

ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ EPA/UNEPSA 17-й выпуск / 2013 г.

ОБРАЩЕНИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Уважаемые коллеги и друзья!

Предстоящий конгресс «EUROPAEDIATRICS» — мощный полюс притяжения. Наша деятельность вращается вокруг докладчиков и тем, которые они будут освещать. Мы ожидаем докладчиков со всего мира, хотя большинство из них проживает в нашем регионе, то есть в Европе. Эта работа стала возможной благодаря самоотверженности фирм, участвующих в организации конгресса. Некоторые изменения и небольшие поправки, вносимые в тематику конгресса, держат нас в тонусе. Тем не менее программа готова. При объективном взгляде можно выделить две главные особенности, лучше всего определяющие ее качества: (1) баланс тем по клиническим новшествам; (2) важность, придаваемая пропаганде детского здоровья. Совместная с Королевским колледжем педиатрии и детского здоровья церемония открытия, симпозиум совместно со Всемирной организацией здравоохранения

(ВОЗ) — лишь малые части, однако, имеющие долгосрочное воздействие.

Во время Генеральной ассамблеи запланировано проведение новых выборов. Я убежден, что EPA продолжит движение в правильном направлении.

В этой атмосфере подготовки к встрече я хотел бы призвать всех вас принять участие в конгрессе. Помимо известного гостеприимства шотландцев, есть и другие положительные моменты, связанные с географическим положением места проведения конгресса. Оказавшись там, кроме Глазго и близлежащего Эдинбурга, вы сможете взглянуть на Ферт-оф-Клайд и, если удастся, побывать на уникальных островах в Северной Атлантике.

Надеюсь увидеть вас там!

*Мануэль Мойя,
редактор бюллетеня, вице-президент EPA*

СКРЫТЫЕ СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОРАЖАЮТ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, СТРАДАЮЩИХ ОЖИРЕНИЕМ

Мануэль Мойя (Manuel Moja)

Nutrition Growth & Metabolism Unit HUSJ, Аликанте, Испания

Заболевания взрослых, связанные с ожирением (сопутствующие заболевания), включают неалкогольную жировую болезнь печени (от англ. Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD), сердечно-сосудистую патологию, сахарный диабет 2-го типа, респираторные нарушения, гиперурикемию и т.д. Первые три имеют особенно большое значение, так как приводят к ранней смерти. При ожирении у детей и подростков эти состояния также развиваются, однако, часто на них не обращают внимания из-за распространенного мнения, что поздние осложнения наступают уже у взрослых.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (МС)

Резистентность к инсулину — распространенный фактор риска, связанный, как правило, с МС. Этот синдром включает ряд изменений с четкими признаками, легко определяемыми в клинических условиях, и с высокой степенью вероятности позволяет прогнозировать риск сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа, особенно у тучных детей и подростков. Прогностический характер МС вызвал растущий интерес,

особенно после того, как Международная федерация диабета [1] сформулировала критерии диагностики МС у взрослых и детей: абдоминальное ожирение, нарушение гомеостаза глюкозы, дислипемия и артериальная гипертензия (табл. 1). Существует ряд дополнительных признаков, таких как концентрация инсулина в крови натощак, содержание мочевой кислоты, гемоглобина A1c и С-реактивного белка, что повышает точность прогноза. Выявление МС в любом возрасте — показание к жесткому контролю ожирения. Мы должны помнить, что, по данным Центра по контролю заболеваний (Атланта), в США насчитывается более 80 млн человек, включая детей и подростков, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. Как нам известно, количество людей с избыточной массой тела и ожирением приблизительно одинаково с обеих сторон Атлантики, и эта проблема, вероятно, существует и здесь. В связи с этим ВОЗ подчеркнула: для того чтобы избежать таких сопутствующих заболеваний, профилактику ожирения следует начинать в детском возрасте.

