

К вопросу о коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков (по материалам рекомендаций Американской академии педиатрии)

Беловол А.Н., член-корресп., д.мед.н., профессор, Князькова И.И., д.мед.н., доцент кафедры внутренней медицины №1 и клинической фармакологии, Фролова Т.В., д.мед.н., профессор кафедры пропедевтики педиатрии №1 Харьковского национального медицинского университета

Заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) продолжают оставаться одними из важнейших проблем в мире. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения, в 2008 г. от ССЗ умерло 17,3 млн человек, что составило 30% всех случаев смерти в мире. Из этого числа 7,3 млн человек умерло от ИБС и 6,2 млн человек в результате инсульта [1]. По прогнозам экспертов к 2030 году около 23,6 млн человек умрет от ССЗ, главным образом, от болезней сердца и инсульта, которые останутся единственными основными причинами смерти [1]. По оценкам, болезни сердца, инсульт и диабет понижают ВВП на 1-5% в странах с низким и средним уровнем дохода, переживающих быстрый экономический рост, так как многие люди умирают преждевременно. Так, например, подсчитано, что за 10 лет (2006-2015 гг.) Китай потеряет 558 млрд долларов из известного заранее национального дохода из-за болезней сердца, инсульта и диабета вместе взятых [1]. Для реального изменения существующего положения наибольшее значение имеет проведение первичной профилактики ССЗ, в основу которых положена концепция факторов риска ССЗ, подтвержденная многочисленными эпидемиологическими и клиническими исследованиями [2].

На протяжении многих лет доминировала точка зрения о том, что факторы риска в основном влияют на заболеваемость и смертность от ССЗ в пожилом возрасте [3]. Детей, подростков и лиц молодого возраста традиционно относили к группе низкого риска ССЗ. Однако эпидемиологические исследования убедительно показали высокую распространенность сердечно-сосудистой патологии в детском возрасте [4-6]. Так, за последние 7 лет в 2,1 раза возросла частота патологии органов кровообращения среди детей до 14 лет [7], большая часть изменений сердечно-сосудистой системы носит функциональный, зачастую обратимый, характер [4]. Кроме того, установлено, что в возрасте 18-55 лет самая низкая смертность от сердечно-сосудистых причин наблюдается у пациентов с нормальным артериальным давлением (АД) и при отсутствии гиперхолестеринемии и некоторых др. факторов риска [8]. Это исследование положило начало провозглашению новых целей в предупреждении развития ССЗ, начиная с подросткового возраста. Интерес к этой проблеме возрос в последнее десятилетие, когда была установлена высокая распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в этой возрастной группе. В ноябре 2011 г. в г. Орlando (США) на сателлитном симпозиуме Американской ассоциации сердца (АНА) Американская академия педиатрии (ААР) представила новое руководство по раннему выявлению и коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков. Остановимся кратко на отдельных выдержках этих рекомендаций, которые могут быть полезными при оценке состояния здоровья детей и подростков семейным врачам..

Факторы риска ССЗ и развитие атеросклероза у детей.

Атеросклероз – заболевание с очень ранним началом. Многочисленными эпидемиологическими исследованиями было показано, что атеросклероз - это полиэтиологическое заболевание. Немало предпосылок к возникновению атеросклеротического процесса закладывается в детском возрасте, аналогично факторам риска развития ССЗ у взрослых, в частности наследственная отягощенность по преждевременному развитию ССЗ у ближайших родственников, гиподинамия, курение, АГ, дислипидемии, избыточная масса тела и ожирение, нарушения углеводного обмена и др. (табл.1) [9]. Важно подчеркнуть, что существуют еще и специфические факторы риска ССЗ, выявляемые главным образом у детей, такие как перенесенная болезнь Кавасаки или внутриутробная задержка роста плода [10].

Таблица 1. Факторы риска ССЗ [11]

Семейный анамнез

Возраст
Пол
Питание/диета
Гиподинамия
Табакокурение
Повышение артериального давления
Дислипидемия
Избыточная масса тела/ожирение
Сахарный диабет и другие предрасполагающие состояния
Метаболический синдром
Перинатальные факторы
Маркеры воспаления

Атерогенез представляет собой сложный, многоступенчатый процесс, начинающийся с повреждения эндотелия, выстилающего внутреннюю поверхность сосудистой стенки. В ходе прогрессирования заболевания в просвете сосудов формируется фиброзная бляшка, состоящая из покрышки, включающей гладкомышечные клетки и фиброзную ткань под слоем эндотелия, и ядра, содержащего желтоватые жиры. Доказано, что бляшки - результат прогрессирующего воспаления и клеточной пролиферации, возникающей в ответ на различные формы повреждения сосудов. Кульминацией атеросклеротического процесса, развивающегося на протяжении всей жизни, являются инфаркт миокарда, инсульт, заболевания периферических артерий и разрыв аневризмы аорты [12,13].

Несмотря на то, что клинические проявления ССЗ, связанных с атеросклерозом, более свойственны взрослым, чем детям, атеросклеротические повреждения сосудов обнаруживают уже у маленьких детей [14]. Анатомические изменения в аорте, коронарных артериях и артериях почек у подростков и молодых взрослых ассоциируются с факторами риска ССЗ в детстве (рис. 1) [14,15]. Исследование PDAY (Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth) [12] показало, что у подростков 15 лет, умерших от травм, несчастных случаев и др., выраженность атеросклеротического поражения сосудов была тесно взаимосвязана с неблагоприятным профилем традиционных факторов риска. В другом исследовании и с применением аутопсий Bogalusa Heart Study [14] подтверждено, что атеросклеротический процесс начинается в детстве, а наличие и выраженность ранних изменений артерий ассоциируется с наличием и выраженностью стандартных факторов риска, таких как повышение уровней общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ), повышение АД и ожирение.

