвенно определяют характер питания, образ жизни и состояние здоровья [127]. Следует отметить, что в настоящее время роли пищевого фактора в развитии ГУ отводится второстепенное значение. Доказано, что бедная пуринами диета способствует снижению уровня МК в крови лишь на 0,010 – 0,012 г/л [60].

Литературные данные указывают на колебания предельных нормальных значений сывороточной концентрации МК даже в рамках одного лабораторного метода (табл. 16) [21].

Из приведенных данных следует, что по данным различных авторов верхняя граница нормы МК в крови у детей составляет от 0,17 ммоль/л до 0,41 ммоль/л. Средний нормальный уровень МК в крови у детей (вне зависимости от пола) составляет в среднем 0,21 ммоль/л (3,6 мг/дл) [108].

При исследовании содержания МК необходимо соблюдать правила забора крови [21]:

1. Несмотря на то, что пуриновая нагрузка не приводит к быстрому увеличению МК в крови, за 1-3 дня до исследования не рекомендуется принимать богатую пуринами пищу (не более 350 мг пуринов в сутки), также необходимо ограничить прием жиров животного происхождения, которые задерживают выведение МК из организма;

2. Исследовать сыворотку крови не позднее 6 часов с момента забора крови;

3. Не использовать гемолизированную сыворотку, что может занижить истинные значения МК;

Таблица 16

**Нормативные значения МК в крови у детей и взрослых
по литературным данным**

Автор	Взрослые	Дети
Большая медицинская энциклопедия (1981)	0,12–0,32 ммоль/л (2–5–6 мг%)	2–7 лет: 0,12–0,17 ммоль/л (2–2,8 мг%); старше 7 лет: девочки: 0,30 ммоль/л (5,5 мг%), мальчики: 0,32 ммоль/л (6,0 мг%)
Куршин М.А., Макаренко Т.В. (1985)	–	6–16 лет: 0,12–0,26 ммоль/л
Титц Н.У. (1986)	женщины: 0,15–0,35 ммоль/л мужчины: 0,21–0,42 ммоль/л	0,12–0,32 ммоль/л
Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. (1989)	–	от 3 до 14 лет: 0,17–0,41 ммоль/л
Ровда Ю.И. (1990)	–	верхние границы нормы: девочки: 0,276 ммоль/л мальчики: 0,30 ммоль/л

4. Перед исследованием нельзя принимать медикаменты, влияющие на пуриновый обмен (кофеин, теобромин, теofilлин, салицилаты, витамин С, сульфаниламидные препараты и производные тиазола).

Нормальный обмен МК подразумевает равновесие между ее образованием и выведением с мочой. При выявлении гиперурикемии необходимо проводить исследование ее экскреции с мочой, что может помочь в выяснении возможных причин повышения концентрации МК в крови и, соответственно, в диагностике патологического процесса. Так, повышение сывороточной концентрации МК может быть обусловлено:

- гиперпродукцией МК при ее нормальной экскреции (при подагре);
- гиперпродукцией МК в сочетании с повышенной экскрецией (при тяжелых заболеваниях любой этиологии, сопровождающихся катаболизмом, за счет распада нуклеопротеидов);
- нормальной продукцией МК и сниженной экскрецией (при нервно-артритическом типе конституции, тофусной подагре, нефролииазе и др.). Как отмечалось ранее, при МС гипоекскреция МК является основным патогенетическим механизмом развития ГУ.

Таким образом, в большинстве случаев в основе нарушений пуринового обмена с развитием ГУ лежит величина экскреции МК и, соответственно, ее клиренс [202].

Ниже по данным литературы приведены нормальные показатели экскреции МК с мочой (табл. 17) [21].

Таблица 17

**Нормативы суточной экскреции МК у детей и взрослых
по данным различных авторов**

Автор	Обычная диета	Диета, свободная от пуринов	Диета с низким содержанием пуринов	Диета с высоким содержанием пуринов
Титц Н.У. (1986)	1,48–4,43 ммоль/сут (или 250–750 мг/сут)	< 2,48 ммоль/сут (или < 420 мг/сут)	Женщины: < 2,36 ммоль/сут (или < 400 мг/сут) Мужчины < 2,83 ммоль/сут (или < 480 мг/сут)	< 5,9 ммоль/сут или < 1000 мг/сут
Большая медицинская энциклопедия (1981)	Дети при обычном пищевом рационе: 0–12 мес. – 40–80 мг/сут 1–6 лет – 120–340 мг/сут 7–14 лет – 400–1010 мг/сут			До 2000 мг/сут
Таболин В.А. (1981)	Дети (диета не указана) от 1,5 до 15 лет 1,56–2,41 ммоль/л (264 – 409,3 мг/сут)			
Кетова Т.Г. (1988)	Дети (диета не указана): 3,15 – 4,91 ммоль/сут			
Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. (1989)	Дети (диета не указана) от 4 до 14 лет 0,6 – 6,0 ммоль/сут			
Чернышев В. М., Айзман Р. И. (1990)	Дети (диета не указана) от 5 до 14 лет ($M \pm \sigma$) 452,8 $\pm$ 103,57 мг/сут			

Примечание: коэффициент пересчета из ммоль/л в мг% – 16,9, обратно – 0,059.

Из данных, приведенных в таблице 17, следует, что единых унифицированных нормативов экскреции мочевой кислоты в детском и подростковом возрасте нет. Считается, что в среднем у детей в возрасте от 1,5 до 15 лет суточная экскреция МК с мочой составляет 1,56-2,41 ммоль/л [21]. Следует помнить, что экскреция МК, в отличие от урикемии, зависит от пищевого фактора. Как следует из таблицы, на фоне диеты с низким содержанием пуринов нормативы экскреции МК снижены в 2 раза, по сравнению с гиперпуриновой диетой.

Гораздо большую информацию о нарушениях в обмене МК, то есть потере равновесия между ее образованием и экскрецией, дает исследование клиренса МК. Более того, определение клиренса МК позволяет оценить функциональное состояние канальцевого отдела нефрона по реабсорбции и секреции МК. В норме клиренс МК находится в пределах 3,6-7,6 мл/мин. [21].

Для расчета клиренса МК необходимы следующие показатели:

- рост и вес ребенка (для определения площади поверхности тела);
- результат исследования концентрации МК в крови;
- результат исследования содержания МК в суточной моче;
- величина суточного диуреза (для определения минутного диуреза).

Клиренс МК в мл/мин/м² с учетом площади поверхности тела вычисляется по формуле:

$$\text{Клиренс МК} = \frac{\text{МК}_\text{м} \times \text{МД}}{\text{МК}_\text{с}}$$

где МК_м – концентрация МК в суточной моче в ммоль/л; МД – минутный диурез, мл/мин/м²; МК_с – концентрация МК в сыворотке крови в ммоль/л. Концентрация МК в крови и моче должны быть в единых единицах измерения.

Минутный диурез (скорость мочеотделения) вычисляется по формуле:

$$\text{МД} = \frac{V \text{ мочи}_{\text{сутки}}}{S_{\text{тела}} \times t_{\text{сбора мочи}} (1\ 440 \text{ мин.})}$$

Где V – количество суточной мочи в мл; S – площадь поверхности тела, м²; t – время сбора мочи в минутах, как правило, это сутки (24 часа = 1440 мин.);

Для определения площади поверхности тела пользуются специальной таблицей, при ее отсутствии применяют формулу Мостеллера (1987):

$$S \text{ поверхности тела (м}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{вес (кг)} \times \text{рост (см)}}{3600}}$$

Примеры расчета клиренса МК и интерпретация результатов:

Пример 1.

Ребенок 9 лет

Рост 133 см, вес 28 кг

МК в сыворотке крови = 0,25 ммоль/л;

МК в суточной моче = 1,6 ммоль/л;

Суточный объем мочи = 1 550 мл;

Площадь поверхности тела = 1,02 м²;

Минутный диурез = 1 550 : (1,02 × 1440) = 1,055 мл/мин/м²;

Клиренс МК = (1,6 × 1,055) : 0,25 = 6,75 мл/мин.

Заключение: нормальные значения сывороточной концентрации, экскреции и клиренса МК. Обмен мочевого кислоты не нарушен (соответствие между продукцией МК и ее экскрецией).

Пример 2.

Подросток 16 лет

Рост 173 см, вес 62 кг

МК в сыворотке крови = 0,15 ммоль/л;

МК в суточной моче = 2,8 ммоль/л;

В таблице 18 приведены данные о клиренсе МК в зависимости от ее концентрации в крови и экскреции с мочой.

Таблица 18

Клиренс МК в зависимости от ее концентрации в крови и экскреции с мочой

	МК в сыв. крови ммоль/л	Уратурия ммоль/ л/сут.	Клиренс МК мл/мин.
Норма	0,17–0,41 Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. (1989)	1,56–2,41 Таболин В.А. (1981)	3,6–7,6 Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. (1989)
Гиперпродукция МК			
• компенсиро- ванная	Норма	Гиперуратурия	Повышен
• декомпенсиро- ванная	Гиперурикемия	Норма	Повышен./норма
Нормопродукция МК при сниженной экскреции – вариант, наблюдаемый при МС			
• компенсиро- ванная	Норма	Гипоуратурия	Норма/снижен.
• декомпенсиро- ванная	Гиперурикемия		Снижен.
Гиперпродукция МК при сниженной экскреции			
	гиперурикемия	Гипоуратурия	Снижен.

Суточный объем мочи = 1 750 мл;

Площадь тела = 1,73 м²;

Минутный диурез = 1 750: (1,73 x 1440) = 0,70 мл/мин/м²;

Клиренс МК = (2,8 x 0,70): 0,15 = 13,06 мл/мин.

Заключение: обмен мочевой кислоты нарушен за счет гиперпродукции МК, при этом нормальный уровень МК в крови обеспечивается компенсаторной гиперурикозурией, о чем свидетельствует значительное повышение клиренса МК.

Пример 3.

Подросток 16 лет,

Рост 163 см, вес 56 кг

МК в сыворотке крови = 0,84 ммоль/л;

МК в суточной моче = 1,4 ммоль/л;

Суточный объем мочи = 1 350 мл;

Площадь поверхности тела = 1,6 м²;

Минутный диурез = $1\,350 : (1,6 \times 1440) = 0,58$ мл/мин/м²;

Клиренс МК = $(1,4 \times 0,58) : 0,84 = 0,97$ мл/мин.

Заключение: обмен МК нарушен за счет снижения экскреции МК и повышения сывороточной концентрации МК. Клиренс МК низкий, что указывает на функциональные либо структурные нарушения в почечных канальцах.

Таким образом, диагностика нарушений пуринового обмена в целом и ГУ в частности должна в первую очередь опираться на лабораторные методы. Обязательным лабораторным минимумом исследования состояния пуринового обмена является определение концентрации МК в сыворотке крови и суточной экскреции с мочой, а также определение ее клиренса [21]. Это особенно важно, поскольку в условиях ГУ частота поражения почек составляет 90–95%, что проявляется «бессимптомной» уратной кристаллурией, дисметаболической нефропатией, тубулоинтерстициальным нефритом, пиелонефритом и мочекаменной болезнью. В условиях длительной, несвоевременно диагностированной ГУ наблюдается поражение желудочно-кишечного тракта в виде острых и обострения хронических заболеваний, развивается суставной синдром, формируется артериальная гипертензия. Зная о наличии взаимосвязи между ГУ с МС, с целью ранней диагностики и своевременной коррекции нарушений всем пациентам с ожирением, МС необходимо проведение динамического контроля за лабораторными показателями пуринового обмена.