Факторы, ведущие к инсулинорезистентности. Пищевые предпочтения, малоподвижный образ жизни

Таблица. Рекомендации Международной федерации диабета по определению группы риска или наличия метаболического синдрома у детей и подростков

Возрастная группа	Ожирение (ОТ)	Содержание триглицеридов	Липопротеиды высокой плотности	Артериальное давление	Концентрация глюкозы в плазме крови натощак
6 лет и более, но моложе 10 лет	≥ 90-й перцентиль	≥ 150 мг/дл	< 40 мг/дл	Систолическое ≥ 130 мм рт.ст. или диастолическое ≥ 85 мм рт.ст.	100 мг/дл или сахарный диабет 2-го типа
10 лет и более, но моложе 16 лет	≥ 90-й перцентиль или менее нижнего уровня взрослого				
16 лет и старше (критерии для взрослых)	≥ 94 см для мужчин и ≥ 80 см для женщин в Европе (этнически специфические значения для других групп)	≥ 150 мг/дл или специальное лечение в связи с высоким содержанием триглицеридов	< 40 мг/дл у мальчиков, < 50 мг/дл у девочек или специальное лечение в связи с низким уровнем липопротеидов высокой плотности	Систолическое ≥ 130 мм рт.ст. или диастолическое ≥ 85 мм рт.ст., или лечение ранее диагностированной артериальной гипертензии	100 мг/дл* или сахарный диабет 2-го типа

Примечание. * — для клинических целей, но не для диагностики МС; если концентрация глюкозы 5,6–6,9 ммоль/л (100–125 мг/дл) и неизвестно о наличии/отсутствии сахарного диабета, необходимо выполнить тест на толерантность к глюкозе. Для диагностики МС необходимо наличие центрального ожирения и двух любых других факторов. ОТ — окружность талии.

и социально-экономические факторы связаны с МС (а также с ожирением). Австралийское исследование Raune показывает, насколько повышенная гликемическая нагрузка, по оценкам 3-дневного анкетирования, увеличивает независимый риск МС [2]. Чрезмерное потребление подслащенных напитков создает дополнительный риск. Повышенное содержание мочевой кислоты в плазме указывает на кардиометаболический риск в соответствии с «NHANES 99-06».

Сидячий образ жизни. При оценке «экранный времени» было отмечено, что время, превышающее 35 ч в неделю, проводимых перед экраном, само по себе подразумевает большую распространенность МС. Контрдоказательство появилось после использования акселерометров, которые показывают, как большая физическая активность связана с более низким BMIz. Недостаточный сон (менее 8 ч в день), изменения окружающей среды (использование техники, отопления и т. п.) также связаны с цепью «ожирение — инсулинорезистентность и сопутствующие заболевания» [3].

Механизмы резистентности к инсулину. Генез резистентности к инсулину проходит в три этапа: (1) *компенсация* — нормальная гликемия за счет гиперинсулинемии; (2) *постпрандиальная гипергликемия*, несмотря на гиперинсулинемию; (3) *стойкая гипергликемия*, которая сигнализирует о переходе от инсулинорезистентности к сахарному диабету 2-го типа, при котором β-клетки поджелудочной железы не способны синтезировать достаточное количество инсулина для поддержания гомеостаза. Гиперинсулинемия увеличивает содержание жира в брюшных адипоцитах за счет активации липазы липопротеинов, что облегчает поглощение глюкозы, естественного предшественника глицерола, и повышает синтез триацилглицерола, являющегося практически единственным компонентом пузырьков жира. Тошачковая гипогликемия связана с глюконеогенезом в печени.