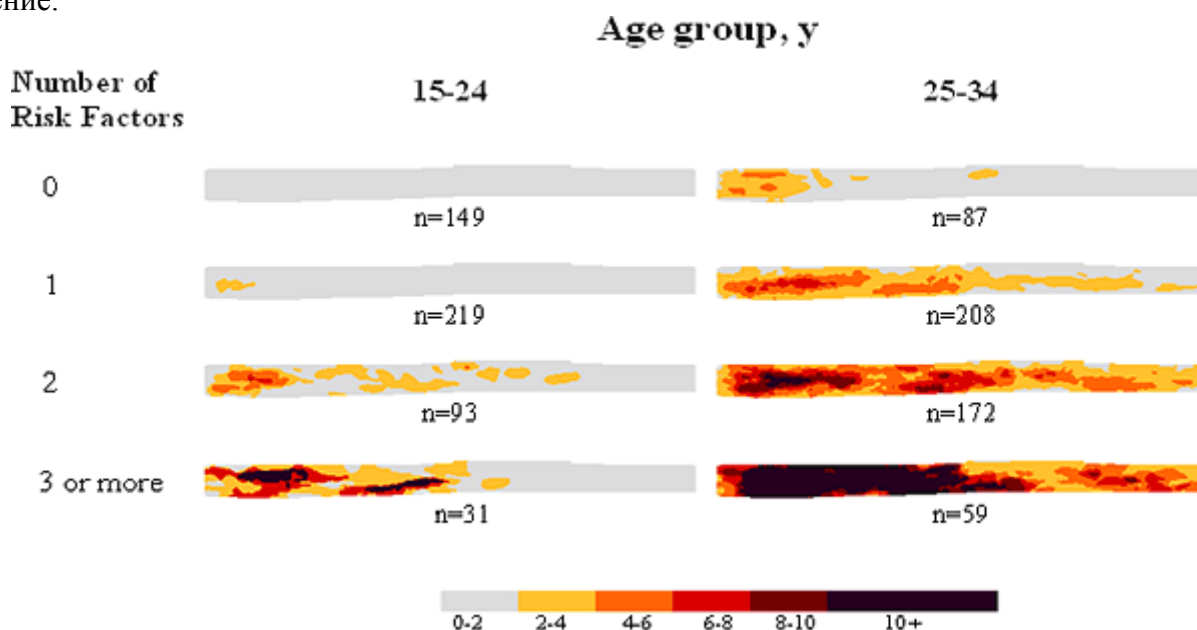


Рис.1. Картина прогрессии атеросклероза в правой коронарной артерии по данным исследования PDAY [12]. Представлена взаимосвязь между количеством идентифицированных факторов риска ССЗ и развитием атеросклероза в правой коронарной артерии в возрастных группах (с помощью карты артериальных сегментов, созданной путем преобразования патологических изменений с помощью компьютерных программ).

В настоящее время изучение развития атеросклероза и поражения органов-мишеней можно осуществлять с помощью неинвазивных методов. Так, с помощью ультрасонографии сонных артерий измеряется толщина интима-медии (ТИМ) сонных артерий, электронно-лучевой компьютерной томографии определяется содержание кальция в стенках артерий, при ультразвуковой визуализации - эндотелий-зависимая дилатация плечевой артерии, обусловленной кровотоком (flow-mediated dilation - FMD), при эхокардиографии - масса миокарда левого желудочка (ЛЖ).

Продемонстрировано, что у подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и значительным повышением уровня ХС ЛПНП выявляется возрастание содержания кальция в коронарных артериях, увеличение ТИМ и нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации [16,17]. У детей с артериальной гипертензией (АГ) наблюдается увеличение ТИМ и массы ЛЖ, а также эксцентрический тип ремоделирования ЛЖ [18,19]. У детей с сахарным диабетом 1 типа определяется эндотелиальная дисфункция и по данным некоторых исследований увеличивается ТИМ. Отмечено, что у детей и лиц молодого возраста с отягощенным семейным анамнезом по инфаркту миокарда наблюдается увеличение ТИМ и содержания кальция в коронарных артериях, а также нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации [20, 21]. Установлена взаимосвязь между эндотелиальной дисфункцией, определяемой с помощью ультразвука и плетизмографии, и курением (пассивным и активным) и ожирением [22,23]. Причем у детей с избыточной массой тела регулярные физические нагрузки улучшают эндотелиальную функцию. Продемонстрировано, что у детей с тяжелой формой ожирения и нарушением толерантности к глюкозе гипертрофия ЛЖ ассоциируется с увеличением смертности [24].

На сегодняшний день проведено большое количество проспективных научных исследований, подтверждающих, что обнаружение повышенного уровня ОХ в детском возрасте коррелирует с ранней манифестацией атеросклероза у взрослых. Так, в 4-х исследованиях [25-30] проведено изучение взаимосвязи между факторами риска у детей и лиц молодого возраста (ХС ЛПНП, ХС не-ЛПВП-С и сывороточных аполипопротеинов, ожирение, АГ, курение и сахарный диабет) и наличием субклинического атеросклероза в зрелом возрасте. Данные большинства исследований [26,27,29] свидетельствуют о том, что факторы риска, оцененные в детском и подростковом возрасте, были лучшими предикторами тяжести атеросклероза у взрослых, чем факторы риска, определяемые при наличии субклинического атеросклероза.

Повышение артериального давления.

Артериальная гипертензия (АГ) определяется как состояние, при котором средний уровень систолического АД и/или диастолического АД, рассчитанный на основании трех отдельных измерений, равен или превышает 95-й перцентиль кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста.

АГ является существенным и независимым фактором риска раннего развития ССЗ, которые определяют качество жизни [31]. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что истоки ее лежат в детском и подростковом возрасте [32]. В эпидемиологических исследованиях установлено, что анамнез эссенциальной гипертензии взрослых начинается в детском возрасте, чаще манифестирует в 14-15 лет и персистирует на протяжении всей жизни [33, 34]. У детей частота АГ колеблется от 2,4 до 18% [35, 36]. У половины детей заболевание протекает бессимптомно, что затрудняет его выявление, а значит и своевременное лечение. Вариация в показателях распространенности АГ в детских и подростковых популяциях представленных исследований отражает главным образом принятую методологию оценки АД: критерий нормальности показателей АД, возраст, количество визитов и количество измерений на каждом визите, продолжительность проспективного наблюдения [37].

Тесная связь повышенного АД с развитием в дальнейшем гипертонической болезни требует внимательного отношения к каждому факту повышения АД у ребенка. Отмечено, что появление и прогрессия АГ у детей также тесно связано с наличием факторов риска, персистируют во взрослую жизнь, осложняют течение АГ и способствуют развитию ранних кардиоваскулярных осложнений [35].

В возрастной группе от 3 до 11 лет, ожирение становится все более важной причиной повышения АД. Повышенное АД у подростков в сочетании с избыточной массой тела и ожирением являются самыми мощными предикторами развития АГ во взрослой жизни.

В обновленной версии эксперты рекомендуют проводить ежегодную оценку АД у всех детей старше 3 лет. Для выявления АГ, избыточной массы тела и ожирения у подростков, последующего контроля за их возрастной динамикой, эффективностью лечебных и профилактических мероприятий требуется немного - использовать стандартные методы оценки их антропометрических параметров и уровней АД. Данная возрастная группа дает возможность раннего вмешательства в процесс развития ожирения, что позволяет врачу сосредоточиться на поддержании веса в процессе роста ребенка, в отличие от потери веса в будущем. Важное место отводится диете и физической активности. Кроме того, ежедневное потребление натрия должно быть ограничено.

Состояния, при которых следует контролировать АД у педиатрических пациентов до 3 лет представлены в табл.2.

Таблица 2. Состояния, при которых следует измерять АД у педиатрических пациентов младше 3 лет [11]

Патология раннего возраста (недоношенность, внутриутробная гипотрофия и др. осложнения новорожденных, требующие интенсивной терапии)

Врожденные пороки сердца

Рецидивы инфекции мочевыводящих путей, гематурия или протеинурия

Установленная патология почек или урологические пороки развития

Отягощенная наследственность по заболеваниям почек

После трансплантации органов

Злокачественные новообразования или трансплантации костного мозга

Прием лекарственных средств, способных вызвать повышение АД

Другие системные заболевания, ассоциированные с АГ (нейрофиброматоз, туберозный склероз и др.)

