
Valentina Peterkova*, Kosigina A. V.

DOKTRINA I ISKUSTVO PROGRAMA PREVENCIJE I LEČENJA GOJAZNOSTI KOD ADOLESCENATA U RUSKOJ FEDERACIJI

Sažetak: U 21. veku gojaznost je postala jedan od najozbiljnijih zdravstvenih problema u celom svetu. Srazmere prekomerne telesne mase i gojaznosti u razvijenim zemljama neretko se porede sa epidemijskim. Posebno alarmantna tendencija prisutna je kod dece i adolescenata u kojih je učestalost gojaznosti u neprekidnom porastu. Prema rezultatima epidemioloških ispitivanja dijagnoza prekomerne telesne mase kod dece u različitim regionima Rusije kreće se između 5,5 i 11,8%, dok je gojaznost prisutna u 5,5% dece iz seoske i 8,5% – iz gradske sredine.

Dečija gojaznost nosi sa sobom kako kratkoročne, tako i dugoročne negativne posledice po fizičko i psihosocijalno zdravlje, i u velikoj meri predstavlja faktor rizika nastanka kardio-vaskularnih oboljenja, dijabetesa, ortopedskih problema i psihičkih poremećaja. Rezultati naših ispitivanja ukazuju da se kod gojaznih devojčica u 80% slučajeva gojaznost održava, a u 61% slučajeva i progredira u odraslom dobu. Kod žena ove grupe, u poređenju sa ženama normalne telesne mase, češće su bile prisutne izražene promene reproduktivnog zdravlja (besplodni brakovi, teže održavanje trudnoće i komplikacije u trudnoći i kod porođaja).

Poslednjih godina primetan je porast učestalosti dijabetesa tipa 2 u dečjem uzrastu, povezanog sa gojaznošću. U Ruskoj Federaciji se od 1996. godine sprovodi program „Diabetes Mellitus”, u kojem je diabetes tipa 2 kod dece jedan od potprograma.

Prioritetni vektor naših ispitivanja je izučavanje patofizioloških mehanizama razvoja gojaznosti i udruženih poremećaja. Ispitivana je ekspresija gena koji su asocirani sa razvojem gojaznosti i dijabetesa tipa 2 (ADIPOQ, PBEF1, CNP1, PPARG) u visceralnom i potkožnom depou masnog tkiva, kao i analiza kliničkog značaja adipokina – hormona adipoznog

* Pedijatrijski endokrinološki institut, Moskva, Ruska Federacija.

tkiva – adiponektina i visfatina. Primećeno je da nivo adiponektina progresivno opada sa pojavom polne zrelosti i ima negativnu korelaciju sa vrednostima ITM i obima struka. Kod dečje gojaznosti smanjen je nivo adiponektina u serumu, posebno izražen u slučaju postojanja insulinske rezistencije. Nivo visfatina u krvi nije asociran sa vrednošću ITM kod dece, ali je povezan sa procentnim sadržajem masnog tkiva. U grupi dece sa gojaznošću i insulinskom rezistencijom taj odnos je statistički značajno viši.

Razlika u nivou ekspresije gena u potkožnom i visceralnom masnom tkivu primećena je samo kod gena visfatina (PBEF1), koji je daleko više predstavljen u visceralnom masnom tkivu; pri tom nivo ekspresije gena adipokina zavisi od ekspresije receptora PPARG1, PPARG2 i 2CNR1. U isto vreme nivo adipokina u serumu krvi direktno ne zavisi od nivoa ekspresije njihovih gena u masnom tkivu.

U okviru programa borbe sa dečjom i adolescentnom gojaznošću radi se na razradi novih dijagnostičkih algoritмова i protokola posmatranja i praćenja dece sa različitim formama gojaznosti („obična”, konstitucionalna gojaznost, hipotalamusna gojaznost, sindromske forme).

Velika pažnja u programu poklanja se razradi metoda medikamentne i nemedikamentne terapije. Ispituju se različite varijante dijetoterapije (ketogena dijeta, dijeta sa manjkom ugljenih hidrata). Sprovode se klinička ispitivanja efikasnosti i bezbednosti farmakoterapije gojaznosti kod adolescenata.

В XXI веке ожирение стало одной из наиболее серьезных проблем общественного здравоохранения во всем мире. Масштабы распространенности избыточной массы тела и ожирения в развитых странах нередко сравнивают с эпидемией. Особенно тревожная тенденция наблюдается среди детей и подростков. Ежегодные темпы роста показателей распространенности ожирения среди детей и подростков непрерывно увеличиваются и по данным ВОЗ, в настоящее время до десяти раз превышают уровень 1970г. Нарастание числа детей с ожирением и избыточной массой тела происходит также и в России. В связи с этим профилактика и лечение ожирения и избыточной массы тела у детей является неотложной задачей педиатрической службы нашей страны.

