

Причины и патогенетические аспекты формирования ожирения у детей

Хасанова Гузалия Марсовна, соискатель ученой степени PhD
Агзамова Шоира Абдусаламовна, д.м.н., профессор
Ташкентский педиатрический медицинский институт

Одной из важнейших проблем общественного здравоохранения в настоящее время являются инфекционные заболевания, вызванные неправильным питанием. В странах, занимающих ведущее положение в мировой экономике степень генерализации ожирения среди детей на 30% ниже, чем в странах с низким и средним уровнем материального благосостояния. В большинстве стран проблема ожирения и избыточного веса среди детей коснулась уже каждого четвертого школьника. Население подавляющего числа стран с нарастающей частотой предпочитает менее полезный рацион питания. Наряду с этим еще одной опасностью является гиподинамия, представляющая собой один из первоочередных факторов риска развития ожирения, избыточной массы тела, сердечнососудистых заболеваний, а также различных форм рака, стресса и депрессии. Свыше 80% современной молодежи не выполняют ежедневную норму двигательной активности, составляющая по рекомендациям ВОЗ – 15-30 тысяч шагов в день [1].

Согласно данным, приведенным Рахимовым Б.Б. в своей работе «Особенности заболеваемости детей и подростков Республики Узбекистан, страдающих ожирением», частота встречаемости ожирения в нашем государстве в 2012-2014 гг. среди взрослых насчитывала около 31-34%, а среди детей - 50-66%. За три года отмечен прирост показателей избыточной массы тела у детей на 30% [4].

Избыточный вес и ожирение у детей, обусловлены дезорганизацией энергетического баланса между потребляемыми и расходуемыми калориями. Высокая распространенность этих заболеваний ассоциирована с глобальным ростом употребления в пищу продуктов с высокой калорийностью, содержащими обилие углеводов и жиров [2]. Низкий уровень физической активности равным образом содействует накоплению избыточной массы тела, потому что ребенок расходует меньше калорий, чем получает с пищей. Все большее значение в прогрессировании ожирения у детей приобретают психологические моменты и дефицит достаточного внимания со стороны родителей. Среди факторов риска развития ожирения в первую очередь выступает наследственная предрасположенность. Так, Zhu T, Tang J, Zhao в своей работе «Связь между материнским ожирением и потомством по шкале Апгар или рН пуповины» указывают, что материнское ожирение в три раза повышает риск возникновения избыточной массы тела у своего будущего поколения, что определяется генетической детерминированностью [21]. На механизм формирования ожирения у детей влияет также питание беременной женщины. Не полноценное питание женщины во время беременности, особенно на ранних сроках гестации, провоцирует рождение ребенка с низкой массой тела и/или с признаками задержки внутриутробного развития, которые рав-

ным образом могут явиться факторами риска формирования ожирения, артериальной гипертензии и инсулинорезистентного диабета во взрослом возрасте. Данный факт подтвердился исследованиями, проведенными после Голландского голода, когда зимой 1944-1945 годов страна столкнулась с крупными проблемами в снабжении продовольствием. Младенцы, родившиеся у женщин, столкнувшихся с голодом, особенно в первые месяцы беременности имели низкую массу тела при рождении и в дальнейшем у них чаще развивались ожирение и инсулинорезистентность [13,14]. Это объясняется тем, что недостаток питательных веществ у плода (по большей части протеинов), и как результат низкая масса тела при рождении влекут к дефекту b клеток поджелудочной железы и к снижению их количества, которые в дальнейшем оказываются неспособными продуцировать необходимое количество инсулина и ведущие регуляторы раннего эмбриогенеза и внутриутробного роста и развития на поздних сроках гестации - инсулиноподобные факторы роста. Вместе с тем, в исследованиях Symonds ME и Yajnik CS, было показано, что не только низкий, но и большой вес при рождении (макросомия - вес новорожденного выше 4 кг), является неблагоприятным фактором развития ожирения [16,20]. Дети с крупной массой тела при рождении (более 4000 г) или перинатальной паратрофией имеют высокий риск формирования гиперцеллюлярного (многоклеточного) ожирения, а во взрослой жизни - гиперпластически-гипертрофического ожирения, при котором имеет место избыточное количество увеличенных в объеме адипоцитов [15,20]. Также особое значение среди факторов риска развития ожирения в последующей жизни имеет постнатальное питание. Неоспоримым является факт, что грудное вскармливание уменьшает частоту развития ожирения и избыточной массы тела в детском возрасте. По этой причине Всемирная Организация Здравоохранения рекомендует естественное вскармливание в качестве профилактики ожирения. Однако, существуют сведения, что избыточный развивается не только у детей, находящихся на искусственном вскармливании, но и на естественном. Свободное грудное вскармливание, т.е. кормление ребенка по требованию, ведет к повышению потребления энергии и сопряжено с высоким риском формирования ожирения в младшем школьном возрасте [10]. Помимо вышесказанного, необходимо подчеркнуть, что введение продуктов прикорма раньше четырехмесячного возраста чревато развитием избыточной массы тела и ожирения у детей в двухлетнем возрасте [15].