Повышение внутричерепного давления

Эксперты во всех возрастных группах рекомендуют проводить оценку массы ЛЖ с помощью эхокардиографии с целью выявления поражения органов-мишеней. Исследование следует проводить у пациентов с АГ 2-ой стадии и с персистенцией 1 стадии АГ. Такой подход помогает в определении необходимости фармакологической коррекции АГ.

Использование гипотензивных препаратов у детей и подростков осложнено недостаточной научной базой данных, касающихся эффективности лекарственных препаратов и особенностей их фармакокинетики у детей, а также отсутствием рекомендаций со стороны производителей лекарств по применению многих препаратов в детском и подростковом возрасте. Существенно затрудняет применение гипотензивных препаратов и отсутствие четких возрастных формулярных рекомендаций.

Дислипидемия.

У детей с семейной предрасположенностью особенно актуально раннее выявление предвестников атеросклероза. Один из основных механизмов формирования атеросклероза - нарушение липидного обмена, которому, несомненно, следует уделять особое внимание. Дислипидемии представляют собой своеобразный фундамент атеросклеротического процесса. У больных с атеросклерозом нарушения липидного обмена могут иметь различные проявления: увеличение уровня атерогенных фракций - ХС ЛПНП, холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), способствующих доставке холестерина в ткани; снижение

уровня антиатерогенной фракции - холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), благодаря которым происходит экстракция холестерина из периферии. Нарушение соотношения транспортных белков (апопротеинов), интенсификация окислительной модификации ХС ЛПНП, высокий уровень ЛП(а), который является ингибитором активации плазминогена, что в результате приводит к подавлению фибринолиза и тромбозу [39]. Все выявленные нарушения могут быть обусловлены наследственными факторами, которые, в свою очередь, активизируются под влиянием факторов риска.

Продемонстрировано, что содержание липидов в сыворотке крови в раннем детстве нарастают, и достигают значений, обнаруживаемых у молодых взрослых примерно к 2 годам [40]. Последний результат важен при формулировании рекомендаций в отношении скрининга, так как концентрации в возрасте до 2-х лет могут не отражать те величины, которые будут иметь место в последующие годы детства или во взрослом возрасте. Уровни ОХС и ХС ЛПНП выше у девочек, чем у мальчиков ($p < 0,005$), снижаются в период полового созревания (с 10 до 15 лет) и затем снова повышаются [41,42]. После полового созревания уровни холестерина ЛПВП (ХС ЛПВП) у девочек выше, чем у мальчиков. Уровни липидов также зависят от расовой и этнической принадлежности. В 1988-1994 гг около 10% подростков имели гиперхолестеринемию, то есть, уровень ОХС >200 мг/дл [41]. Существенное значение для риска ССЗ имеет сохранение показателей липидов в течение жизни (tracking), состоящее в том, что дети будут устойчиво сохранять свой перцентиль распределения в течение жизни. Так, примерно у 50% детей с исходными уровнями ОХС или ХС ЛПНП >75 перцентиль эти уровни оставались повышенными спустя 12 лет [43]. Ожирение, курение и использование оральных контрацептивов с подростковых лет жизни ухудшают профиль липидов у взрослого [44].

Эксперты рекомендуют ввести в рутинную практику периодических осмотров оценку уровня ХС у всех детей. Скрининг ХС должен проводиться не менее 1 раза у детей 9-11 лет и повторно по достижении ими возраста 17-21 года. Это положение отличает настоящую версию рекомендаций от предыдущей, в которой исследование содержания ХС в крови считалось необходимым только у детей с семейным анамнезом ССЗ и высоким уровнем ХС. Выявление дислипидемии и проведение терапевтических вмешательств предполагает обратимость или замедление прогрессирования заболевания, поскольку в этом возрасте более эффективно изменение образа жизни, чем у людей в двадцать-тридцать лет. Кроме того в этой возрастной группе осуществляется регулярный контакт с системой здравоохранения.

Как отмечалось выше, атеросклероз начинает развиваться в детском возрасте. При этом степень развития данного заболевания напрямую связана с наличием и интенсивностью традиционных факторов риска ССЗ. Родственники первой линии родства педиатрических пациентов, как правило, молодого и среднего возраста, поэтому наличие у них ССЗ не может быть корректным маркером повышенного риска таковых у детей. В связи с этим специалисты ААР предлагают расширить изучение семейного анамнеза и учитывать наличие ССЗ заболеваний у родственников второй линии родства. В свою очередь, положительный семейный анамнез должен интенсифицировать оценку факторов риска ССЗ и ребенка.

Характеристика уровней липидного профиля представлена в табл.3, 4.

Таблица 3. Характеристика показателей липидного обмена у детей и подростков* [11]

Показатель	Желательный	Пограничный	Высокий
ОХС	<170	170-199	≥ 200
ХС ЛПНП	<110	110-129	≥ 130
ХС не-ЛПВП**	<120	120-144	≥ 145
АпоВ	<90	90-109	≥ 110
Триглицериды			
0-9 лет	<75	75-99	≥ 100
10-19 лет	<90	90-129	≥ 130

Показатель	Желательный	Пограничный	Низкий
ХС ЛПВП	>45	40-45	<40

АпоА-I***	>120	115-120	<115
-----------	------	---------	------

Таблица 4. Характеристика показателей липидного обмена у лиц молодого возраста* [11]

Показатель	Желательный	Пограничный	Высокий
ОХС	<190	190-224	≥225
ХС ЛПНП	<120	120-159	≥160
ХС не-ЛПВП**	<150	150-189	≥190
Триглицериды	<115	115-149	≥150

Показатель	Желательный	Пограничный	Низкий
ХС ЛПВП	>45	40-44	<40

Примечания: * - Значения представлены в мг/дл. Для перевода в единицы СИ следует результаты общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности холестерина (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности холестерина (ЛПВП), и ХС не-ЛПВП разделить на 38,6, а для триглицеридов (ТГ) - на 88,6; ** - ХС не-ЛПВП (определяется путем вычитания ХС ЛПВП от общего ХС); *** - Апопротеин А-1 (АпоА-1) является основным компонентом ЛПВП, которые переносят ХС из периферических тканей в печень.

Причины вторичных гиперлипидемий суммированы в табл.5.