Вопросы для самоконтроля:

1. Что относят к наиболее часто встречающимся сопутствующим составляющим МС?
2. Каковы признаки неалкогольной жировой болезни печени у детей и подростков?
3. Как проявляется наличие синдрома поликистозных яичников у девочек?

7

Лечение ожирения и метаболического синдрома у детей и подростков

На первый взгляд, кажется, что справиться с избыточной массой тела и ожирением достаточно легко. Пациенту надо всего лишь рекомендовать поменьше есть и больше заниматься физическими упражнениями. На практике лечение ожирения, особенно абдоминального, отнимает много времени и приносит массу разочарований. Основой терапии является коррекция дисбаланса между потреблением и расходом энергии. Диетические пристрастия к нездоровой пище, общий недостаток физической активности играют ключевую роль в создании такого дисбаланса. Только комплексный подход к терапии МС у детей и подростков, включающий коррекцию рациона питания и физической активности, а также медикаментозное лечение и постоянный контроль за всеми вариантами терапии, поможет добиться желаемых результатов.

7.1. Диетотерапия



Диетотерапия, направленная на снижение массы тела, предусматривает изменение рациона питания. Для того чтобы помочь ребенку, страдающему МС, врач-педиатр должен получить четкое представление о культуре питания в семье и дать рекомендации по коррекции диеты не только ребенка, но и других членов семьи, имеющих лишний вес. К сожалению, в последние годы дети и подростки все реже употребляют «здоровую» пищу.

Все большую популярность приобретает «фастфуд», высококалорийные и энергетические напитки, богатые легкоусвояемыми углеводами, что в сочетании с малоподвижным образом жизни (компьютерные игры, телевизор), неизбежно ведет к нарушению обмена веществ в организме. Атипичное пищевое поведение у ребенка может развиваться из-за гормонального дисбаланса, влияющего на аппетит, дисфункции гормональной системы желудочно-кишечного тракта, постоянной активации эндоканнабиноидной системы. Причинами перечисленных нарушений могут служить не только генетические факторы, но и неправильное формирование вкусовых приоритетов, несоблюдение режима и культуры питания [13, 22]. В 1885 году Д. Кашин, основоположник рационального и лечебного питания в России, написал: «Несчастье наше состоит в том, что мы руководствуемся в питании аппетитом, который до того извращен нашим воспитанием и привычками, что вводит нас в грубые ошибки». Получается, что ребенок не только наследует от родителей предрасположенность к избыточному накоплению жира в организме и уже в детском возрасте страдает от ожирения, но и перенимает неправильные пищевые ориентиры в отношении выбора продуктов питания. Необходимо обращать внимание на вкусовые предпочтения ребенка для снижения стрессовой нагрузки, неизбежной при любой коррекции питания [11].

Многие дети, особенно подростки, регулярно пропускающие завтраки, потребляют больше пищи в связи с формированием привычки перекусывать в течение дня. Во время «перекусов» подросток может потреблять до трети всей суточной энергии. Продукты, используемые во время «перекуса», как правило, имеют более высокую калорийность и содержат много жира и сахара (картофельные чипсы, мороженое, конфеты, печенье, сухие завтраки, попкорн, крекеры, пирожные, газированные напитки и др.). Такая еда не дает длительного периода насыщения [216]. Полные дети склонны есть на завтрак меньше, а на ужин больше, по сравнению с детьми, не имеющими лишнего веса. Есть мнение, что плотный завтрак снижает риск развития ожирения [87]. Родители должны обеспечить ребенка пятикратным питанием в течение дня. Большая часть приемов пищи должна быть в домашних условиях, поскольку повышению риска развития ожирения у детей способствует частое посещение кафе и ресторанов быстрого питания [43], где действует стереотипное поведение, когда ребенок ест «за компанию» без чувства голода, заказывая по привычке стандартный набор продуктов. Предпочтительными способами кулинарной обработки продуктов являются отваривание, тушение, запекание с использованием щадящего температурного режима приготовления пищи. Использование сырых овощей и фруктов позволяет обеспечить организм витаминами и микроэлементами [21].

Использование диеты с ограничением суточной калорийности является высокоэффективным способом коррекции веса, но снижение ее не должно быть менее 1 200 ккал (5 040 кДж) [59]. Жирная еда является основным этиологическим фактором избыточной массы тела. Считается, что диета с ограничением жиров переносится детьми и подростками легче, чем гипокалорийная [8]. Можно использовать небольшое количество жира растительного происхождения (полиненасыщенные жиры – подсолнечное, кукурузное, льняное и соевое масло; мононенасыщенные – оливковое, арахисовое и рапсовое масло). Необходимо избегать насыщенных животных жиров, дешевых растительных масел (например, пальмового), больше приближенных к жирам животного происхождения, а также гидрогенизированных растительных масел. Насыщенные животные жиры содержатся в больших количествах в сале, маргарине, сливочном масле. Несмотря на то, что сливочное

масло относится к высокоэнергетическим продуктам, в малых количествах его использовать можно – например, для приготовления бутербродов и добавления в каши. Следует выбирать традиционное сливочное масло с массовой долей жира 82,5%, поскольку масло с пониженной жирностью не является натуральным продуктом из-за содержания в нем красителей, ароматизаторов, консервантов, стабилизаторов консистенции и эмульгаторов. Сало и маргарин следует полностью исключить из рациона. Гидрогенизированные жиры опасны тем, что содержат трансжирные кислоты, которые способствуют развитию дислипидемии, сердечно-сосудистых заболеваний [101]. Согласно рекомендациям ВОЗ, потребление трансжиров должно быть уменьшено в рационе до следовых количеств [235]. Поэтому любые продукты, на этикетке которых есть указание на присутствие растительных жиров (гидрогенизированных или частично гидрогенизированных), должны быть исключены из рациона.

Продукты, в которых много трансжиров:

- печенье, вафли, крекеры, пончики;
- кукурузные хлопья;
- картофель фри;
- пироги и другая выпечка промышленного производства;
- блюда «фастфуда», пицца;
- картофельные чипсы;
- подливы, соусы;
- конфеты;
- ненатуральные сливки;
- некоторые виды готовых каш;
- маргарин.

Существует мнение, что накопление жира в организме происходит за счет дисбаланса нутриентов пищи с преобладанием углеводов. Но это верно лишь в том случае, если доля углеводов в рационе за сутки превышает 500 граммов в течение нескольких дней. В этом случае углеводы начинают превращаться в жиры [36]. Необходимо отдавать предпочтение углеводам с низким гликемическим индексом, так как они, медленно всасываясь, не способствуют резкому подъему сахара в крови [15]. Гликемический индекс (GI) является мерой того, насколько быстро по отношению к потреблению чистой глюкозы растет уровень сахара в крови после еды конкретного типа продукта. Концепция учета GI была разработана доктором David J. Jenkins и его коллегами в 1980–1981 годах [125]. Дети с ожирением, придерживающиеся диеты, основанной на выборе продуктов с низким GI, теряли больше массы, чем те, диета которых была с низким содержанием жиров [201]. Глюкоза имеет GI равный 100. Ниже представлен перечень некоторых продуктов питания с указанием GI (табл. 19) [33].

Для уменьшения потребления энергии и содействия здоровому питанию в семейном управлении весом L. H. Epstein и соавторы (2008) предложили программу по питанию «Светофор» [92], где продукты питания разделены на 3 категории, каждой из которых присвоена цветовая маркировка в соответствии с калорийностью на среднюю порцию:

- зеленый: пищевые продукты с высокой питательной плотностью и низкой энергетической ценностью (с содержанием жира = 0–1 г или сахара <10% калорий в одной порции), которые можно есть часто (например, большинство овощей);

Таблица 19
Гликемический индекс некоторых продуктов

Углеводы с высоким гликемическим индексом («плохие» углеводы)	GI	Углеводы с низким гликемическим индексом («хорошие» углеводы)	GI
Белый хлеб	95	Необработанные злаковые без сахара	50
Жареный картофель	95	Необработанные зерна риса	50
Мед	90	Горох	50
Картофельное пюре	90	Хлеб с отрубями	50
Кукурузные хлопья	85	Овсяные хлопья	40
Морковь	85	Гречневая каша	40
Сахар	75	Ржаной хлеб с отрубями	40
Очищенные злаковые (мюсли)	70	Фруктовый сок (свежий без сахара)	40
Шоколад	70	Макароны из муки твердых сортов пшеницы грубого помола	40
Вареный картофель	70	Горох, фасоль, чечевица	30
Рис (белый)	70	Кефир, йогурт и др. молочные продукты	30–35
Кукуруза (маис)	70	Свежие фрукты	30
Хлеб ржаной	65	Консервированные фрукты без сахара	25
Свекла	65	Горький шоколад	22
Бананы	60	Фруктоза	20
Джем	55	Соя	15
Тесто из муки без отрубей	55	Овощи, помидоры, грибы, лимон	15

- желтый: пищевые продукты, которые обеспечивают основную часть рациона питания (с содержанием жира = 2–5 г или сахара 10–25% калорий в одной порции) и употребляются ежедневно в умеренных количествах;
- красный: пищевые продукты с высоким содержанием жиров и углеводов (с содержанием жира > 5 г или сахара > 25% калорий в одной порции), разрешенные к употреблению <2 раз в сутки (например, кондитерские изделия).

Основываясь на принципах данной программы, многие страны мира разработали собственные рекомендации по питанию. Ниже приведены ключевые моменты руководства по здоровому питанию для детей и подростков Австралии, даны примеры продуктов, относящихся к различным категориям (табл. 20) [178].

Основу рациона должны составлять продукты из желтой категории, но употребление их должно быть ограничено количеством порций по возрасту.

Таблица 20

Примеры продуктов, относящихся к различным категориям

Категории продуктов		
«Зеленая»	«Желтая»	«Красная»
Фасоль Капуста Салат–латук Лук Горох Шпинат Цветная капуста Морковь Стручковый перец Сельдерей Огурцы Баклажаны Имбирь Помидоры Тыква Кабачки, цуккини Репа Свежие грибы Спаржа	Хлеб и зерновые Фрукты и овощи Мясные продукты Молоко и молочные продукты	Пироги, сосиски в тесте, продукты в кляре Печенье Продукты быстрого питания Жареный картофель Картофельные и кукурузные чипсы Шоколад Торты Пончики и сладкие булочки Подслащенные фруктовые соки Сахар Крем Майонез

Хлеб и зерновые обеспечивают организм энергией, белками, витаминами, минералами и клетчаткой. Наилучшим выбором станут цельнозерновые продукты:

4–7 лет – более 3 порций / день

8–11 лет – 4–6 порций / день

12–18 лет – 4–7 порций / день

1 порция = 2 ломтика хлеба или тоста = 1 стакан сухого завтрака или каши = 4 пшеничные печенья = 1 простое сладкое печенье = 1 чашка вареного риса / спагетти / макарон = 1 булочка.

Овощи и бобовые:

4–7 лет 4 порции / день

8–11 лет 4–5 порций / день

12–18 лет 5–9 порций / день

1 порция = 1/2 чашки вареного картофельного пюре, кукурузы, бобов.