По данным эпидемиологических исследований, в Российской Федерации распространенность избыточной массы тела у детей в разных регионах России колеблется от 5,5 до 11,8%, а ожирением страдают 5,5% детей, проживающих в сельской местности, и 8,5% детей — в городской.

Детское ожирение влечет за собой как краткосрочные, так и долгосрочные неблагоприятные последствия для физического и психосоциального здоровья, и во многом является фактором риска для развития сердечно-

сосудистых заболеваний, диабета, ортопедических проблем и психических расстройств.

Наиболее частые метаболические нарушения, встречающиеся при ожирении у детей, согласно данным литературы — нарушения липидного обмена и инсулинорезистентность. С целью оценки частоты встречаемости метаболических осложнений ожирения и метаболического синдрома было обследовано 116 детей и подростков (65 мальчиков, 51 девочка), обратившихся в ФГУ ЭНЦ с жалобами на избыточную массу тела, $12,8 \div 2,8$ (5,9—17,5) лет, с ИМТ $31,8 \div 5,6$ (20,5—48,5) кг/м² и SDS ИМТ $3,1 \div 0,6$ (2,1—4,7). По результатам проведенных нами исследований, дислипидемия выявлена у 65% детей с простым ожирением, причем из них у 56% повышен уровень триглицеридов и снижен — ЛПВП, а у остальных 44% отмечается гиперхолестеринемия и повышенный уровень ЛПНП; при этом 30% детей с простым ожирением имеют дислипидемию типа 2б, связанную с гипертриглицеридемией, гиперхолестеринемией, высоким уровнем ЛПНП и низким уровнем ЛПВП. Инсулинорезистентность среди обследованных детей с ожирением выявлена у 44,4% детей с простым ожирением. Полный симптомокомплекс метаболического синдрома был диагностирован у 45% пациентов, один критерий МС имелся у 29%, а сочетание 2-х критериев — у 26% обследованных. Частота встречаемости нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) среди этих детей составила 21%. Таким образом, можно сказать, что в выборке среди детей и подростков со степенью ожирения $3,1 \div 0,6$ SDS ИМТ у каждого второго ребенка имеется метаболический синдром, а каждый пятый имеет нарушение углеводного обмена в виде НТГ.

Исследования, проведенные в нашем центре, показали, что у девочек с ожирением в 80% оно сохранялось и в 61% прогрессировало во взрослой жизни. У этих женщин чаще, чем у женщин без ожирения, отмечались значительные изменения со стороны репродуктивного здоровья (бесплодные браки, невынашивание беременности, осложнения беременности и родов).

Одним из приоритетных направлений исследований является изучение патофизиологических механизмов развития ожирения и ассоциированной с ним патологии. В настоящее время активно обсуждается самостоятельная роль жировой ткани в патогенезе ожирения и связанных с ним осложнений. Исследования последних лет показали, что жировая ткань приспособлена не только к накоплению энергии в виде триглицеридов, но и секретирует целый ряд активных молекул — адипокинов, влияющих на потребление пищи, метаболические процессы, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, т.е. обладающих различными локальными, периферическими и центральными эффектами. Кроме того в жировой ткани экспрессируется большое количество рецепторов, транскрипционных факторов и ферментов, регулирующих процессы адипогенеза и вовлеченных в патогенез ожирения

и сахарного диабета 2 типа. Важное значение имеет не только факт наличия ожирения и его степень, но и характер распределения жира. Активно изучается роль висцерального и подкожного депо в развитии тех или иных метаболических нарушений, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа у детей и подростков.