Таблица 5. Причины вторичных гиперлипидемий [11]

Экзогенные	Алкоголь Медикаментозная терапия: - кортикостероиды - изоретиноин - бета-блокаторы - некоторые оральные контрацептивы - отдельные препараты для химиотерапии - некоторые антиретровирусные препараты
Эндокринологические заболевания / метаболические нарушения	Гипотиреоз / гипопитуитаризм Сахарный диабет 1 и 2 типа Беременность Синдром поликистоза яичников Липодистрофия Острая интермиттирующая порфирия
Патология почек	Хроническая болезнь почек Гемолитико-уремический синдром Нефротический синдром
Инфекционные заболевания	Острая вирусная / бактериальная инфекция * Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) Гепатит
Патология печени	Заболевания печени и обструктивное поражение билиарного тракта / состояния холестаза Билиарный цирроз Синдром Алагилла
Системные заболевания	Системная красная волчанка Ювенильный ревматоидный артрит
Болезни накопления	Гликогеноз Болезнь Гоше Цистиноз Болезнь Тея-Сакса Болезнь Нимана-Пика
Другие	Болезнь Кавасаки Нервная анорексия

	После трансплантации органов Выжившие после рака Прогерия Идиопатическая гиперкальциемия Синдром Клайнфельтера Синдром Вернера
--	---

Примечание: * - исследование отложить до ≥ 3 недель после инфекции.

В общей популяции детей и подростков должна проводиться первичная профилактика, направленная главным образом на оздоровление образа жизни, как ребенка, так и всех членов его семьи. Дети и их родители должны получать в доступной для них форме информацию о здоровом образе жизни, имеющихся у них факторах риска и их возможных последствиях.

У здоровых детей для нормализации повышенного уровня ХС зачастую достаточно коррекции питания и повышение физической активности. Основными принципами гипополипидемической диеты являются: снижение веса при его избытке; общая калорийность диеты обеспечивается на 55% углеводами, 10-15% белками и до 30% жирами, включая по 10% насыщенных, моновенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот, холестерина менее 300 мг/день и 35 мг/день клетчатки, получаемой в основном в виде бобовых, а также других овощей и фруктов (CHILD-1). Через 3 мес, в случае неэффективности стандартной диеты, потребление жиров следует ограничить до менее 25-30% суточной калорийности, включая менее 7% за счет насыщенных жирных кислот, а холестерина – до менее 200 мг/сут (CHILD-2-ЛПНП). Большинство исследований по оценке гипополипидемической диеты проведены с участием детей 8-11 лет. Эти исследования продемонстрировали безопасность диеты и имели результатом значительное снижение уровней ХС ЛНП в группе вмешательства.

Краткосрочное использование растительных веществ в дозах до 20 г в день, - станоловых и стероловых эфиров, содержащихся в некоторых сортах маргарина, - является безопасной стратегией; однако долгосрочное использование таких веществ не исследовано и поэтому возможно только у детей, у которых на фоне коррекции питания не отмечается изменений.

Решение о необходимости медикаментозной терапии должно основываться не менее чем на двух и более анализах липидного профиля натощак, полученных с интервалом в 2 нед, но не более 3 мес (уровень доказательности С).

Через 6 мес проведения модификации образа у педиатрического пациента 10 лет и старше, в случае не достижения целевых уровней ХС, может назначаться лекарственная терапия [11]:

- при уровне ХС ЛПНП ≥ 190 мг/дл,
- при уровне ХС ЛПНП 160-189 мг/дл у детей с наличием в семейном анамнезе случаев раннего развития ССЗ или при наличии по крайней мере 1 фактора риска высокого уровня или 2-х и более дополнительных факторов риска умеренного уровня (табл. 6 и 7) (уровень доказательности В);
- если уровень ХС ЛПНП остается ≥ 130 до 159 мг/дл после модификации образа жизни у педиатрических пациентов в возрасте ≥ 10 лет с наличием по крайней мере 2-х факторов риска высокого уровня или одного фактора риска высокого уровня в сочетании с 2-мя факторами риска умеренного уровня (табл. 6 и 7) (уровень доказательности С);
- детям с сахарным диабетом и ХС ЛПНП ≥ 130 мг/дл.

Таблица 6. Факторы риска умеренного и высокого уровня при определении дислипидемии [11]

(+) Семейный анамнез: по инфаркту миокарда, стенокардии, кардиохирургическому вмешательству (аортокоронарное шунтирование, стентирование, ангиопластика), внезапной сердечной смерти у родителей, бабушки и дедушки, тети или дяди (мужчины <55 лет, женщины <65 лет)
Факторы риска высокого уровня: АГ, требующая медикаментозной терапии (АД ≥ 99 -й перцентили + 5 мм рт.ст.) Курение сигарет в настоящее время ИМТ ≥ 97 перцентили

Наличие состояний высокого риска (табл. 7) (Сахарный диабет также относится к факторам риска высокого уровня, но здесь они классифицируются как состояние с высокой степенью риска; в рекомендациях Adult Treatment Panel III для взрослых сахарный диабет считается эквивалентным ССЗ).
Факторы риска умеренного уровня: АГ, не требующая лекарственной терапии ИМТ \geq 95% перцентили, $<$ 97% перцентили ХС ЛПВП $<$ 40 мг/дл Наличие состояний умеренного риска (табл. 7)

Таблица 7. Специфические факторы риска (состояния) ССЗ [11]

Высокого риска Сахарный диабет 1 и 2 типа Хроническая болезнь почек / терминальной стадией почечной недостаточности / после почечной трансплантации После пересадки сердца Болезнь Kawasaki с образованием аневризм
Умеренного риска: Болезнь Kawasaki с регрессом коронарных аневризм Системные заболевания (системная красная волчанка, ювенильный ревматоидный артрит) Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) Нефротический синдром

У детей 10 лет и старше с уровнем ХС ЛПНП 130-190 мг/дл и негативном семейном анамнезе по ССЗ у родственников первой степени родства при отсутствии факторов риска умеренного или высокого уровня следует продолжить диетотерапию (CHILD 2-ЛПНП), а также проводить коррекцию веса в случае, если ИМТ \geq 85-й перцентили [11]. Фармакологическая терапия обычно не требуется, но может рассматриваться назначение секвестрантов желчных кислот после консультации с липидологом. В исследованиях с применением секвестрантов желчных кислот (ионообменные смолы) у детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет с ХС ЛПНП от 131 до 190 мг/дл наблюдалось снижение общего ХС на 7-17% и ХС ЛПНП на 10-20% в ряде случаев с небольшим увеличением уровня триглицеридов. Желудочно-кишечные нежелательные эффекты и то, что эти медикаменты трудно принимать ограничивают их использование у детей. Лекарственные средства представлены в виде порошка, который надо смешивать с водой или в виде больших таблеток, которые нельзя разломать. Сравнение двух форм у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией показало, что приверженность к лечению была низкой при использовании обеих форм.

Целевым уровнем гиполипидемической терапии у детей и подростков является снижение ХС ЛПНП до $<$ 95 перцентили (\leq 130 мг/дл) [11].

Эксперты отмечают, что у детей в возрасте от 8 до 9 лет с уровнем ХС ЛПНП \geq 190 мг/дл после модификации образа жизни с отягощенным семейным анамнезом по раннему развитию ССЗ или при наличии 2-х дополнительных факторов риска умеренного уровня можно рассмотреть назначение статинов (уровень доказательств В).