Таким образом, существует два основных механизма. Во-первых, это увеличение содержания жира, жирных кислот и гипергликемия после приема пищи. Последняя вызывает увеличение содержания триацилглицерола в клетках мышц и печени, часть его там превращается в диацилглицерол, который в свою очередь изменяет

белок, известный как инсулин-рецепторный субстрат 1, что приводит к неспособности высокоаффинного транспортера глюкозы GLUT 4 достигать внешних мембран мио-/гепатоцитов в достаточном количестве, что впоследствии приводит к гипергликемии [4]. В нормальных условиях инсулин связан со своим рецептором, он активирует GLUT 4 через инсулин-рецепторный субстрат 1, и, как следствие, восстанавливается нормогликемия. Другие вызывающие глубокий интерес аспекты клеточной основы инсулинорезистентности выходят за рамки этого текста. Второй механизм носит воспалительный характер в результате синтеза и экскреции провоспалительных цитокинов белой жировой тканью, в частности расположенной в брюшной полости. Изучение генома, вероятно, прольет свет на тот факт, почему не у всех тучных людей развивается инсулинорезистентность.

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ (NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE, NAFLD)

NAFLD — одно из сопутствующих ожирению заболеваний, вызываемых накоплением макроvesикулярного жира в гепатоцитах, усугубляемое гиперинсулинемией, с развитием в стеатогепатита. NAFLD — это наиболее распространенная патология печени у детей и подростков.

Жировая дистрофия печени развивается, когда потребление жирных кислот и их синтез *de novo* превышают окисление жирных кислот и их экспорт как липопротеинов и триглицеридов очень низкой плотности. Распространенность варьирует в зависимости от метода. К примеру, если используется ультразвук высокой точности и определение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)/аланинаминотрансферазы (АЛТ), то показатель распространенности колеблется в пределах 10–77%, что явно подразумевает низкую специфичность. J. V. Schwimmer [5] провел аутопсию 742 препаратов, взятых у детей и подростков после смерти в результате несчастного случая. Жировая дистрофия печени (> 5% гепатоцитов, содержащих макроvesикулярный жир, капли диаметром больше ядра) была обнаружена в 97 случаях, 38% пострадавших имели избыточную массу тела или страдали ожирением. Это дает более реалистичный показатель распространенности.

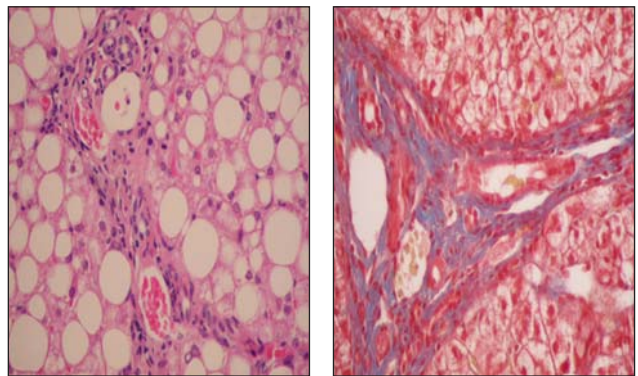
Гистологическое исследование. При детском ожирении характерно развитие макровезикулярного стеатоза портальным воспалением и перипортальной мононуклеарной клеточной инфильтрацией (тип II). При взрослом типе в дополнение к перечисленному имеют место баллонная дистрофия, фиброз и перисинусоидальная инфильтрация. На рис. 1 показан жировой гепатоз печени с типичными для детского возраста изменениями портальной зоны и жировой ткани (без баллонного макровезикулярного стеатоза и воспаления с привлечением мононуклеарных клеток). На изображении справа можно увидеть портальный фиброз. Гистологическое исследование служит «золотым стандартом» для оценки жировых отложений в печени, но биопсия печени является инвазивной процедурой. Следовательно, необходимы строгие критерии для выполнения данного исследования: отложение жира > 40%, повышенная активность АСТ, АЛТ и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), содержание в крови инсулина натощак > 15 мЕд/мл.

Клинические критерии. Несмотря на высокую распространенность, NAFLD в большинстве случаев редко диагностируют, вероятно, потому что необходима клинико-патологическая диагностика, а у большинства детей NAFLD протекает бессимптомно. Диагноз зависит от возможного обнаружения гепатомегалии и повышения активности аминотрансфераз. Если окружность талии превышает 90-й перцентиль, то в этом случае подозрение возрастает, можно даже предполагать фиброз печени [6]. Определение активности печеночных ферментов в сыворотке крови имеет низкую чувствительность и специфичность, но показатели АСТ, АЛТ и ГГТ у тучных пациентов могут оказаться полезными.