Овощи, богатые крахмалом, обеспечивают большей энергией, чем те, в которых его содержание небольшое, поэтому необходимо следить, чтобы потребление крахмалистых овощей не превышало половины от всей растительной пищи, употребляемой за день. Все другие овощи попадают в категорию «зеленых» продуктов, потому что содержат мало энергии и не приводят к набору веса. В качестве заправки к салатам не рекомендовано использовать майонезы и кетчупы, повышающие аппетит [178].

Поскольку овощи чаще всего являются малокалорийными и объемными, то перед основным блюдом рекомендуется предложить ребенку или нарезанные сырые овощи, или овощной салат, после чего аппетит будет несколько меньше. Необходимо ограничить употребление в пищу некоторых сладких овощей (например, свеклы, моркови), а также тех, которые обладают высокой энергетической ценностью из-за применяемых к ним методов кулинарной обработки (например, картофель – жареный картофель, картофель-фри, чипсы).

Фрукты обеспечивают витаминами и клетчаткой:

4–7 лет – 2 порций / день
8–11 лет – 1–2 порций / день
12–18 лет – 3–4 порций / день

1 порция = 1 среднее яблоко, апельсин, персик или груша = 1 небольшой банан = 1 небольшая гроздь винограда (12–16 виноградин) = 2–3 сливы или абрикоса = 1 ломтик дыни или ананаса = $\frac{1}{2}$ стакана несладкого фруктового сока = $\frac{1}{2}$ стакана несладких консервированных фруктов = 1 полная столовая ложка изюма [178].

Необходимо знать, что соки без мякоти имеют высокий ГИ, поэтому предпочтительнее предлагать ребенку соки с мякотью, свежавыжатые, неподслащенные или разбавленные водой.

Потребление безалкогольных напитков и подслащенных фруктовых напитков резко возросло среди детей и подростков в настоящее время. Употребление чрезмерного количества высококалорийных и имеющих малую питательную ценность «жидких конфет» приводит к увеличению потребления энергии и является фактором риска развития ожирения. Поэтому сокращение потребления этих напитков может быть одним из самых простых и самых эффективных способов снижения веса [59, 206].

Исследования по изучению рациона питания детей дошкольного возраста показали, что большое потребление кальция в диете связано с более низким количеством жира в организме. Следовательно, низкое потребление кальция повышает риск развития ожирения [67, 200]. Необходимо употреблять нижеприведенные продукты в возрасте:

4–7 лет – 3 порции / день
8–11 лет – 3 порции / день
12–18 лет – 3–5 порций / день

1 порция = 250 мл (1 стакан) маложирного молока = 200 г обезжиренного йогурта = 40 г сыра [178].

Сыр необходимо выбирать с жирностью менее 20% (например, зерненный творог (5%), Гаудетте (7%), Рикотта (8%), Фитнес (5–10%), Arla, Ольтермани (16–17%), Моцарелла, Viola Polar, Грюнландер, Фета).

Продукты, обеспечивающие организм белком, являющимся одним из основных строительных материалов клеток, необходимо употреблять в возрасте:

4–7 лет – 1 порция / день
8–11 лет – 1–1 $\frac{1}{2}$ порций / день
12–18 лет – 1–2 порций / день

1 необходимая порция = 65–100 г вареного мяса (например, курицы) = $\frac{1}{2}$ стакана постного фарша = $\frac{1}{2}$ чашки вареной или консервированной фасоли, чечевицы, гороха = 80–100 г филе приготовленной рыбы = 2 небольших куриных яйца = $\frac{1}{3}$ чашки миндальных орехов.

Необходимо учитывать, что в мясных продуктах могут содержаться скрытые жиры. Поэтому существуют следующие правила, касающиеся выбора и приготовления мясных блюд:

- при покупке отдавать предпочтение нежирным сортам мяса и птицы;
- полностью исключить из рациона сало, жареное мясо, свинину, баранину, гуся, кожу курицы, колбасы, сосиски, сардельки;
- при разделке мяса максимально удалять весь видимый жир;
- использовать антипригарные сковороды;
- не употреблять во время одного приема пищи два вида белковых продуктов (например, мясо и яйца);
- не использовать подливки и соусы [178].

Взрослым необходимо употреблять, по крайней мере, от 20 до 25 грамм клетчатки в день. Для детей рекомендуемое количество грамм клетчатки в день рассчитывается по формуле «возраст + 5» граммов. Это означает, например, что пятилетний ребенок должен потреблять не менее 10 граммов клетчатки в день, а потребление клетчатки для пятнадцатилетнего подростка не должно превышать нормы взрослого. В настоящее время рацион детей обременен пищевыми волокнами и на протяжении всего детства и подросткового возраста содержит в среднем примерно 12 граммов клетчатки в сутки. Это связано с увеличением в питании общего содержания легкоусвояемых углеводов в форме очищенного зерна, крахмалистых овощей и подслащенных сахаром напитков [233]. Пищевые волокна связаны с регулированием массы тела через физиологические механизмы. Большое количество исследований показывает, что высокое содержание клетчатки в пище способствует большей сытости [59].

Неправильное питание в совокупности с неблагоприятной экологической обстановкой среды обитания, бесконтрольным приемом антибиотиков оказывают отрицательное действие на взаимоотношения макроорганизма и микрофлоры кишечника. Микрофлора кишечника является незаменимым звеном в метаболизме, активно влияет на энергетический баланс организма и липидный обмен. Угнетение микрофлоры кишечника под влиянием различных неблагоприятных факторов является дополнительной причиной, способствующей развитию МС [49, 153]. С целью коррекции и поддержания нормального баланса микрофлоры необходимо вводить в рацион питания ребенка пребиотик инулин, представляющий собой полисахарид природного происхождения, который, проходя через желудочно-кишечный тракт, доходит до толстой кишки, в анаэробных условиях ферментируется бифидобактериями на более мелкие частицы, образуя субстрат для роста собственной микрофлоры кишечника. Инулин содержится в овощах и злаках, но особенно много его в топинамбуре и цикории [11]. Также в рационе детей с ожирением обязательно должны присутствовать богатые клетчаткой некрахмалистые овощи, фрукты, цельное зерно, бобовые и орехи.

Ежедневный рацион подростка с МС должен содержать продукты питания, богатые незаменимыми аминокислотами, витаминами, микро- и макроэлементами, особенно цинком и хромом. Цинк входит в состав инсулина. Хром является обязательным компонентом в цикле его активации. Согласованная работа цинка и хрома регулирует толерантность к глюкозе [33]. Важно не исключать из рациона мясо, рыбу, яичный желток, грибы и бобовые, где содержится цинк, а также хлеб из муки грубого помола, где содержится хром, и периодически принимать витаминно-минеральные комплексы, содержащие цинк и хром [11].

С целью нормализации липидного и углеводного обменов в рацион питания детей необходимо включать продукты, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты (эйкозапентаеновую и докозапентаеновую кислоты) семейства омега-3, оказывающие анти-тромбогенное, противовоспалительное, антиагрегантное и гипотензивное действие [29, 34]. Они способны корректировать дислипидемию, снижая синтез липопротеидов очень низкой оптической плотности (ЛПОНП) [3]. Ниже представлено содержание омега-3 в различных видах рыбы (табл. 21) [27].

Таблица 21
Содержание эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозапентаеновой кислот (ДПК)
в рыбе и морских продуктах

Категории продуктов		
Вид рыбы	Содержание ЭПК и ДПК (г) в 100 г рыбы (пищевая порция)	Количество рыбы (г), требуемой для обеспечения потребления 1 г ЭПК и ДПК
Тунец (свежий)	0,28–1,51	66–357
Атлантический лосось	1,28–2,15	42,5–70,9
Скумбрия	0,4–1,85	54–250
Атлантическая сельдь	2,01	50
Радужная форель	1,15	87
Сардины	1,15–2	50–87
Палтус	0,47–1,18	85–213
Тунец (консервированный)	0,31	323
Треска	0,2–0,3	357
Пикша	0,24	417
Сом	0,18	556
Карп	1,0–1,1	91–100
Окунь	0,2–0,6	167–500
Камбала или морской язык	0,49	204
Семга	1,0–1,4	71–100
Устрицы	0,4–0,6	227
Креветки	0,2–0,5	313
Гребешки	0,2	500
Крабы	0,2–0,4	250–500

На современном фармацевтическом рынке представлен широкий выбор омега-3-содержащих препаратов и биологически активных добавок (БАД) с ПНЖК (табл. 22) [11].

Таблица 22
Некоторые омега-3-содержащие препараты и БАД и
содержание в них омега-3 в мг

Омега-3-содержащие препараты и БАД	Производитель	Содержание омега-3 в 1 капсуле в мг	Возраст	Дозировка для взрослых и детей
Омакор (препарат)	Дания	840	С 18 лет	По 1 капс. х 1 р/д. (при гипертриглицеридемии – по 2–4 капс./сут.)
Атероблок	Исландия	650	С 14 лет	По 1 капс. х 1 р/д.; курс – 2–3 мес.
Витрум кардио Омега-3 (препарат)	США	500	С 18 лет	Профилактика: по 1 капс. х 1 р/д.; курс – 3 мес. Лечение: по 2–3 капс./сут.; курс – 1 мес.
Океанол	Россия	385	С 14 лет	По 1 капс. х 2 р/д.; курс – 1 мес.
Доппельгерц актив Омега-3	Германия	300	С 18 лет	По 1 капс. х 1 р/д.; курс – 3 мес.
Мега	Ирландия	250	С 18 лет	По 1 капс. х 2 р/д.; курс – 1 мес..
Омеганол	Россия	220	С 18 лет	По 2–3 капс. х 4 р/д.
Омега-3	США	150	Детям 7–12 лет	По 1 капс. х 3 р/д.; курс – 3 мес.
			с 12 лет	По 2 капс. х 3 р/д.; курс – 3 мес.
Мульти-табс Интелло Кидс с Омега-3	Дания	138	Детям 3–5 лет	По 1 капс. х 2 р/д.
			Старше 6 лет	По 1 капс. х 3 р/д.

* – препараты и БАД с омега-3 необходимо принимать во время еды

7.2. Физическая активность



Наиболее действенным способом в борьбе против ИР является регуляция физической активности [29]. Исследования показывают, что общее снижение физической активности способствует увеличению частоты избыточной массы, ожирения и ИР среди детей и подростков. Физическая активность является единственным компонентом, позволяющим восстановить баланс энергии в организме путем ее расхода [44, 219]. Исследования показали, что увеличение физической активности связано со снижением ИМТ у детей и подростков [35, 56, 217]. Перед началом терапии необходимо определить, насколько гиподинамия присутствует в жизни ребенка: занимается ли на уроках физкультуры в школе, посещает ли спортивные секции или бассейн, какое количество времени проводит за уроками, компьютером и телевизором, сколько гуляет. Важно индивидуально скорректировать объем физической нагрузки. Выбор упражнений и видов спорта для ребенка должен проходить под медицинским контролем с учетом сопутствующих заболеваний и обязательно согласно с интересами ребенка, так как положительная эмоциональная окраска будет способствовать более эффективному результату [32].