Терапию статинами следует начинать с наименьшей дозировки однократно в день. Во время статинотерапии необходимо мониторингирование клинических симптомов со стороны костно-мышечной системы (миалгии, мышечная слабость) и печеночных трансаминаз и креатинкиназы (уровень доказательств А). После терапии на протяжении 4-х недель необходимо сравнить уровни ХС ЛПНП, креатинкиназы, АЛТ, АСТ с начальными показателями. Терапию можно продолжить, если у пациентов получены целевые уровни ХС ЛПНП без патологических отклонений контрольных лабораторных показателей. Повторную оценку проводят через 8 нед, 3 мес.

Пациенты с нарушениями лабораторных показателей или побочными реакциями должны прекратить прием препаратов, пока параметры не возвратятся к норме.

В случае недостижения целевых уровней ХС ЛПНП по крайней мере через 3 мес лечения, доза препарата может быть увеличена на 1 шаг (обычно 10 мг). Если уровень ХС ЛПНП еще не достигает целевых значений через 3 мес. Возможно увеличение дозы на 1 шаг. Риск и эффективность эскалации доз изучено в нескольких клинических исследованиях по применению статинов у педиатрических пациентов, в которых продемонстрирована безопасность такой терапии (уровень доказательств В). В качестве альтернативы специалист-липидолог может добавить секвестрант желчных кислот или ингибитор абсорбции холестерина (уровень доказательств В).

Следует знать об особенностях взаимодействия статинов с лекарственными средствами (циклоспорином, фибратами, никотиновой кислотой, эритромицином, противогрибковыми средствами, нефазодоном и протеазными ингибиторами ВИЧ) и противопоказаниях (беременность и т. д.).

Избыточная масса тела и ожирение. За последние 20 лет ожирение стало международной проблемой [45]. Особое внимание исследователей привлекает ожирение, возникшее в период пубертата (Каюшева И.В., 1976; Старкова Н.Т. 2004). По данным ВОЗ, в мире более 155 млн детей имеют избыточный вес, более 40 млн – клиническое ожирение, причем у 20 млн детей ожирение выявлено в возрасте младше 5 лет [46]. В 2009 г. в США выявлено 17% детей в возрасте 12–24 месяцев с избыточным весом и ожирением [47]. Эти данные вызывают обеспокоенность не только медицинской общественности, но и широких слоев населения. В газете Washington Post от 06.2011 г. высказывается мнение о необходимости принятия самых серьезных мер предупреждения ожирения у детей и приводятся данные о наличии ожирения у детей старше 6-месячного возраста [48].

Эпидемиологические исследования неоднократно демонстрировали, что ожирение способствует развитию атеросклероза и его острых клинических проявлений, таких как инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, внезапная смерть, периферические сосудистые заболевания. Установлена связь ожирения и дислипидемии с темпами прироста ТИМ общей сонной артерии [49] и изменением эластических свойств артерий [50]. Ожирение повышает риск развития сахарного диабета 2 типа, остеоартроза, онкологических заболеваний, таких как рак эндометрия, молочной железы, толстой кишки, связано с возросшими рисками нетрудоспособности и смертности [51], способствует снижению качества жизни [52].

В настоящее время жировая ткань характеризуется исследователями не только как энергетическое депо, но и как эндокринный орган, вовлеченный в регуляцию жирового и углеводного обменов, системного воспаления, пищевого поведения. Участие в регуляции осуществляется через секрецию ряда адипокинов. Адипонектин представляет особый интерес, так как обладает ангиопротективным эффектом, способностью улучшать чувствительность к инсулину, липидный спектр [53]. Низкий уровень адипонектина ассоциируется с атерогенной направленностью метаболических изменений. Значение адипонектина и его взаимосвязь с определенными клиническими и лабораторными показателями при различных формах ожирения пока изучены недостаточно полно.

Избыточный вес в детстве зачастую сохраняется и в зрелом возрасте [54]. Ранний дебют ожирения усугубляет в будущем уже имеющиеся метаболические нарушения и повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний даже у молодых пациентов [55]. В исследовании The Harvard Growth Study [56] было обнаружено, что избыточный вес в юности является предиктором целого ряда заболеваний таких, как ИБС, рак толстой кишки, подагра - у мужчин, ИБС и артриты - у женщин.

В обсервационных исследованиях идентифицированы группы высокого риска развития ожирения:

- дети с ИМТ в пределах между 85 и 95-й перцентилями;
- дети с положительным семейным анамнезом по ожирению у одного или обоих родителей;
- быстрая прибавка в весе, не соответствующая росту, определяемая с 1-го года жизни;
- чрезмерное увеличение веса в подростковом возрасте, особенно у девочек афроамериканок;

- изменение физической активности с высокой в детстве до меньшей или полного отсутствия (в частности, ранее участвовали в соревнованиях и прекратили занятия спортом в подростковом возрасте).

Ожирение диагностируется при показателях ИМТ >95-го перцентиля, а избыточная масса тела – при ИМТ от 85-го до 95-го перцентиля.

У детей старше 6 лет (ИМТ \geq 95-й перцентили) без сопутствующих заболеваний получены убедительные доказательства эффективности в борьбе с ожирением комбинированной программы по снижению веса, включающей рекомендации по изменению образа жизни, питанию (отрицательный энергетический баланс) и увеличению физической активности (уровень доказательности А). При этом диетические рекомендации необходимо составлять индивидуально для каждого ребенка с учетом исходных размеров тела, энергетических потребностей, связанных с ростом и уровня физической активности (класс D). Важно отметить, что эффективность различных диет у детей и подростков с ожирением изучено недостаточно. Так, увеличение в рационе кукурузных отрубей, пшеничной муки, пшеничных отрубей, овсяных хлопьев, муки кукурузных зародышей, или глюкоманнана не приводило к существенному снижению веса (класс А).

Продемонстрировано, что у лиц молодого возраста с избыточным весом и ожирением комбинация диетотерапии с физическими нагрузками оказалась более эффективной в снижении веса и ИМТ по сравнению с изолированной диетотерапией. В тяжелых случаях может использоваться медикаментозная терапия (или даже хирургическое лечение). Так, у подростков с ИМТ \geq 95-й перцентили и подростков с ИМТ более 35 кг/м², независимо от наличия коморбидных состояний, в случае невозможности существенного снижения веса с помощью указанных программ, назначают медикаментозную терапию. Эксперты подчеркивают, что лекарственная терапия для коррекции веса, проводимая опытным врачом, безопасна и эффективна в течение 4-12 мес. Данные в отношении безопасности и эффективности при более длительном приеме препаратов отсутствуют.

Важно подчеркнуть, что огромную роль в предупреждении ожирения играют образование родителей в вопросах детского питания и знания врачей о причинах развития и мерах по предупреждению ожирения.

Метаболический синдром. Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс взаимосвязанных нарушений углеводного и жирового обмена, механизмов регуляции АД и функций эндотелия, формирующихся на фоне нейроэндокринной дисфункции, в условиях пониженной чувствительности тканей к инсулину - инсулинорезистентности (ИР) [57]. Считается, что все компоненты МС генетически обусловлены, а объединяющей основой данных проявлений является первичная ИР и сопутствующая ей системная гиперинсулинемия (ГИ), природа возникновения которых гетерогенна.