Визуализирующие методы исследования. «Золотым стандартом» остается биопсия печени, с ее помощью можно определить степень стеатоза, стадию фиброза печени, оценить степень повреждения ее клеток, но чрескожная биопсия создает определенный риск кровотечения, ее применение требует опыта и стационарных условий. Перед биопсией можно выполнить магнитно-резонансную томографию, чтобы уточнить диагноз и оценить распространенность жировых отложений в печени. Новые методики с использованием внутривенного контрастирования позволяют оценить степень фиброза. Ультразвуковое исследование — менее точный, но наиболее часто используемый метод вследствие его безопасности, доступности и низкой стоимости. Его слабые стороны — возможность обнаружить стеатоз лишь в том случае, когда он превышает 30%, ослабление ультразвукового пучка жировой тканью за пределами печени и субъективность. Ультразвуковую эластографию чаще используют для наблюдения за динамикой фиброза печени у хронических больных. Важно принимать во внимание тот факт, что NAFLD предшествует сахарному диабету 2-го типа и, вероятно, МС как таковому, отсюда и важность его диагностики.

Прогноз. Жировые отложения в печени связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2-го типа в большей степени, чем ожирение без этого сопутствующего состояния. Эволюция хронического NAFLD в стеатогепатит неалкогольной этиологии, затем в ожирение с фиброзом и, наконец, в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному зависит от генетических (генный полиморфизм) и экологических факторов, причем на последние можно влиять, отсюда важность лечения абдоминального ожирения [7, 8].

Рис. 1. Гистопатология, неалкогольная жировая болезнь печени



Лечение. Многостороннее вмешательство в изменение образа жизни служит единственным эффективным способом подхода к NAFLD, даже минимальное снижение избыточной массы тела ведет к улучшению. Добавка или отсутствие метформина или витамина Е не превосходит по результату плацебо [9].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120: 1640–5.
2. O'Sullivan T.A., Lyons-Wall P., Bremner A.P., Ambrosini G.L., Huang R.C., Belin L.J. Dietary glycemic carbohydrate in relation to the metabolic syndrome in adolescents: comparison of different metabolic syndrome definitions. *Diabet. Med.* 2010; 27: 770–8.
3. Nobili V., Svegliati-Baroni G., Alisi A., Miele L., Valenti L., Vajro P. A 360-degree overview of pediatric NAFLD: Recent insights. *J. Hepatol.* 2012; Dec 10. DOI 10.1016/j.hep2012.120003.
4. Erion D.M., Shulman G.I. Diacylglycerol-mediated insulin resistance. *Nature Medicine*. 2010; 16: 400–2.
5. Schwimmer J.B., Deutsch R., Kahen T., Lavine J.E., Stanley C., Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006; 118: 1388–93.
6. Manco M., Marcellini M., De Vito R., Comparcola D., Sartorelli M.R., Nobili V. Metabolic syndrome and liver histology in pediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Int. J. Obes.* 2008; 32: 381–7.
7. Barshop N., Francis C.S., Schwimmer J.B., Lavine J.E. Nonalcoholic fatty liver disease as a comorbidity of childhood obesity. *Ped. Health*. 2009, June 1; 3: 271–81. DOI 10.2217/phe09.21.
8. Day C.P. Clinical spectrum and therapy of non-alcoholic steatohepatitis. *Dig. Dis.* 2012; 30 suppl 1:69–73. DOI: 10.1159/000341128.
9. Reinehr T., Schmidt C., Toschke A.M., Andler W. Lifestyle intervention in obese children with non-alcoholic fatty liver disease: 2-year follow-up study. *Arch. Dis. Child.* 2009; 94: 437–42.