Нами проведено исследование по изучению экспрессии генов, ассоциированных с развитием ожирения и СД 2 (*ADIPOQ*, *PBEF1*, *CNRI*, *PPARG*) в висцеральном (ВЖТ) и подкожном (ПЖТ) депо жировой ткани, а также анализ клинической значимости адипокинов – гормонов жировой ткани – адипонектина и висфатина. Выявлено, что уровень адипонектина сыворотки крови прогрессивно снижается по мере полового созревания у детей и отрицательно коррелируется с показателями ИМТ и ОТ. При ожирении у детей отмечается снижение уровня адипонектина сыворотки крови, особенно выраженное при наличии инсулинорезистентности. Уровень висфатина сыворотки крови не ассоциирован с показателем ИМТ у детей, но взаимосвязан с процентным содержанием жировой ткани и статистически значимо выше в группе детей с ожирением, осложненным инсулинорезистентностью. Различия в уровне экспрессии генов между подкожной и висцеральной жировой тканью были выявлены только для гена висфатина (*PBEF1*), который более высоко экспрессируется ВЖТ, при этом уровень экспрессии генов адипокинов взаимосвязан с экспрессией генов рецепторов *PPARG1* и *PPARG 2*, *CNRI*, но в то же время уровень адипокинов сыворотки крови не находится в прямой зависимости от уровня экспрессии их генов жировой тканью.

Наименее изученным среди всех форм ожирения остается гипоталамическое ожирение, связанное с лечением опухолей гипоталамуса и ствола мозга, лучевой терапией опухолей головного мозга и гемобластозов, травмой черепа или инсультом. Несмотря на то, что этот термин используется очень давно, описание механизмов и его отличие от других форм ожирения практически отсутствует. Считается, что в патогенезе данной формы ожирения ведущую роль играет повреждение вентромедиального гипоталамуса, в результате чего усиливается стимулирующее влияние вагуса на бета-клетки поджелудочной железы, развивается стойкая гиперинсулинемия, приводящая к гиперфагии и ожирению. Инсулинорезистентность выявлена нами у 41,2% пациентов с гипоталамическим ожирением. Следует отметить, что все пациенты с гипоталамическим ожирением имели дислипидемию: у 47% нарушения липидного спектра крови были связаны с высоким уровнем триглицеридов, низким уровнем ЛПВП в сочетании с нормальным или повышенным уровнем ЛПНП; у 12% отмечался высокий уровень ЛПНП с гиперхолестеринемией, а у 41% гипертриглицеридемия, высокий уровень ЛПНП и низкий ЛПВП сочетались с гиперхолестеринемией. Таким образом, частота встречаемости дислипидемии среди детей с гипоталамическим ожирением составила 100%,

что может быть связано с вторичным дефицитом СТГ, который наблюдается практически у всех пациентов после оперативного лечения. МС встречался в группе детей с гипоталамическим ожирением с той же частотой, что и в группе детей с простым ожирением – 41%.

Учитывая выраженную гиперинсулинемию, лежащую в основе патогенеза гипоталамического ожирения, нами было исследовано применение пролонгированного аналога соматостатина — октреотида (Сандостатин ЛАР) в этой группе больных. На фоне терапии Сандостатином ЛАР наблюдалось достоверное выраженное снижение гиперинсулинемии (на 65%) и инсулинорезистентности; но это не сопровождалось значимыми изменениями веса и дислипидемии. Кроме того, у 71% пациентов отмечалось образование камней в желчном пузыре, 57% пациентов развили нарушения углеводного обмена в виде нарушенной толерантности к глюкозе и у 28,5% наблюдался диспептический синдром, что ограничивает применение Сандостатина ЛАР в лечении гипоталамического ожирения у детей.

Очевидно, что ожирение у детей является мультифакторным заболеванием с наследственной предрасположенностью, которая на 30—50% может обуславливать склонность к избыточной массе тела. Всего в публикациях последних лет описано более 430 генов, маркеров и хромосомных участков, связанных с ожирением у людей. Среди редких форм ожирения можно выделить две группы — синдромы, сочетающиеся с развитием ожирения, и моногенные формы ожирения.

Одной из часто встречаемых форм синдромального ожирения является синдром Прадера-Вилли. Приблизительно 70% случаев синдрома Прадера-Вилли обусловлено делецией, 20-28% – материнской дисомией участка 15 хромосомы 15 q11–q12, в оставшихся 2-5% случаях причиной синдрома является мутация импринтингового центра, наследуемая по аутосомно-доминантному типу. В нашем центре накоплен опыт наблюдения за детьми с этой патологией, проводится исследование эффективности и безопасности терапии препаратами рекомбинантного гормона роста.

Из известных гетерозиготных мутаций, достоверно связанных с развитием ожирения, наиболее распространенными являются мутации генов лептин—меланокортинового пути – *LEP*, *LEP-R*, *POMC*, *MC4-R*, *CART*. Нами был описан клинический случай пациента с врожденным дефицитом проопиомеланокортина (мутация в гене *POMC* 2p23.3). В клинической картине было выявлено сочетание вторичной надпочечниковой недостаточности с неопределяемыми в сыворотке крови уровнями АКТГ, предшественником которого является проопиомеланокортин, и кортизола и быстро прогрессирующего ожирения на фоне полифагии.