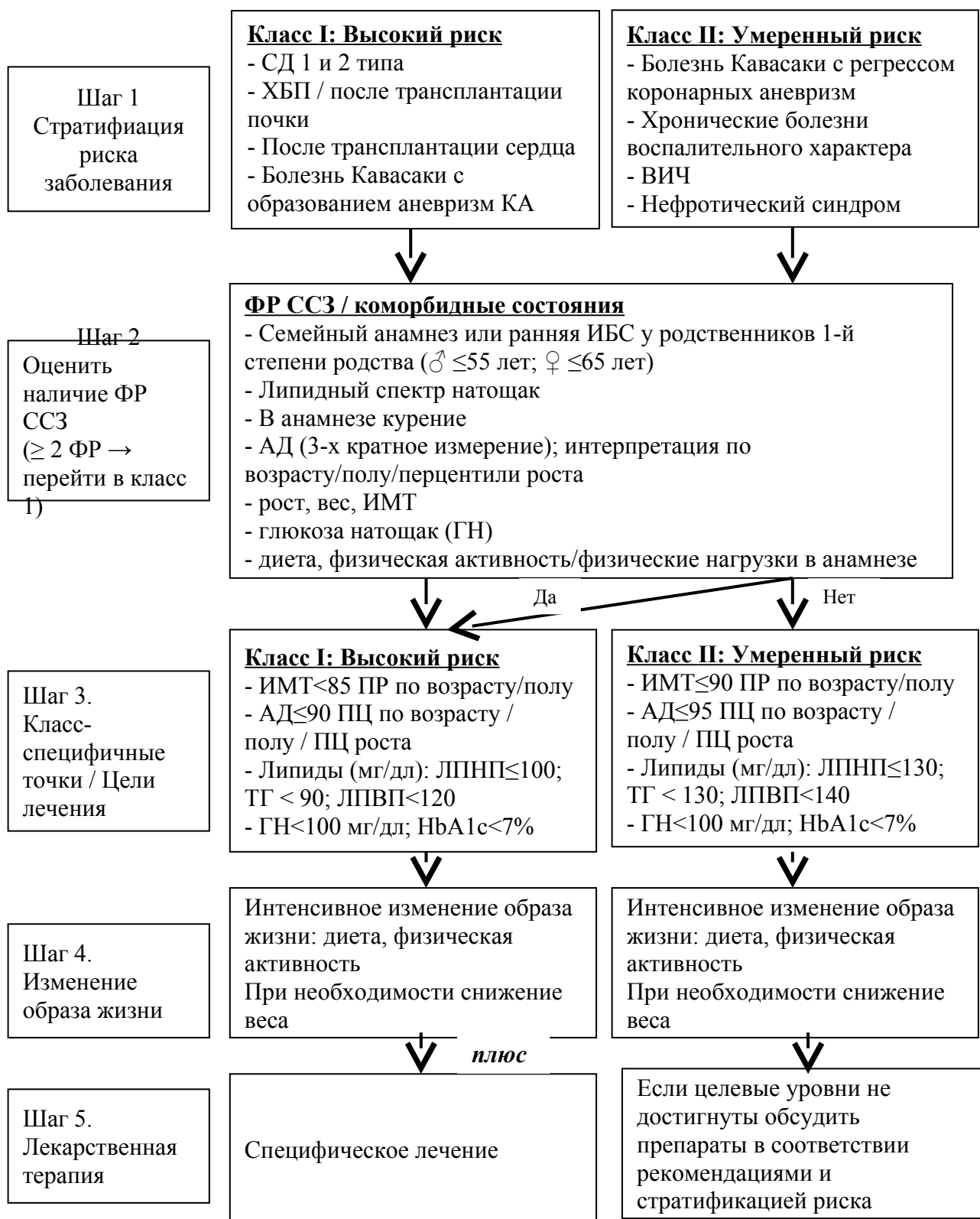
В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что истоки метаболических нарушений уходят корнями в ранний возраст, а высокая распространенность составляющих МС (ожирения, АГ, нарушения толерантности к глюкозе - НТГ) в детской популяции [58] и их негативное влияние на развитие метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний во взрослой жизни [59] обуславливают актуальность изучения данной проблемы и разработку подходов к лечению и профилактике МС, начиная с этой возрастной группы [60]. Так, распространенность МС в детском возрасте колеблется от 4 до 28,7% в общей популяции и значительно выше среди детей и подростков с ожирением [61]. Столь значительный разброс, по всей вероятности, связан с отсутствием унифицированных подходов к диагностике МС, причем разногласия касаются как самих диагностических признаков, так и отрезных точек для их определения (особенно критериев диагностики ожирения и АГ). Кроме того, не определены критерии формирования групп риска по развитию изменений сердечно-сосудистой системы для детей с МС, несмотря на то, что в состав данной патологии входят нарушения углеводного и липидного обменов, повышенное АД и абдоминальный тип ожирения, которые могут привести к различным изменениям в организме [62]. При этом если для одних из них связь с патологией сердечно-сосудистой системы не вызывает сомнений, как например для АГ [63], то для других она не столь однозначна, например

для нарушений углеводного обмена в виде гликемии натощак или НТГ [64,65]. До сих пор не решен вопрос об этапах развития МС, в качестве пускового звена рассматривается инсулинорезистентность, АГ, дислипидемии и генетическая предрасположенность, при этом высказываются убедительные концепции в пользу каждой из точек зрения [66, 67]. Несомненно, что определение того, какой компонент первичен в развитии МС, поможет в разработке программ профилактики и снизит ее стоимость.

Эксперты считают, что в настоящее время МС не следует рассматривать как отдельный фактор риска в детском и подростковом возрасте. Основной целью профилактики и лечения является предотвращение или снижение общего риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой заболеваемости, характерной для МС. В детском и подростковом возрасте на первый план выходит профилактика формирования и развития составляющих МС. На любом этапе развития заболевания важны мероприятия, направленные на формирование здорового образа жизни, борьбу с избыточной массой тела, переизбытком и несбалансированным питанием, оптимизацию двигательного режима, отказ от вредных привычек. Наиболее эффективным методом воздействия практически на все компоненты МС является борьба с избыточной массой тела. Так у взрослых в Программе по предупреждению Диабета (Diabetes Prevention Program) снижение веса на 5-7% снижало риск развития диабета [68]. Снижение массы тела на 10–15% от исходной способствует повышению чувствительности к инсулину, улучшает показатели углеводного и липидного обмена, снижает системную ГИ и АД. Данные эффекты достигаются путем рационального питания в сочетании с индивидуально подобранной физической нагрузкой.

Маркеры воспаления. Поскольку воспаление является важной частью развития и прогрессии атеросклероза у взрослых, маркеры воспаления являются независимым фактором риска при проведении скрининга. В то же время группа экспертов пришла к выводу, что в настоящее время не достаточно доказательств в отношении целесообразности определения маркеров воспаления у детей и тем более включения их в перечень обязательных определений в этой возрастной группе.