Поскольку наиболее неблагоприятное воздействие гиподинамии оказывает в пубертатный период, когда присутствует физиологическая ИР, ежедневная физическая активность показана как для детей, страдающих от избыточного веса и ожирения, так и для здоровых детей. Норма двигательной активности составляет для девочек – 4-9 часов, для мальчиков – 7-12 часов в неделю [21].

Физические нагрузки (ФН) имеют четыре основные характеристики [21]:

- вид,
- частота,
- интенсивность,
- продолжительность.

Физические нагрузки бывают двух основных видов. Первый вид ФН – анаэробные нагрузки, способствующие увеличению мышечной силы. Это кратковременные, интенсивные нагрузки, при которых мышцы не нуждаются в полном использовании кислорода для энергетических потребностей. К ним относятся некоторые виды гимнастических упражнений, подъем тяжестей, работа на силовых тренажерах. Анаэробные нагрузки не оказывают большого влияния на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Основную роль в профилактике метаболических нарушений играют продолжительные нагрузки относительно небольшой интенсивности, относящиеся ко второму виду.

Второй вид физических нагрузок получил название аэробных, поскольку они сопровождаются таким уровнем потребления, транспорта и использования кислорода, который обеспечивает эффективный метаболизм углеводов и жиров с целью получения энергии. К ним относятся ходьба быстрым шагом (3 км за 30 минут), езда на велосипеде (8 км за 30 минут), танцы в быстром темпе (30 минут), игра в баскетбол (15—20 минут), игра в волейбол (45 минут), а также утренняя гимнастика, бег, в том числе трусцой, плавание, катание на коньках и лыжах, гребля. Энергетические расходы, осуществляемые за счет регулярных аэробных нагрузок, способны приносить действенный эффект и значительно снижать риск развития сердечно-сосудистой патологии. Достаточная частота анаэробных ФН для детей старше 5 лет обычно составляет 30 минут ежедневно [10, 21]. Безопасная интенсивность ФН для лиц, не являющихся спортсменами, по рекомендациям Американской ассоциации кардиологов, должна находиться в пределах от 60 до 75% от максимальной частоты сердечных сокращений. Максимальную частоту сердечных сокращений (max ЧСС) можно определить по формуле [21]:

$$\text{Max ЧСС} = 220 - \text{возраст человека}$$

Признаки чрезмерной ФН [7]:

1) во время или сразу после выполнения ФН появляются боли в области грудной клетки, головокружение, тошнота, возможны рвота, судорожные боли в мышцах, бледность или синюшность кожных покровов, одышка в течение более 10 минут, сердцебиение;

2) отсроченные признаки: длительная слабость (24 часа и более), нарушения сна, отеки, постоянные сердцебиения.

Физическая нагрузка может продолжаться от 20 до 60 минут. При регулярных тренировках соблюдается принцип постепенного увеличения и снижения нагрузки. Вначале тренировок необходимо вводить «разогрев», а в конце – «охлаждение». Период «разогрева» может продолжаться от 5 до 10 минут. Начинать нагрузки лучше в медленном темпе, а после интенсивных занятий для восстановления необходимо продолжить выполнение того же вида физической активности, но значительно снизив ее интенсивность.

Для контроля за результатами физических тренировок рекомендуется вести дневник самонаблюдения, в который необходимо записывать следующие данные: объем ФН, число сердечных сокращений при нагрузке, массу тела, изменения диеты, различные симптомы, возникающие при тренировке и изменения настроения. Необходимо помнить, что прекращение регулярных тренировок постепенно нивелирует достигнутое улучшение физического состояния [21].

7.3. Медикаментозное лечение

Медикаментозное лечение МС проводится лишь в тех случаях, когда комплекс мероприятий, направленных на изменение образа жизни, не приводит к достаточно эффективным результатам [29]. Фармакотерапевтические препараты применяются строго по показаниям, при отсутствии противопоказаний и с учетом возраста ребенка. Выбор препаратов осуществляется в соответствии со знаниями патогенеза заболевания. Доказанным эффектом в борьбе с ИР обладает препарат из группы бигуанидов –

метформин. Основными фармакологическими эффектами препарата являются повышение чувствительности тканей к инсулину, подавление печеночной продукции глюкозы, снижение компенсаторной гиперинсулинемии, снижение уровня триглицеридов в крови, уменьшение исходно повышенной активности симпатической нервной системы с нормализацией артериального давления. Доказано, что метформин улучшает чувствительность клеток к инсулину через ген LKB1, активирующий АТФ-зависимый фермент (протеинкиназу), и тем самым снижает глюконеогенез в печени. В настоящее время накоплен опыт применения метформина для лечения подростков с гиперинсулинемией, ожирением и отягощенной наследственностью по СД 2-го типа. На фоне приема препарата в дозе 1000 мг в сутки в течение 6 месяцев отмечено снижение массы тела, лептинемии, базального уровня инсулина [104]. Метформин признан безопасным и эффективным препаратом в лечении сахарного диабета второго типа у детей, начиная с десятилетнего возраста.

При проведении антигипертензивной терапии отдается предпочтение метаболически нейтральным препаратам в отношении липидного, углеводного и пуринового обменов. К ним относятся дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, представителями которых являются амлодипин (норвакс), нифедипин ретард.

Применяются и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, снижающие высвобождение катехоламинов и улучшающие периферический кровоток с активным повышением доставки глюкозы в мышечную ткань, тем самым уменьшая уровень гипергликемии. Однако антигипертензивный эффект большинства препаратов из группы АПФ наступает после их метаболизма в печени. Наличие неалкогольной жировой болезни печени при МС затрудняет метаболизм препаратов, что приводит к их недостаточному терапевтическому эффекту. Из препаратов этой группы отдается предпочтение каптоприлу (капотену) и лизиноприлу (диротону), антигипертензивный эффект которых наступает с момента поступления в кровоток без предварительного метаболизма в печеночной ткани.

При МС не показано назначение препаратов из группы бета-адреноблокаторов, современными представителями которых являются бисопролол (конкор), небиволол (небилет), метопролол (беталок, эгилок) и др. Это объясняется тем, что наиболее частыми побочными эффектами бета-адреноблокаторов являются гипергликемия с усилением инсулинорезистентности и гиперлипидемия со снижением уровня ЛПВП.

Из группы тиазидовых диуретиков при МС нежелательно длительное использование гипотиазида, широко применяемого в виде моно- и комбинированной антигипертензивной терапии. Это обусловлено тем, что к побочным действиям препарата относятся гиперурикемия, гипергликемия и гиперлипидемия. Из препаратов этой группы предпочтение отдается тиазидоподобному диуретику – индапамиду (арифону), который, как показали многочисленные исследования, является метаболически нейтральным препаратом.

Следует отметить, что лечебная доза антигипертензивного препарата индивидуальна для каждого пациента. Титрование дозы должно проводиться под врачебным контролем, целесообразнее – в условиях стационара. Продолжительность антигипертензивной терапии составляет не менее трех месяцев. В этот период при стойкой нормализации АД возможна коррекция исходной лечебной дозы, но не полная отмена препарата.

Кроме медикаментозной терапии необходимо рекомендовать ограничение ежедневного употребления поваренной соли до 5-6 граммов в сутки. Известно, что натрий приво-

дит к задержке жидкости в организме и способствует гипертензии. Показана соль с пониженным содержанием натрия, где 30% его заменены на калий и магний.

В комплексном лечении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), характерной для МС, следуют трем основным направлениям:

1. Снижение массы тела и коррекция образа жизни;
2. Снижение инсулинорезистентности;
3. Антиоксидантная терапия.

Исследования, проведенные у взрослых с НАЖБП на фоне МС, показали, что потеря массы приводит к значительному снижению показателя АЛТ и улучшению гистологической картины печени [175]. Рекомендации по коррекции массы используются, как основное терапевтическое мероприятие в лечении НАЖБП у детей. На основании проведенных исследований у взрослых, потеря 5% массы способствует значительному улучшению гистологической картины печени. В исследовании с участием детей в возрасте 5-19 лет показано, что средняя потеря массы около 5 кг приводит к улучшению сывороточных показателей АЛТ и АСТ у большинства детей с НАЖБП [167]. Известно, что диета с включением продуктов с низким ГИ способствует снижению массы у тучных подростков и взрослых [89]. Рекомендации по коррекции избыточного веса должны также включать регулярные занятия физическими упражнениями [53].

Единственным препаратом для коррекции периферической и печеночной ИР, применяемым у детей с НАЖБП, является метформин. В исследованиях с участием взрослых пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) показано, что терапевтический эффект метформина связан с положительным влиянием на снижение массы тела [146]. Пилотное исследование по применению метформина в педиатрической практике для лечения НАСГ показало, что прием препарата по 500 мг дважды в день в течение 6 месяцев привел к уменьшению уровня сывороточной АЛТ и уменьшению стеатоза печени [193].

Роль окислительного стресса в патогенезе НАЖБП диктует необходимость применения антиоксидантов. Экспериментальное исследование с участием пациентов с неалкогольным стеатогепатитом подтвердило эффективность лечения витамином Е в течение 2-4 месяцев, в результате которого отмечена нормализация уровня АЛТ [139].

Чаще в терапии НАЖБП применяется альфа-липоевая кислота, обладающая выраженным антиоксидантным действием, нейтрализующая свободные радикалы, нормализующая функцию глутатионовой системы, улучшающая энергообеспечение гепатоцитов путем активного участия в процессах окисления жирных кислот в митохондриях. Препарат регулирует липидный и углеводный обмен, снижая синтез холестерина и высвобождение жирных кислот из жировой ткани [20]. Альфа-липоевую кислоту рекомендуется принимать внутрь после еды детям начиная с 6 лет по 12-24 мг 2-3 раза в сутки курсами по 20-30 дней.

В комплексной терапии НАЖБП применяют урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) [17], обладающую гепатопротекторным действием, способствующую снижению окислительного стресса в гепатоцитах. Подтверждено положительное влияние на стеатоз печени комбинации УДХК с витамином Е. На фоне терапии уменьшился уровень сывороточных аминотрансфераз, улучшилась гистологическая картина НАЖБП за счет регресса стеатоза [85].

С учетом имеющихся результатов клинических исследований в настоящее время можно утверждать, что поражение печени и желчевыделительной системы у детей с ожи-

рением и метаболическим синдромом, наряду с НАЖБП, могут включать дисфункцию билиарного тракта по гипомоторному типу, холестероз желчного пузыря и желчнокаменную болезнь. Для изучения состояния билиарной системы, свойств желчи проведено исследование, включившее 100 детей и подростков в возрасте от 8 до 18 лет, распределенных на 2 группы в зависимости от ИМТ (60 детей с ожирением – ИМТ от 30 до 40 – и 40 детей с нормальными антропометрическими показателями). Методы обследования пациентов включали клинический осмотр, измерение биохимических параметров (АЛТ, АСТ, общий белок, билирубин, щелочная фосфатаза, липидограмма, глюкоза, инсулин), УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, ФГДС с аспирацией пузырной желчи с последующим проведением кристаллографии по микрометоду кристаллизации биологических субстратов в модификации Примы А.В., 1992г. Результаты работы продемонстрировали, что при ожирении у детей достоверно чаще выявляется дисфункция билиарного тракта, в т.ч. с наличием сладжа в желчном пузыре и признаками холестаза (табл. 23). Кристаллография у пациентов с ожирением отражает нестабильность коллоидной структуры желчи, что предрасполагает к формированию билиарного сладжа и последующему камнеобразованию [25].