С учетом полиэтиологического характера ожирения и значительного числа факторов, лежащих в основе его развития, профилактика и лечение ожирения и избыточной массы тела у детей должна носить комплексный характер, включающий не только медицинские, но и социальные аспекты, в частности, коррекцию

питания, вопросы повышения физической активности детей, рекламы продуктов питания, производства продуктов здорового питания.

Важное место уделяется разработке комплексных методов медикаментозной и немедикаментозной терапии, направленных на нормализацию массы тела и предотвращение ее дальнейшего нарастания с возрастом. Основным клиническим подходом к лечению ожирения в подростковом периоде является поведенческая терапия, направленная на изменение питания и увеличение физической активности. Исследуются различные варианты диетотерапии (низкоуглеводная кетогенная диета, диета с низким содержанием жира). Было проведено исследование применения низкоуглеводной кетогенной диеты у 15 детей-подростков, страдающих первичным конституциональным ожирением 1-3-й степени. Критериями оценки являлись динамические изменения веса, липидной фракции крови, динамические изменения в процентном содержании жира по данным денситометрии «Total body», изменения индексов инсулинорезистентности. Полученные данные свидетельствуют, что данный вид лечебной диеты хорошо переносится детьми, нормализуются значения холестерина, триглицеридов, β -липопротеидов в сыворотке крови, снижаются индексы инсулинорезистентности на фоне эффективного снижения веса и аппетита.

Ведутся клинические исследования эффективности и безопасности фармакотерапии ожирения в подростковом возрасте.

Нами продемонстрирована эффективность и безопасность длительной, 12-месячной терапии метформином осложненного ожирения у детей. На фоне применения метформина в дозе 1000 мг/сутки наблюдалось достоверно значимое снижение веса: на $0,97 \pm 0,3$ SDS ИМТ (что составило $12,9 \pm 8,8$ кг или $6,1 \pm 2,1$ ИМТ), что сопровождалось достоверными выраженными изменениями липидного и углеводного обмена: снижением гиперинсулинемии на 57% и инсулинорезистентности; нормализацией липидного спектра крови и гликемического профиля при одновременном снижении уровня лептина на 42% ($p < 0,01$) и увеличения уровня ИРФ-1 на $0,77 \pm 0,18$ SDS ($p < 0,01$). Многофакторность фармакологического действия метформина в сочетании с хорошей переносимостью позволяют рекомендовать включение данного препарата в комплексную терапию осложненного ожирения у детей и подростков.

Было проведено клиническое исследование эффективности и безопасности применения орлистата (Ксеникал) в комплексной терапии ожирения и метаболических нарушений у подростков старше 12 лет. При применении орлистата в течение 6 месяцев в дозе 120 мг 3 раза в сутки отмечался более значительный клинический эффект по сравнению с группой контроля (гипокалорийная диета и аэробные нагрузки). Так в группе детей принимавших препарат отмечалось снижение веса на $0,48 \pm 0,23$ SDS ИМТ, что составило $7,1 \pm 3,7$ кг или $3,3 \pm 1,39$ кг/м², в то время как в группе контроля Δ SDS ИМТ составила $-0,17 \pm 0,27$ ($p < 0,01$), уменьшение окружности талии на $6,1 \pm 5,5$ см против $0,43 \pm 4,75$ см в группе

контроля ($p = 0,03$), снижение процентного содержания жировой ткани, оцененного методом рентгеновской денситометрии на $4,6 \pm 3,25\%$ против $2,16 \pm 2,56\%$ ($p = 0,04$). Вместе с этим отмечались статистически значимые изменения со стороны нарушений углеводного и жирового обмена: значительное снижение базальной (на 49%) и стимулированной (на 41%) инсулиносекреции, нормализация гликемии, снижение уровней общего холестерина и ЛПНП. Была отмечена хорошая переносимость препарата у большинства пациентов. Среди побочных эффектов у части больных отмечались частый стул, метеоризм в первые недели приема препарата, что потребовало отмены препарата только у одного пациента включенного в исследование.

Ожирение – хроническое состояние, и в идеале терапия требует усилий не только одного врача и самого пациента, а также семьи, окружения ребенка и целой команды специалистов, включая психологов, диетологов, эндокринологов. А лучшей тактикой борьбы с ожирением можно считать его профилактику и именно на это должны быть направлены основные силы здравоохранения.