В целом пошаговая стратификация риска и лечения у педиатрических пациентов с факторами риска раннего атеросклероза и ССЗ представлена на схеме 1.



Примечания: Шаг 1. Стратификация риска процесса

Шаг 2. Оценить все ФР ССЗ. При ≥2 коморбидных состояниях, перевести пациента со II в I класс для последующего лечения

Шаг 3. Класс-специфическое лечение до достижения целевых уровней

Шаг 4. Начальная терапия. Для класса I начальное лечение – изменение образа жизни + соответствующее лечение. Для класса II – изменение образа жизни.

Схема 1. Стратификация риска и лечение педиатрических пациентов с факторами риска раннего атеросклероза и ССЗ [69].

Таким образом, раннее обнаружение и модификация известных факторов риска ССЗ позволит гарантировать детям здоровое будущее, поскольку молодые люди с более низким кардиоваскулярным риском впоследствии реже страдают атеросклерозом и менее подвержены ССЗ..

1. Информационный бюллетень ВОЗ N317.- 2011.- Сентябрь // <http://www.who.int>
2. Кисляк О.А., Петрова Е.В., Чиркова Н.Н. Особенности эссенциальной артериальной гипертензии в подростковом возрасте // Сердце. 2006. - Т.5, №4. - С. 190.
3. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003 // J Hypertens. 2003 Jun; 21(6):1055-76.
4. Александров А.А., Розанов В.Б., Ледяев М.Я. Методика измерения и оценки артериального давления у детей и подростков // Учебное пособие. Волгоград. - 2004. - 24с.
5. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей: Руководство для врачей. В 2 т. Т.2. - М.: Медицина, 1987. – 480 с.
6. Лебедькова С.Е., Евстифеева Г.Ю. Политика и стратегия профилактических программ хронических неинфекционных заболеваний у школьников // Педиатрия. - 2011. - Том 90, N1. - С. 112-117
7. Щербакова М.Ю. Метаболический синдром – взгляд педиатра // Лечащий врач.- 2008.- №7
8. Thomas F, Bean K., Guize L. et al. Cardiovascular Mortality in Overweight Subjects The Key Role of Associated Risk Factors // Hypertension. 2005;46:654-659
9. Старцева А.И., Щербакова М.Ю., Погода Т.В. Факторы риска атеросклероза // Педиатрия. 2005. - №3. - 93-95
10. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации // Всероссийское научное общество кардиологов, Москва, 2011
11. **Рек**Kavey Rae-Ellen W., Simons-Morton D.G., de Jesus J.M. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report // Pediatrics.- 2011.- Vol. 128.- Suppl. 5
12. McGill HC, Jr, McMahan CA, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st century. Implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Study. Circulation 2008;117:1216-1227
13. Napoli C, Lerman LO, de Nigris F, Gossi M, Balestrieri ML, Lerman A. Rethinking primary prevention of atherosclerosis-related disease. Circulation 2006;114:2517-27.
14. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, III, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. N Engl J Med 1998;338(23):1650-1656.
15. Mahoney L.T., Burns T.L., Stanford W. et al. Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with coronary artery calcification in young adults: the Muscatine Study // J. Am. Coll. Cardiol. 1996; 27: 277-284
16. Tonstad S, Joakimsen O, Stensland-Bugge E, Ieren TP, Ose L, Russell D, Bonna KH. Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and control subjects. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996;16:984-991.
17. Gidding SS, Bookstein LC, Chomka EV. Usefulness of electron beam tomography in adolescents and young adults with heterozygous familial hypercholesterolemia. Circulation 1998;98:2580-2583.
18. Sorof JM, Alexandrov AV, Cardwell G, Portman RJ. Carotid artery intimal-medial thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure. Pediatrics 2003;111:61-66.
19. Reinehr T, Kiess W, de Sousa G, Stoffel-Wagner B, Wunsch R. Intima media thickness in childhood obesity: relations to inflammatory markers, glucose metabolism, and blood pressure. Metabolism 2006;55:113-118.

20 Cuomo S, Guarini P, Gaeta G, De Michele M, Boeri F, Dorn J, Bond M, Trevisan M. Increased carotid intima-media thickness in children, adolescents and young adults with a parental history of premature myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002;23:1345-1350.

21 Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG, Cupples LA, Fox CS, Manders ES, Murabito JM, Massaro JM, Hoffmann U, O'Donnell CJ. Parental occurrence of premature cardiovascular disease predicts increased coronary artery and abdominal aortic calcification in the Framingham Offspring and Third Generation cohorts. *Circulation* 2007;116:1473-1481.

22 Skilton MR, Celermajer DS. Endothelial dysfunction and arterial abnormalities in childhood obesity. *Int J Obes* 2006;30:1041-1049

23 Kallio K, Jokinen E, Raitakari OT, Hämäläinen M, Siltala M, Volanen I, Kaitosaari T, Viikari J, Rönnemaa T, Simell O. Tobacco smoke exposure is associated with attenuated endothelial function in 11-year-old healthy children. *Circulation* 2007;115(25):3205-3212.

24 Gidding SS, Neghme R, Heise C, Muscar C, Linton A, Hassink S. Severe obesity associated with cardiovascular deconditioning, high prevalence of cardiovascular risk factors, diabetes mellitus/hyperinsulinemia and respiratory compromise. *J Pediatr* 2004;144:766-769.

25 Juonala M, Viikari JS, Kähönen M, Solakivi T, Helenius H, Jula A, Marniemi J, Taittonen L, Laitinen T, Nikkari T, Raitakari OT. Childhood levels of serum apolipoproteins B and A-I predict carotid intima-media thickness and brachial endothelial function in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(4):293-299. (PM:18634985)

26 Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Mäki-Torkko N, Jarvisalo MJ, Uhari M, Jokinen E, Rönnemaa T, Akerblom HK, Viikari JS. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003;290(17):2277-2283. (PM:14600186)

27 Loria CM, Liu K, Lewis CE, Hulley SB, Sidney S, Schreiner PJ, Williams OD, Bild DE, Detrano R. Early adult risk factor levels and subsequent coronary artery calcification: the CARDIA Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(20):2013-2020. (PM:17512357)

28 Juonala M, Viikari JS, Rönnemaa T, Helenius H, Taittonen L, Raitakari OT. Elevated blood pressure in adolescent boys predicts endothelial dysfunction: the cardiovascular risk in young Finns study. *Hypertension* 2006;48(3):424-430. (PM:16880344)

29 Juonala M, Jarvisalo MJ, Maki-Torkko N, Kahonen M, Viikari JS, Raitakari OT. Risk factors identified in childhood and decreased carotid artery elasticity in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation* 2005;112(10):1486-1493. (PM:16129802)

30 Li S, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Childhood blood pressure as a predictor of arterial stiffness in young adults: the Bogalusa heart study. *Hypertension* 2004;43(3):541-546. (PM:14744922)

31 Коваленко В.М., Корнацький В.М. Виконання Державної програми боротьби з гіпертензіями в Україні // Укр. Кард. Журн.- 2010.- №12.