Таблица 23
Данные ультразвукового исследования гепатобилиарной зоны
у детей с ожирением (n =100).

Группа	Дети с ожирением n=60	Дети с нормальным индексом массы тела n=40	P
Увеличение печени	18,2 %	0 %	<0,005
Изменение формы желчного пузыря	27,3 %	25 %	
Увеличение желчного пузыря	0 %	0 %	
Сладж в желчном пузыре	30,3 %	8,3 %	<0,05

Таким образом, имеющиеся данные определяют целесообразность включения в терапию пациентов с ожирением препаратов, способных оказать комплексное воздействие на состояние билиарного тракта. Примером подобного препарата растительного происхождения на неспиртовой основе является Фламин. Фламин содержит в своем составе флавоноиды цветков бессмертника песчаного. Препарат обладает желчегонным, холекинетическим, холеретическим, противовоспалительным и спазмолитическим действием. Комбинированное действие Фламина позволяет усилить секрецию желчи, повысить тонус желчного пузыря и увеличить отток желчи. При этом отмечается расслабляющее воздей-

ствие на гладкие мышцы желчевыводящих путей и сфинктеров желчного пузыря, изменение вязкости и химического состава желчи. Прием препарата дополнительно способствует выделению холестерина в составе желчи и гипохолестеринемическому эффекту, что является важным компонентом терапии метаболического синдрома.

Первой линией терапии у тучных девочек-подростков, страдающих синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), является изменение образа жизни и снижение массы тела. Данный метод терапии может уменьшить уровень инсулина и увеличить чувствительность к нему тканей организма, что приведет к снижению уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) и андрогенов в крови [80].

Исследования с участием тучных девочек-подростков с СПКЯ продемонстрировали снижение содержания андрогенов, синтезируемых надпочечниками и яичниками после снижения веса [179, 224], а также 59%-ное снижение индекса свободных андрогенов и 122%-ное увеличение уровня стероид-связывающего β -глобулина (sex hormone binding globulin – SHBG), который синтезируется в печени и с высокой аффинностью связывает андрогены (тестостерон и дегидротестостерон). Важно отметить, что увеличение SHBG было значительно больше у девочек, которые значительно снизили свою массу [119].

Медикаментозная терапия СПКЯ, как правило, назначается детскими гинекологами [80]. Следует знать, что перед назначением оральных контрацептивов лечащий врач должен проанализировать семейный анамнез для выявления семейной коагулопатии, особенно повышенной свертываемости крови или других факторов риска тромбообразования и инсульта (например, гиперлипидемии). Следует помнить, что после начала терапии оральными контрацептивами нормализация уровня андрогенов происходит постепенно в течение нескольких недель. Уменьшение гирсутизма наблюдается не ранее, чем через 6-9 месяцев.

Другим наиболее часто используемым препаратом для лечения СПКЯ является метформин. Применение метформина у девочек-подростков с СПКЯ является проблематичным в связи с отсутствием данных долгосрочных исследований. Ряд исследований показали его эффективность у подростков с СПКЯ, но они продолжались не более 3-6 месяцев и включали ограниченное число участниц. В исследовании S. A. Arslanian (2002) и соавт. у 15 тучных девочек-подростков с СПКЯ, получавших терапию метформином (850 мг дважды в день), определялось повышение толерантности к глюкозе и снижение уровня тестостерона. У шести из них наблюдалось улучшение менструальной функции. Отмечено, что девочки значительно снизили ИМТ (в среднем на 1,4 кг/м²) в течение трех месяцев [48]. В исследовании C. J. Glueck и соавт. (2001) у 11 тучных девочек с СПКЯ, получавших терапию метформином, выявлена тенденция к снижению концентрации тестостерона и общего холестерина в крови. Суточная доза метформина 1,5 г (500 мг три раза в день) была эффективна у двух из 11 девочек. Для 9 девочек потребовалось увеличение дозы до 2,55 г (850 мг три раза в день). У 90% девочек возобновились регулярные менструации [107]. В исследовании, проведенном в 2006 году с участием 18 девочек-подростков 15–18 лет с СПКЯ, выявлено снижение уровня андрогенов в крови, возобновление менструальной цикличности и овуляторных циклов у 16 девушек. При этом лечебная доза метформина составляла 1700 мг в день в течение 6 месяцев [83]. Т. С. Bridger и соавторы (2006) провели плацебо-контролируемое исследование, подтвердившее терапевтическую эффективность монотерапии метформином при СПКЯ. В исследовании приняли участие 22 девочки-подростка с СПКЯ на фоне ожирения. Доза метформина составляла 1,5 г

в день, продолжительность курса – 12 недель. В группе девочек, получавших метформин, было значительное снижение содержания тестостерона и увеличение ХС ЛПВП без существенного уменьшения ИР и ИМТ [61].

При применении метформина возможны побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея, боли в животе). Последние могут быть минимизированы путем медленного титрования дозы препарата до необходимой в течение месяца. Ни в одном из описанных выше исследований не было отмечено тяжелых побочных эффектов метформина, в частности, лактат-ацидоза [61].

Исходя из изложенного следует, что оральные контрацептивы уменьшают гиперандрогению, но не влияют на ИР и повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний, а опыт применения метформина у тучных девочек-подростков с СПКЯ недостаточен. Поэтому именно изменения образа жизни следует рассматривать в качестве первой линии терапии СПКЯ [80].

Таким образом, проблема МС заключается в том, что истоки метаболических нарушений начинаются с детского возраста. Педиатры должны способствовать формированию здорового образа жизни и принципов правильного питания не только у ребенка, но и у его ближайшего окружения. Комплекс мер, направленных на своевременное лечение компонентов МС у детей и подростков, должен способствовать предотвращению осложнений и улучшению качества жизни подрастающего поколения.

Вопросы для самоконтроля:

1. Что относится к основным принципам терапии МС?
2. Для чего необходимо включать в рацион питания детей с МС продукты, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты семейства омега-3, инулин, цинк и хром?
3. Какие препараты и с какой целью используют для лечения МС и сопутствующих ему патологий у детей и подростков?



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение является одним из наиболее частых проявлений нарушений питания у современных детей и подростков. Избыточное депонирование липидов в висцеральной ткани приводит к инсулинорезистентности, а сопутствующая ей гиперинсулинемия становится основной причиной метаболического синдрома с развитием в дальнейшем таких серьезных «болезней цивилизации», как сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, атеросклероз. Обменные нарушения, приобретенные в детстве, с возрастом значительно повышают риск ранней манифестации сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Авторы искренне надеются, что данная работа, отражающая современное состояние проблемы метаболического синдрома в педиатрической практике, поможет педиатрам своевременно выявлять детей, угрожаемых по развитию метаболического синдрома, диагностировать у них наличие инсулинорезистентности и проводить грамотную терапевтическую тактику выявленных нарушений совместно с другими специалистами.



ГЛОССАРИЙ

Метаболический синдром – комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска развития серьезных «болезней цивилизации», таких как сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, атеросклероз, в основе которых лежат инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия. Согласно современным представлениям, под термином «метаболический синдром» (МС) понимают комплекс нарушений, характеризующийся увеличением массы тела, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и формирование артериальной гипертензии и сопровождаются изменениями системы гемостаза, а также возникновением хронического субклинического воспаления [24, 40].

Индекс инсулинорезистентности – величина, показывающая наличие нарушения чувствительности тканей организма к инсулину.

Индекс массы тела – величина, позволяющая оценить степень соответствия массы тела человека его росту и косвенно оценить, является ли масса тела недостаточной, нормальной или избыточной.

Гликемический индекс – мера того, насколько быстро растёт уровень сахара в крови после еды конкретного типа продуктов по отношению к потреблению чистой глюкозы, индекс которой равен 100 ЕД.



ЛИТЕРАТУРА

1. Адашева Т.В., Демичева О.Ю. Метаболический синдром – основы патогенетической терапии. *Лечащий Врач*. 2003; №10: 11–17.
2. Алимова И.Л. и др. / Под ред. Л.В. Козловой. Метаболический синдром у детей и подростков. – М.: Гэотар – Медиа. 2008; 96 с.
3. Аронов Д.М. Сердечнососудистая система и Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. *РМЖ*. 2006; Т. 14, №4: 192–196.
4. Богомолов П.О., Павлова Т.В. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению. *Фарматека*. 2003; № 10: 31 – 39.
5. Болотова Н.В., Лазебникова С.В., Аверьянов А.П. Особенности формирования метаболического синдрома у детей и подростков. *Педиатрия*. 2007; №3:35–39.
6. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. *РМЖ*. 2001; Т. 9, №2: 56–60.
7. Гиляревский С. Роль физических нагрузок в профилактике сердечно–сосудистых заболеваний. *Диабет. Образ жизни*. 2000; № 2: 4–7.
8. Гинзбург М.М., Козупица Г.С., Крюков Н.Н. Ожирение и метаболический синдром. Влияние на состояние здоровья, профилактика и лечение. – Самара: издательство «Парус». 2000; 159 с.
9. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007; Прил. 2. № 2: 26 с.
10. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Российские рекомендации (второй пересмотр). Приложение 1 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». 2009; 8 (4).
11. Захарова И. Н., Звенигородская Л. А., Яблочкова С. В. – Метаболический синдром: взгляд педиатра. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010; № 7: 84–91.
12. Захарова И. Н., Звенигородская Л. А., Яблочкова С. В. Метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011; № 11: 44–48.
13. Звенигородская Л.А., Кучеренко Т.В., Ткаченко Е.В. и др. Типы пищевого по-

ведения и гормоны пищевого поведения у больных с метаболическим синдромом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2007; № 1: 24-27.

14. Ильченко Л.Ю. Фармакокоррекция и немедикаментозные методы лечения у больных с неалкогольным стеатогепатитом. Фарматека. 2007; № 12 (146): 50–54.

15. Касаткина Э.П., Одуд Е.А. Гликемические индексы продуктов и блюд в планировании питания больного инсулинзависимым сахарным диабетом. Пробл. эндокр. 1993; Т. 39, № 6: с. 39.

16. Косовский М.И. ИР при некоторых патологических и физиологических состояниях и пути ее устранения: Автореф. дис. канд. биол. наук / М.И. Косовский. – Киев. 1990; 50 с.

17. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения – М.: Анахарсис, 2009; 184 с.

18. Ланг Г.Ф., «О гипертонии», 1922.

19. Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней / А.В. Мазурин, И.М. Воронцов. – М. 1986; 430 с.

20. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Роль тиоктовой (α-липоевой) кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени. «Гастроэнтерология, приложение Consilium medicum». 2011; № 2: 82–84.

21. Малявская С.И., Дворяшина И.В., Терновская В.А. Метаболический инсулин-резистентный синдром: диагностика, клиническое значение, педиатрические аспекты: Монография. — Архангельск: Северный государственный медицинский университет. 2004; 224 с.

22. Мищенко Т.В., Звенигородская Л.А., Ткаченко Е.В. Роль эндоканнабиноидной системы в патогенезе морбидного ожирения. РМЖ. 2009; Т. 11, № 1: 12–17.

23. Мясников А.Л., Гротэль Д.Л. «О содержании в крови холестерина и мочевой кислоты в связи с конституцией и болезнями обмена», 1926.