Ведущее значение в патогенезе ожирения имеет расстройство работы центральной нервной системы (ЦНС), а именно коры больших полушарий головного мозга и гипоталамуса, в которых локализируются центры, контролирующие чувство голо-

да и насыщения. Центральная нервная система рефлектирует на повышение или снижения уровня глюкозы в организме. Повышение уровня сахара приводит к выбросу в кровь серотонина, норадреналина, обладающими анорексигенными эффектами, и напротив снижение уровня сахара крови вызывает высвобождение бета-эндорфина и нейропептида Y, которые повышают аппетит. С другой стороны, даже при низком содержании глюкозы, достаточная концентрация молочной и пировиноградной кислот в крови уменьшают чувство голода. Кроме того, в регуляции чувства насыщения большое значение отводится полипептиду лептину, секретируемому клетками жировой ткани. Этот полипептид, являясь регулятором энергетического обмена, подавляет чувство голода и секрецию инсулина [9]. Коровые образования головного мозга воспринимают увеличение уровня серотонина и бета-эндорфина как удовольствие, а норадренолина — как чувство бодрости. Во время голодания или диеты со сниженным содержанием белков и углеводов, в крови резко снижается концентрация вышеперечисленных биологически активных веществ, что ведет к депрессии и бессилию.

Также необходимо отметить, что сама жировая ткань является одним из компонентов патогенеза ожирения, поскольку функционирует как эндо-, ауто- и паракринный орган. Жировая ткань продуцирует биологически активные вещества, которые способны оказывать как непосредственное воздействие на деятельность обменных процессов в тканях и системах организма, так и опосредованно через эндокринную и гуморальную системы, вступая в работу с гормонами гипофиза, надпочечников и поджелудочной железы. К веществам, образующимся в жировой ткани, имеющие наиболее существенное значение в развитии ожирения можно отнести: лептин, адипонектин, фактор некроза опухоли, свободные жирные кислоты и интерлейкин 6 [9]. На работу жировой ткани оказывают непосредственное влияние инсулин, адреналин, норадреналин и гормоны, вырабатываемые корой надпочечников (кортикостероиды). Система ЦНС - гипоталамус - жировая ткань является ключевой в регуляции энергетического обмена, в которой основное значение придается полипептиду — лептину. Лептин играет роль главного транмиссера энергетического равновесия, который посылает информацию в центральную нервную систему о уменьшении или избытке жировых резервов. Вступая в работу с лимбической системой и гипоталамусом, приводит к понижению аппетита, а за пределами ЦНС- увеличивает восприимчивость жировой ткани, печени и скелетных мышц к инсулину. Известно, что уровень лептина в крови соответствует показателям индекса массы тела, поэтому у лиц с избыточной массой тела уровень концентрации лептина повышен, но в тоже время у них развивается резистентность к его действию. В связи с этим механизмы понижения аппетита не работают и избыточный вес сохраняется. Другим важным адипокином является адипонектин, регулирующий чувствительность к инсулину. Действие адипонектина заключается в увеличении действия инсулина в периферических тканях, особенно в