32 Кисляк О.А. Артериальная гипертензия в подростковом возрасте / О.А. Кисляк. - М.: Миклош, 2007. - 288 с.

33 Bao W., Threefoot S.A., Srinivasan S.R., Berenson G.S. Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: The Bogalusa heart study // *American Journal of Hypertension*.- 1995.- Vol. 8, Issue 7.- P.657-665

34 Juonala M., Viikari J.S.A., Rönnemaa T. et al. Elevated Blood Pressure in Adolescent Boys Predicts Endothelial Dysfunction. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study // *Hypertension*.- 2006; 48: 424-430

35 Коренев Н.М., Богмат Л.Ф., Носова Е.М., Никонова В.В., Ахназарянц Э.Л., Яковлева И.М. Артериальная гипертензия подросткового возраста: распространенность, механизмы формирования, подходы к лечению // Укр. кардіол. журн. - 2010. -Дод. 1. - С. 57-64.

36 Леонтьева И.В., Агатипов Л.П. Метод суточного мониторинга артериального давления в диагностике артериальной гипертензии у детей // *Педиатрия*. - 2003. - № 5. - С. 10-16.

37 Salgado C.M., Carvalhaes J.T.A. Arterial hypertension in childhood // *J. Pediatr. (Rio J)*. – 2003. – V.79 (Suppl. 1). – P. S115-S124.

- 39 Щербакова М.Ю., Старцева А.И., Самсыгина Г.А. Биохимические маркеры атеросклероза у детей группы высокого риска // Педиатрия и неонатология. 2010.- №11.
- 40 Tamir I, Heiss G, Glueck CJ, Christensen B, Kwiterovich P, Rifkind B. Lipid and lipoprotein distributions in white children ages 6–19 yrs: the Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *J Chronic Dis.* 1981;34(1):27–39.
- 41 Hickman TB, Briefel RR, Carroll MD, et al. Distributions and trends of serum lipid levels among United States children and adolescents ages 4–19 years: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Prev Med.* 1998; 27(6):879–890
- 42 Friedman LA, Morrison JA, Daniels SR, et al. Sensitivity and specificity of pediatric lipid determinations for adult lipid status: findings from the Princeton Lipid Research Clinics Prevalence Program Follow-up Study. *Pediatrics.*2006;118(1):165–172
- 43 Webber LS, Srinivasan SR, Wattigney WA, Berenson GS. Tracking of serum and lipids and lipoproteins from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol.* 1991; 133(9):884–899.
- 44 Lauer RM, Lee J, Clarke WR. Factors affecting the relationship between childhood and adult cholesterol levels: the Muscatine Study. *Pediatrics.* 1988;82(3):309–318
- 45 Swinburn B., Gill T., Kumanyika S. Obesity prevention: a proposed framework for translating evidence into action // *Obesity reviews* (2005) 6 , 23–33
- 46 WHO: Obesity and overweight. http://www.who.int/entity/gho/ncd/risk_factors/overweight/en/
- 47 Orsi CM, Hale DE, Lyncj JL. Pediatric obesity epidemiology. *Curr. Opinion in Endocr. Diabetes&Obesity.* 2011; 18: 14–20.
- 48 Stein R. Even baby fats needs weight-watching, National Academy of science says. *Washington Post*, 2011, June, 23.
- 49 Velasquez-Mieyer P. Review: Obesity and cardiometabolic syndrome in children // *Ther Adv Cardiovasc Dis.*- 2007 1: 61-81.
- 50 Wildman RP. et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: Prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004) // *Archives of Internal Medicine.*- 2008.- Vol. 168(15).-P.1617-24.
- 51 Visscher T.L., Seidell J.C. et al. A comparison of body mass index, waist-hip ratio and waist circumference as predictors of all-cause mortality among the elderly: the Rotterdam study // *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001 Nov;25(11):1730-5.
- 52 Larsson U., Karlsson J. & Sullivan M. Impact of overweight and obesity on health-related quality of life- a Swedish population study // *International Journal of Obesity.*- 2002.- Vol. 26.-P. 417–424.
- 53 Haap M, Heller E, Thamer C, Tschritter O, Stefan N, Fritsche A. Association of serum phosphate levels with glucose tolerance, insulin sensitivity and insulin secretion in non-diabetic subjects. *Eur J Clin Nutr.* 2006; 60: 734-9
- 54 Freedman, D. S., Patel, D. A., Srinivasan, S. R., Chen, W., Tang, R., Bond, M. G., et al. The contribution of childhood obesity to adult carotid intima-media thickness The Bogalusa Heart Study // *International Journal of Obesity.*- 2008.- Vol. 32.-P. 749–756.
- 55 Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты. Руководство для врачей : МИА, Москва, 2006.
- 56 Must A., Jacques P. F., Dallal G. E., Bajema C. J., Dietz W. H. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents; a follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935 // *N. Engl. J. Med.*- 1992.- Vol. 327.-P.1350–1355.
- 57 Щербакова М.Ю., Сеницын П.А., Петряйкина Е.Е. Метаболический синдром – взгляд педиатра // *Лечащий врач.*- 2008.-№7.
- 58 Cali AM, Carpio S. Obesity in children and adolescents. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93 (Suppl. 1): S31–S36.
- 59 Sun SS, Grave GD, Siervogel RM et al. Systolic Blood Pressure in Childhood Predicts Hypertension and Metabolic Syndrome Later in Life. *Pediatrics.* 2007; 119 (2): 237–246.

60 Steinberger J, Daniels SR. 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 Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism). *Circulation*. 2003; 107: 1448.

61 Gardner M, Gardner DW, Sowers JR. The cardiometabolic syndrome in the adolescents. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2008; Suppl. 4: 964–968.

62 Болотова Н.В., Аверьянов А.П., Лазебникова С.В., Дронова Е.Г. Гормонально-метаболические нарушения и их коррекция у детей с ожирением // Проблемы эндокринологии. - 2003. - Т. 49, № 4. - С. 22-26.

63 Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика, 2004.- 166 с.

64 Старкова Н.Т., Бирюкова Е.В., Дворяшина И.В., Мураховская Е.В. Нарушение толерантности к жиру как фактор развития инсулинорезистентности при ожирении у лиц молодого возраста. //Клин. Мед. – 2004. – 5. – С. 42-47.

65 Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. – М.: МЕДПРАКТИКА-М., 2002.- 182 с.

66 Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, et al et al . Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004; 68 : 975- 981.

67 Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al. The metabolic syndrome. Prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Intern Med.* 2003;163:427– 436.

68 Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(9):2102–2107

69 Kavey RE, Allada V, Daniels SR, et al; American Heart Association, Expert Panel on Population and Prevention Science; American Heart Association, Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association, Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism; American Heart Association, Council on High Blood Pressure Research; American Heart Association, Council on Cardiovascular Nursing; American Heart Association, Council on the Kidney in Heart Disease; Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation.* 2006;114(24):2710 –2738.