24. Национальные клинические рекомендации Всероссийского общества кардиологов. Диагностика метаболического синдрома. М., 2008; 358–388.

25. Билиарные дисфункции при ожирении у детей / Е.И.Алешина, И.В.Губонина, В.П.Новикова, М.Ю.Вигурская//Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. М., 2014. – №8. Т.108.– С.11-15

26. Ожирение. Руководство для врачей / Под. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М: ООО «Медицинское информационное агенство». 2006; 456 с.

27. Перова Н.В. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: источники повышения потребления человеком омега–3–полиненасыщенных жирных кислот. Справочник поликлинического врача. 2007; Т. 4, №6: 17–20.

28. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов ВНОК.– М. 2004.

29. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром / Под ред. Г.Е. Ройтберг. – М.: Мед-пресс. 2007; 224 с.

30. Серовов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В.. Гинекологическая эндокринология, 2004.

31. Сорвачева Т.Н., Петеркова В.А., Титова Л.Н. и др. Ожирение у подростков. *Лечащий Врач*. 2006; № 4: 50–54.
32. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром. – М.: Медиа Медика. 2008; 324 с.
33. Черникова Н.А. Практические аспекты рационального питания при сахарном диабете. *РМЖ*. 2009; Т. 17, №10: 702–706.
34. Шляхто Е.В., Красильникова Е.И., Сергеева Е.Г. Полиненасыщенные омега-3 жирные кислоты и их роль в первичной и вторичной профилактике атеросклероза. *РМЖ*. 2006; Т. 14, №4: 234–240.
35. Abbott R.A., Davies P.S. Habitual physical activity and physical activity intensity: their relation to body composition in 5.0–10.5-y-old children. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004; 58: 285–291.
36. Acheson K. J., Schutz Y., Bessard T., et al. Glycogen storage capacity and de novo lipogenesis during massive carbohydrate overfeeding in man. *Am. J. Clin. Nutr.* 1988; 48: 240–247.
37. Adams L.A., Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med.* 2005; 22: 1129–1133.
38. Alberta S. Kong, Laura Vanderbloemen, Mark R. Burge. Acanthosis nigricans predicts the clustering of metabolic syndrome components in Hispanic elementary school-aged children. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2012; 25 (0): 1095–1102.
39. Alberti G., Zimmet P., Shaw J., et al. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic: the International Diabetes Federation consensus workshop. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1798–1811.
40. Alberti K. G. The metabolic syndrome — a new worldwide definition / K. G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // *Lancet*. 2005; 366 (№ 9491): 1059–1062.
41. Albu J.B., Curi M., Shur M., et al. Systemic resistance to the antilipolytic effect of insulin in black and white women with visceral obesity. *Am. J. Physiol.* 1999; 277 (3 Pt. 1): 551–560.
42. Alemzadeh R., Kichler J., Calhoun M. Spectrum of metabolic dysfunction in relationship with hyperandrogenemia in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2010; 162: 1093–1099.
43. American Dietetic Association. Evidence analysis library. Available at: www.adaevidencelibrary.com. Accessed July 12, 2007.
44. Andersen R.E., Crespo C.J., Bartlett S.J., et al. Relationship of physical activity and television watching with body weight and level of fatness among children: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 1998; 280: 1231–1232.
45. Angulo P. Medical progress: nonalcoholic fatty liver disease. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1221–1231.
46. Apter D., Vihko R. Endocrine determinants of fertility: serum androgen concentrations during follow-up of adolescents into the third decade of life. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 71: 970.
47. Arkan M.C., Hevener A.L., Greten F.R., et al. IKK- β links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat. Med.* 2005; 11: 191–198.

48. Arslanian S.A., Lewy V., Danadian K., et al. Metformin therapy in obese adolescents with polycystic ovary syndrome and impaired glucose tolerance: amelioration of exaggerated adrenal response to adrenocorticotropin with reduction of insulinemia/insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87(4): 1555–1559.
49. Backhed F., Manchester J.K., Semenkovich C.F., et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2007; № 104: 979–984.
50. Baldrige A.D., Perez–Atayde A.R., Graeme–Cook F., et al. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J. Pediatr.* 1995; 127: 700–704.
51. Ballabriga A., Carrascosa A. Diabetes tipo 2 en la infancia y adolescencia. Nutrición en la infancia y adolescencia. 3.a ed. Majadahonda: Ergon. 2006; 705–727.
52. Barker D.J.P., Hales C.N., Fall C.H.D., et al. Type 2 (non–insulin–dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia.* 1993; 36: 62–67.
53. Barlow S.E., Dietz W.H. Management of child and adolescent obesity: summary and recommendations based on reports from pediatricians, pediatric nurse practitioners, and registered dietitians. *Pediatrics.* 2002; 110: 236–238.
54. Bennett F., Watson–Brown C., Thame M., et al. Shortness at birth is associated with insulin resistance in pre–pubertal Jamaican children. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2002; 56: 506–511.
55. Bellizzi M.C., Dietz W.H. Workshop on childhood obesity: summary of the discussion. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 70 (Suppl.): 173–175.
56. Berkey C.S., Rockett H.R., Gillman M.W., Colditz G.A. One–year changes in activity and in inactivity among 10– to 15–year–old boys and girls: relationship to change in body mass index. *Pediatrics.* 2003; 111: 836–843.
57. Blank S.K., et al. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Ann. NY Acad. Sci.* 2008; 1125: 76–84.
58. Boehm B.O., Claudi–Boehm S., Yildirim S. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in southwest Germany. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* 2005; 240: 122 –128.
59. Bonnie A. Spear, Sarah E. Barlow, Chris Ervin, et al. Recommendations for Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity. *Pediatrics.* 2007; Vol. 120: 254–288.
60. Bonora E., Targher G., Zenere M.B. et al. Characteristic features of gouty patients. *Nippon Rinsho.* 1996; Vol. 54, № 12: 3248–3255.
61. Bridger T., MacDonald S., Baltzer F. et al. Randomized placebo–controlled trial of metformin for adolescents with polycystic ovary syndrome. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2006; 160 (3): 241–246.
62. Browning J.D., Horton J.D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J. Clin. Invest.* 2004; 114: 147–152.
63. Burke J.P., Hale D.E., Hazuda H.P., Stern M.P. A quantitative scale of acanthosis nigricans. *Diabetes Care.* 1999; 22: 1655–1659.
64. Canete R., Gil–Campos M., Aguilera C.M., Gil A. Development of insulin resistance and its relation to diet in the obese child. *Eur. J. Nutr.* 2007; 46: 181–7.
65. Caprio S., Plewe G., Diamond M.P., et al. Increased insulin secretion in puberty: a compensatory response to reductions in insulin sensitivity. *J. Pediatr.* 1989; 114: 963–967.

66. Caprio S., Hyman L.D., Limb C., et al. Central adiposity and its metabolic correlates in obese adolescent girls. *Am. J. Physiol.* 1995; 269 (1 Pt. 1): 118–126.
67. Carruth B.R., Skinner J.D. The role of dietary calcium and other nutrients in moderating body fat in preschool children. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2001; 25: 559–566.
68. Casabiell, X., Pineiro, V., Tome M., et al. Presence of leptin in colostrum and/or breast milk from lactating mothers: a potential role in the regulation of neonatal food intake. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1997; 82: 4270–4272.
69. Chalasani N., Deeg M.A., Crabb D.W. Systemic levels of lipid peroxidation and its metabolic and dietary correlates in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99: 1497–1502.
70. Cheung Y.B., Low L., Osmond C., et al. Fetal growth and early postnatal growth are related to blood pressure in adults. *Hypertension.* 2000; 36: 795–805.
71. Cheverud J.M., Pletscher L.S., Vaughn T.T., et al. Differential response to dietary fat in large (LG/J) and small (SM/J) inbred mouse strains. *Physiological Genomics.* 1999; Vol. 1, № 1: 33–39.
72. Clement K., Vaiss C., Lahlou N., et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature.* 1998; 392: 398–401.
73. Cole T.J., Bellizzi M.C., Flegal K.M., Dietz W.H. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000; 320: 1240–1243.
74. Cook J.S., Hoftman R.P., Stene M.A., Hansen J.R. Effects of maturational stage on insulin sensitivity during puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; Vol. 77: 725–730.
75. Cook S., Weitzman M., Auinger P., Nguyen M., Dietz W.H. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2003; 157 (8): 821 – 827.
76. Costa B. Intolerancia a la glucosa. Ese frágil umbral hacia la diabetes mellitus. *Med. Clin. (Barc).* 1998; 110:180–2.
77. Coviello A.D., Legro R.S., Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 492–497.
78. Cruz M.L., Bergman R.N., Goran M.I. Unique effect of visceral fat on insulin sensitivity in obese Hispanic children with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002; 25:1631–1636.
79. Dabelea D., Hanson R.L., Lindsay R.S., Pettitt D.J., Imperatore G., Gabir M.M., Roumain J., Bennett P.H., Knowler W.C. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes.* 2000; 49: 2208–2211.
80. David H. Geller, Danièle Pacaud, Catherine M. Gordon, Madhusmita Misra. State of the Art Review: Emerging Therapies: The Use of Insulin Sensitizers in the Treatment of Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* 2011; 1: 9.
81. Davison K.K., Birch L.L. Obesigenic families: parents' physical activity and dietary intake patterns predict girls' risk of overweight. *Int. J. Obes.* 2002; 26: 1186–1193.
82. Day C.P., James O.F. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology* 1998; 114: 842–845.

83. De Leo V., Musacchio M.C., Morgante G. et al. Metformin treatment is effective in obese teenage girls with PCOS. *Hum. Reprod.* 2006; 21(9): 2252–2256.
84. Dramusic V., et al. Clinical, endocrinologic, and ultrasonographic features of polycystic ovary syndrome in Singaporean adolescents. *J. Ped. Adol. Gyn.* 1997; 10 (3): 125–132.
85. Dufour J.F., Oneta C.M., Gonvers J.J et al. Randomized placebo–controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4: 1537–1543.
86. Duvnjak M., Lerotić I., Barsić N., et al. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13 (34): 4539–50.
87. Dwyer J.T., Evans M., Stone E.J., et al. Adolescents' eating patterns influence their nutrient intakes. *J. Am. Diet. Assoc.* 2001; 101: 798– 802.
88. Ebbeling C.B., Pawlak D.B., Ludwig D.S. Childhood obesity: public health crisis, common sense cure. *Lancet.* 2002; 360: 473–482.
89. Ebbeling C.B., Leidig M.M., Feldman H.A., et al. Effects of a low–glycemic load vs low–fat diet in obese young adults: a randomized trial. *JAMA.* 2007; 297: 2092–2102.
90. Edelstein S.L., Knowler W.C., Bain R.P., et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes.* 1997; 46: 701–710.
91. Einhorn D., Reaven G.M., Cobin R.H., et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr. Pract.* 2003; 9 (3): 237 – 252.
92. Epstein L.H., Rocco A. Paluch, James N. Roemmich. Increasing Healthy Eating vs. Reducing High Energy–dense Foods to Treat Pediatric Obesity. *Obesity.* 2008; 16 (2): 318–326.
93. Eriksson J.G., Forsen T., Tumilehto J. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *B. Med. J.* 2001; 322: 949–953.
94. Executive Summary of the 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). *JAMA.* 2001; 285 (19): 2486 – 2497.
95. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of The 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), 2001.
96. Fagot–Campagna A. Emergence of type 2 diabetes mellitus in children: epidemiological evidence. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2000; 13: 1395–1402.
97. Flatt J–P. Importance of nutrient balance in body weight regulation. *Diabetes. Metab. Rev.* 1988; V. 6: 571–581.
98. Flegal K.M., Carroll M.D., Kuczmarski R.J., Johnson C.L. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960–1994. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998; 22 (1): 39 – 47.
99. Flegal K.M. The obesity epidemic in children and adults: current evidence and research issues. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 1999; 31(11 Suppl.): 509 – 514.
100. Flier, J.S. Leptin expression and action: new experimental paradigms. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 1997; 94: 4242–4245.

101. Food and nutrition board, institute of medicine of the national academies Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients). National Academies Press. 2005; 504.
102. Fowden A.L. The role of insulin in prenatal growth / A.L. Fowden. *J. Dev. Physiol.* 1989; Vol. 12: 173–182.
103. Freedman S.E., Serdula M.K., Srinivasan S.R., Berenson G.S. The relation of circumferences and skinfolds to levels of lipids and insulin: the Bogalusa Heart Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 69: 308–317.
104. Freemark M., Bursey K. The effects of Metformin on BMI and tolerance in obese adolescents with fasting hyperglycemia and a family history of type 2 diabetes // *Pediatrics*. 2001; V.107: 55.
105. Frisch, R., McArthur, J.W. Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science*. 1974; 185: 949–951.
106. Frontini M.G. Longitudinal changes in risk variables underlying metabolic Syndrome X from childhood to young adulthood in female subjects with a history of early menarche: the Bogalusa Heart Study / M.G. Frontini, S.R. Srinivasan, G.S. Berenson. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003; Vol. 27, № 11: 1398–1404.
107. Glueck C.J., Wang P., Fontaine R., et al. Metformin to restore normal menses in oligo–amenorrheic teenage girls with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J. Adolesc. Health*. 2001; 29 (3): 160–169.
108. Goldman M.S. Gout and uric acid metabolism / M.S. Goldman. *Hershfield: Cecil Textbook of Medicine.*—S.I. 2000; 299 – 270.
109. Goran M.I. Measurement issues related to studies of childhood obesity: assessment of body composition, body fat distribution, physical activity, and food intake. *Pediatrics*. 1998; 101: 505–518.
110. Goran M.I., Gower B.A., Treuth M., Nagy T.R. Prediction of intra–abdominal and subcutaneous abdominal adipose tissue in healthy pre–pubertal children. *Int. J. Obes.* 1998; 22: 549–558.
111. Grundy S.M. Multifactorial causation of obesity: implications for prevention / S.M. Grundy. *Amer. J. Clin. Nutr.* 1998; Vol. 67, Suppl.: 563–572.
112. Gu D., Reynolds K., Wu X. et al. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. *Lancet*. 2005; 365 (9468): 1398 –1405.
113. Hales C.N. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance in adulthood: the «thrifty phenotype» hypothesis revisited / C.N. Hales. *Acta Paediatr. Suppl.* 1997; Vol. 422: 73–77.
114. Hannon T.S., Janosky J., Arslanian S.A. Longitudinal study of physiologic insulin resistance and metabolic changes of puberty. *Pediatr. Res.* 2006; 60: 759–763.
115. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS, IASO. *Circulation*. 2009, Oct 20; 120 (16): 1640–1645.
116. Hart R. Polycystic ovarian syndrome – prognosis and treatment outcomes. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2007; 19: 529–535.
117. Hassink, S.G., Sheslow, D.V., de Lancey, E., et al. Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development. *Pediatrics*. 1996; 98: 201–203.

118. Hattersley A.T. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birth weight with diabetes and vascular disease / A.T. Hattersley, J.E. Tooke. *Lancet*. 1999; Vol. 353: 289.
119. Hoeger K., Davidson K., Kochman L., et al. The impact of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification on polycystic ovary syndrome in obese adolescent women in two randomized, placebo-controlled clinical trials. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93 (11): 4299–4306.
120. Hoegsberg B. Hyperinsulinemia in macrosomic infants of non-diabetic mothers / B. Hoegsberg, P.A. Gruppuso, D.R. Coustan. *Diabetes Care*. 1993; Vol. 16: 32–36.
121. van Hooff, Voorhorst F.J., Kaptein M.B., et al. Predictive value of menstrual cycle pattern, body mass index, hormone levels and polycystic ovaries at age 15 years for oligo-amenorrhoea at age 18 years. *Hum. Reprod.* 2004; 19: 383–392.
122. *Insulin Resistance*/Ed. by David E. Moller.—Chichester: John Wiley&Sons, 1993; 425.
123. International Diabetes Federation consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 14 April, 2005.
124. James W.P.T., Jackson-Leach R., Mhurchu C.N., et al. Overweight and obesity (high body mass index). Comparative quantification of health risks. Geneva: World Health Organization, 2004.
125. Jenkins D.J., Wolever T.M., Taylor R.H., et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am. J. Clin. Nutr.* 1981; 34 (3): 362–366.
126. Ji C.Y. The prevalence of childhood overweight/obesity and the epidemic changes in 1985–2000 for Chinese school-age children and adolescents. *Obes. Rev.* 2008; Suppl. 1: 78–81.
127. Johnson R.J., Tuttle K.R., Culeton B., Levy D. Much ado about nothing, or much to do about something? The continuing controversy over the role of uric acid in cardiovascular disease. *Hypertension*. 2000; Vol. 35: 10–12.
128. Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N., et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* 2006; 116: 1784–92.
129. Kanjilal S., Shanker J., Rao V.S., et al. Prevalence and component analysis of metabolic syndrome: an Indian atherosclerosis research study perspective. *Vasc. Health Risk Manage.* 2008; 4 (1): 189 – 197.
130. Kaplan N.M. The deadly quartet. Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch. Intern. Med.* – 1989; 149: 1514–1520.
131. Kelley D.E., McKolanis T.M., Hegazi R.A., et al. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003; 285: 906–916.
132. Kinugasa A., Tsunamoto K., Furukawa N., et al. Fatty liver and its fibrous changes found in simple obesity of children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1984; 3: 408–414.
133. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M., et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005; 41: 1313–1321.
134. Kolacek S., Puntis J.W.L., Lloyd D.R., et al. Ontogeny of pancreatic exocrine function. *Arch. Dis. Child.* 1990; 65: 178–181.

135. Kolata, Gina (2007). Rethinking thin: The new science of weight loss – and the myths and realities of dieting. Picador. pp. 122.
136. Kubota M. Hyperuricemia in a pediatric field. *Gout Nucleic Acid Metab.* 2009; 33: 37–44.
137. Kuczmarski R.J., Ogden C.L., Guo S.S., et al. 2000 CDC growth charts for the United States: Methods and development. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 11. 2002; 246: 1–190.
138. Kugelmas M., Hill D.B., Vivian B., Marsano L., McClain C.J. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology.* 2003; 38: 413–419.
139. Lavine J.E. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J. Pediatr.* 2000; 136: 734–738.
140. Lavine J.E., Schwimmer J.B. Non-alcoholic fatty liver disease in the pediatric population. *Clin. Liver Dis.* 2004; 8: 549–558.
141. Law C.M., Shiell A.W. Is blood pressure inversely related to birthweight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J. Hypertens.* 1996; 14: 935–41.
142. Lee S., Bacha F., Gungor N., Arslanian S.A. Racial differences in adiponectin in youth: relationship to visceral fat and insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 2006; 29: 51–56.
143. Legro R.S., et al. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84 (1): 165–169.
144. Leon D.A., Koupilova I., Lithell H.O., et al. Failure to realise growth potential in utero and adult obesity in relation to blood pressure in 50 year old Swedish men. *BMJ.* 1996; 312: 401–406.
145. Liu C.S., Li T.C., Lin C.C. The epidemiology of hyperuricemia in children of Taiwan aborigines. *J. Rheumatol.* 2003; 30: 841–845.
146. Loomba R., Lutchman G., Kleiner D.E., et al. Clinical trial: Pilot study of metformin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 29: 172–182.
147. Malhi H., Gores G.J. Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin. Liver Dis.* 2008; 28: 360–369.
148. Manco M., Marcellini M., Giannone G., Nobili V. Correlation of serum TNF- α levels and histologic liver injury scores in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Am. J. Clin. Pathol.* 2007; 127: 954–960.
149. Manton N.D., Lipsett J., Moore D.J., et al. Non-alcoholic steatohepatitis in children and adolescents. *Med. J. Aust.* 2000; 173: 476–479.
150. Mantzoros C.S., Varvarigou A., Kaklamani V.G., et al. Effect of birth weight and maternal smoking on cord blood leptin concentrations of full-term and preterm newborns. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1997; 82, 2856–2861.
151. Marchesini G., Brizi M., Morselli-Labate A.M., et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am. J. Med.* 1999; 107: 450–455.
152. Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G., et al. Non-alcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology.* 2003; 37: 917–923.

153. Martin K.A., Chang R.J., Ehrmann D.A., et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93(4): 1105–1120.
154. Matsubara M., Maruoka S. and Katayose S.: Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 2764–2769.
155. Matthiessen J., Velsing Groth M., Fagt S., et al. Prevalence and trends in overweight and obesity among children and adolescents in Denmark. *Scand. J. Public. Health* 2008; 36: 153–160.
156. McCullough A.J. The clinical features, diagnosis and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin. Liver Dis.* 2004; 8: 521–533.
157. Merzouk H., Meghelli-Bouchenak M., Loukidi B., et al. Impaired serum lipids and lipoproteins in fetal macrosomia related to maternal obesity. *Biol. Neonate.* 2000; Vol. 77: 17–24.
158. Metcalf N.B., Monaghan P. Compensation for a bad start: grow now, pay later. *Trends in Ecology and Evolution.* 2001; 16: 254–260.
159. Moore R.D. Stimulation of Na:H exchange by insulin. *Biophys J.* 1981; 33: 203–10.
160. Morales D.D., Punzalan F.E., Paz-Pacheco E., Sy R.G., Duante C.A. Metabolic syndrome in the Philippine general population: prevalence and risk for atherosclerotic cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2008; 5 (1): 36 – 43.
161. Morino K., Petersen K.F., Dufour S., Befroy D., Frattini J., Shatzkes N., et al. Reduced mitochondrial density and increased IRS-1 serine phosphorylation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 3587–3593.
162. Nadeau K., Klingensmith G., Sokol R.J. Case report: nonalcoholic steatohepatitis in a teenage girl with type 2 diabetes. *Curr. Opin. Pediatr.* 2003; 15: 127–131.
163. Neerja Puri. A study of pathogenesis of acanthosis nigricans and its clinical implications. *Indian J. Dermatol.* 2011; 56 (6): 678–683.
164. Nestler J.E., Powers L.P., Matt D.W., et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormonebinding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 72: 83–89.
165. Nestler J.E., Jakubowicz D.J., de Vargas A.F., et al. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 2001–2005.
166. Neuschwander-Tetri B.A. Non-alcoholic steato-hepatitis and the metabolic syndrome. *Am. J. Med. Sci.* 2005; 330: 326–335.
167. Nobili V., Manco M., Raponi M., Marcellini M. Case management in children affected by non-alcoholic fatty liver disease. *J. Paediatr. Child. Health.* 2007; 43: 414.
168. Nobili V., Parkes J., Bottazzo G., Marcellini M., Cross R., Newman D., et al. Performance of ELF serum markers in predicting fibrosis stage in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2009; 136: 160–167.
169. Ong K., Ahmed M., Emmett P., et al. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort studies. *BMJ.* 2000; 320: 967–971.

170. Oyama C., Takahashi T., Oyamada M., et al. Serum uric acid as an obesity-related indicator in early adolescence. *Tohoku J. Exp. Med.* 2006; 209: 257–62.
171. Ozanne S.E. The long-term consequences of intra-uterine protein malnutrition for glucose metabolism / S.E. Ozanne, C.N. Hales. *Proc. Nutr. Soc.* 1999; Vol. 58, № 3: 615–619.
172. Pacifico L., Cantisani V., Anania C., et al. Serum uric acid and its relation with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children. *Eur. J. Endocrinol.* 2009; 160: 45–52.
173. Park H.S., Han J.H., Choi K.M., Kim S.M. Relation between elevated serum alanine aminotransferase and metabolic syndrome in Korean adolescents. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82: 1046–1051.
174. Parsons T.J., Power C., Logan S., Summerbell C.D. Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. *Int. J. Obes.* 1999; 23 (Suppl. 8): 1–107.
175. Petersen K.F., Dufour S., Befroy D., et al. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2005; 54: 603–608.
176. Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000; 30: 48–53.
177. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease / G.M. Reaven. *Diabetes.* 1988; 37: 1595–1607.
178. Ref. Australian Guide to Healthy Eating and Dietary Guidelines for children and adolescents in Australia ([http://koala.imb.uq.edu.au/files/Your Traffic Light Guide to Eating Weight Man.pdf](http://koala.imb.uq.edu.au/files/Your%20Traffic%20Light%20Guide%20to%20Eating%20Weight%20Man.pdf)).
179. Reinehr T., de Sousa G., Roth C.L. et al. Androgens before and after weight loss in obese children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90 (10): 5588–5595.
180. Reinehr T., Roth C.L. Fetuin-A and its relation to metabolic syndrome and fatty liver disease in obese children before and after weight loss. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 4479–4485.
181. Rich-Edwards J.W., Stampfer M.J., Manson J.A.E., et al. Birth weight and the risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *BMJ.* 1997; 315: 396–400.
182. Roe Andrea Hsu, Dokras Anuja. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Rev. Obstet. Gynecol.* 2011; 4 (2): 45–51.
183. Rosenberg B., Moran A., Sinaiko A.R. Insulin resistance (metabolic) syndrome in children. *Panminerva Med.* 2005; 47 (4): 229 – 244.
184. Rosenbloom Alan, Young Robert S., Joe Jennie R., Winter William E. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care.* 1999; 22: 345–53.
185. Rosenfield R.L., et al. Diagnosis of the polycystic ovary syndrome in adolescence: comparison of adolescent and adult hyperandrogenism. *J. Ped. Endo. Metab.* 2000; 13: 1285–1289.
186. Rosenfield R.L. Clinical features and diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *UpToDate.com*. Topic last updated: June 15, 2011.
187. Saland J.M. Update on the metabolic syndrome in children. *Curr. Opin. Pediatr.* 2007; 19: 183–91.

188. Sanyal A.J. Mechanisms of disease: pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 2: 46–53.
189. Sardinha L.B., Going S.B., Teixeira P.J., Lohman T.G. Receiver operating characteristic analysis of body mass index, triceps skinfold thickness, and arm girth for obesity screening in children and adolescents. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 70: 1090–1095.
190. Schmitz K.H., Jacobs D.R., Hong C.P., et al. Association of physical activity with insulin sensitivity in children. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002; 26: 1310–1316.
191. Schwimmer J.B., Deutsch R., Rauch J.B., et al. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J. Pediatr.* 2003; 143: 500–505.
192. Schwimmer J.B., Behling C., Newbury R., et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005; 42: 641–649.
193. Schwimmer J.B., Middleton M.S., Deutsch R., Lavine J.E. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 21: 871–879.
194. Schwimmer J.B., Deutsch R., Kahen T., et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics.* 2006; 118: 1388–1393.
195. Schwimmer J.B., Celedon M.A., Lavine J.E., et al. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2009; 136: 1585–1592.
196. Selim Kurtoglu, Nihal Hatipoglu, Mümtaz Mazıcıoglu, et al. Insulin Resistance in Obese Children and Adolescents: HOMA–IR Cut–Off Levels in the Prepubertal and Pubertal Periods. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2010; 2 (3): 100–106.
197. Shulman G.I. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2000; 106:171–176.
198. Silverman J.F., Pories W.J., Caro J.F. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity: clinical, pathological and biochemical considerations. *Pathol. Annu.* 1989; 24: 275–302.
199. Singhal A., Fewtrell C., Cole T., Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet.* 2003, 28; 361 (9376); 2248–2249.
200. Skinner J.D., Bounds W., Carruth B.R., Ziegler P. Longitudinal calcium intake is negatively related to children's body fat indexes. *J. Am. Diet. Assoc.* 2003; 103: 1626–1631.
201. Spieth L.E., Harnish J.D., Lenders C.M., et al. A low-glycemic index diet in the treatment of pediatric obesity. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2000; 154: 947–951.
202. Steele T.H. Hyperuricemic nephropathies / T.H. Steele. *Nephron.* 1999; Vol. 81, Suppl. 1: 45–49.
203. Stein I.F., Leventhal M.L. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1935; 29: 181–191.
204. Steinberger J. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism) / J. Steinberger, SR. Daniels. *Circulation.* 2003; Vol. 107, № 10: 1448–1453.

205. Strauss R.S., Barlow S.E., Dietz W.H. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J. Pediatr.* 2000; 136: 727–733.
206. Striegel–Moore R.H., Thompson D., Affenito S.G., et al. Correlates of beverage intake in adolescent girls: the National Heart, Lung and Blood Institute Growth and Health Study. *J. Pediatr.* 2006; 148: 183–187.
207. Stuart C.A., Pate C.J., Peters E.J. Prevalence of acanthosis nigricans in an unselected population. *Am. J. Med.* 1989; 87: 269–272.
208. Sultan C., Paris F. Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Fertil. Steril.* 2006; 86 (suppl. 1): 6.
209. Sundaram S.S., Zeitler P., Nadeau K., et al. The metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr. Opin. Pediatr.* 2009; 21(4): 529–35.
210. Ten S., Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 2526–2539.
211. Terauchi Y., Kubota N., Tamemoto H. Insulin effect during embryogenesis determines fetal growth: a possible molecular link between birth weight and susceptibility to type 2 diabetes. *Diabetes*. 2000; Vol. 49, № 1: 82–86.
212. Thamer C., Machann J., Bachmann O., et al. Intramyocellular lipids: anthropometric determinants and relationships with maximal aerobic capacity and insulin sensitivity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 1785–1791.
213. Tominaga K., Kurata J.H., Chen Y.K., et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig. Dis. Sci.* 1995; 40: 2002–2009.
214. Travers S.H., Labarta J.I., Gargosky S.E., et al. Insulin–like growth factor binding protein–I levels are strongly associated with insulin sensitivity and obesity in early pubertal children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; Vol. 83:1935–1939.
215. Troiano R.P., Flegal K.M. Overweight prevalence among youth in the United States: why so many different numbers? *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1999; 23 (Suppl 2): 22–27.
216. Troiano R.P., Briefel R.R., Carroll M.D., Bialostosky K. Energy and fat intakes of children and adolescents in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Surveys. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 72 (suppl.): 1343–1353.
217. Trost S.G., Sirard J.R., Dowda M., et. al., Physical activity in overweight and nonoverweight preschool children. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003; 27: 834–839.
218. Tsouli S.G., Liberopoulos E.N., Mikhailidis D.P., et al. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander? *Metabolism.* 2006; 55: 1293–1301.
219. Tudor–Locke C., Ainsworth B.E., Popkin B.M. Active commuting to school: an overlooked source of childrens' physical activity? *Sports. Med.* 2001; 31: 309– 313.
220. Uauy R., Kain J. The epidemiologic transition: the need to incorporate obesity prevention into nutrition programmes. *Public. Health. Nutr.* 2002; 5: 223–229.
221. Vague J. *Press. Med.* 1947; 55: 339–340.
222. Venturoli S., Porcu E., Fabbri R., et al. Longitudinal evaluation of the different gonadotropin pulsatile patterns in anovulatory cycles of young girls. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 74: 836–841.

223. Vos M.B., Barve S., Joshi-Barve S., Carew J.D., Whittington P.F., McClain C.J. Cytokeratin 18, a marker of cell death, is increased in children with suspected nonalcoholic fatty liver disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008; 47: 481–485.
224. Wabitsch M., Hauner H., Heinze E. et al. Body fat distribution and steroid hormone concentrations in obese adolescent girls before and after weight reduction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80 (12): 3469–3475.
225. Waldstreicher J., Santoro N.F., Hall J.E., et al. Hyperfunction of the hypothalamic–pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988; 66: 165–172.
226. Wanless I.R., Lentz J.S. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology.* 1990; 12: 1106–1110.
227. Wasada T., Katsumori K., Saeki A., Iwatani M. Hyperuricemia and resistency of insulin. *Nippon Rinsho.* 1996; Vol. 54, № 12: 3293–3296.
228. Weiss R., Caprio S. The metabolic consequences of childhood obesity. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 19: 405–419.
229. Weiss R., Dufour S., Taksali S.E., et al. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet.* 2003; 362: 951–957.
230. Weiss R., Dziura J., Burgert T.S. et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (23): 2362 – 2374.
231. Weiss R., Taksali S.E., Dufour S., Yeckel C.W., Papademetris X., Cline G., et al. The «obese insulin-sensitive» adolescent: importance of adiponectin and lipid partitioning. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 3731–3737.
232. Wiecekowska A., McCullough A.J., Feldstein A.E. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology.* 2007; 46: 582–589.
233. Williams C.L., Bollella M., Wynder E.L. A new recommendation for dietary fiber in childhood. *Pediatrics.* 1995; 96: 985–988.
234. World Health Organisation. Defintion, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation, Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus, 1999.
235. WHO Scientific Update on trans fatty acids: summary and conclusions / R. Uauy, A. Aro, R. Clarke, Ghafoorunissa, M. R. L'Abbé, D. Mozaffarian, C. M. Skeaff, S. Stender, M. Tavella. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2009; 63: 68–75.
236. Yeste D., Betancourth S., Gussinyé M., et al. Intolerancia a la glucosa en niños y adolescentes obesos. *Med. Clin. (Barc.).* 2005; 125: 405–408.
237. Yeste D., Carrascosa A. Complicaciones metabólicas de la obesidad infantil. *An. Pediatr. (Barc.).* 2011.
238. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., et al. Positional cloning of the obese gene and its human homologue. *Nature (London).* 1994; 372: 425–432.
239. Zimmet P.Z. Kelly West Lecture 1991, Challenges in diabetes epidemiology from West to the rest. *Diabetes Care.* 1992; 15 (2): 232 – 252.
240. Zimmet P., Alberti K.G.M.M., Kaufman F., et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes.* 2007; №8: 299–306.