мышцах, печени и жировой ткани, а также в повышении чувствительности тканей к инсулину. Кроме того, адипонектин обладает противовоспалительными и антиатерогенными свойствами. Несмотря на то, что адипонектин продуцируется клетками жировой ткани, у лиц с избыточным весом уровень данного адипокина понижен. Протективный эффект в отношении сосудистой стенки связан с подавлением адипонектином активности фактора некроза опухоли- α , угнетением адгезии моноцитов к эндотелию сосудов и стимулированием выработки оксида азота [5].

Фактор некроза опухоли- α действует ауто- и паракринно на местном уровне, потому что к скопление его в большей части происходит в тканях, а не в крови. ФНО- α может привести к синдрому инсулинорезистентности, за счет активации внутриклеточной серинкиназы, фосфорилирующей α -амино- β -оксипропионовую кислоту (серин) в молекуле рецептора инсулина, либо путем деактивации тирозинкиназы рецептора инсулина. В совокупности эти процессы ведут к ослаблению активности главного вторичного «курьера» - фосфоинозитол-3-киназы, которая определяет большую часть метаболических эффектов инсулина. Другим биомеханизмом инсулинорезистентности, вызванным ФНО- α , является увеличение уровня свободных жирных кислот. Фактор некроза опухоли подавляет расщепление жировой ткани и стимулирует синтез жирных кислот в печени. Это приводит к выбросу последних в кровь, и, следовательно, понижению чувствительности периферических тканей к инсулину. Кроме того, фактор некроза опухоли- α способен угнетать продукцию адипонектина, являющегося важнейшим транмиссером чувствительности к инсулину. Это, по видимому, и объясняет, каким образом паракринные эффекты ФНО- α в жировой ткани могут обуславливать развитие системной инсулинорезистентности [19].

Интерлейкин-6 (ИЛ-6). В отличие от большего числа цитокинов, действующих ауто- или паракринно, ИЛ-6 является чисто эндокринным, а это значит, что основная масса клеточных мишеней этого цитокина отдалены от места его синтеза, вследствие чего эффекты ИЛ-6 тесно взаимосвязаны с его уровнем в сыворотке крови. Жировая ткань продуцирует около 30% всего циркулирующего в организме интерлейкина 6. Синтез и лептина, и интерлейкина 6 увеличивается одновременно с возрастанием массы тела человека. Нарастание титра циркулирующего ИЛ-6 напрямую связано с инсулинорезистентностью. ИЛ-6 имеет наиболее существенное значение в возникновении осложнений ожирения, так как он воздействует на многие органы и ткани, включая эндотелий сосудов, печень, костный мозг и др. Кроме того, циркулирующий ИЛ-6 является весомым фактором, обуславливающим синтез острофазных белков в печени, что обеспечивает физиологический ответ на инфицирование или повреждение тканей. Это приводит к активации защитных сил организма, в частности, подавлению патогенных микроорганизмов, удалению дефектных клеток и регенерации травмированной ткани. Среди белков острой фазы наибольшее значение имеет С-реактивный белок

(СРБ) [11]. Этот острофазный белок способен фиксироваться на мембране поврежденных клеток и вызывать их гибель. Безусловно, СРБ является одним из главных маркеров поражения сердечнососудистой системы, так как может принимать непосредственное участие в процессах эндотелиальной дисфункции. Процесс синтеза СРБ в печени находится под контролем циркулирующего ИЛ-6, концентрация которого резко увеличивается при ожирении. Следовательно, этот цитокин имеет большое значение в формировании синдрома системного воспаления. Вместе с тем, развитию сердечнососудистых заболеваний, кроме СРБ, могут способствовать и другие ИЛ-6- зависимые факторы, например, фибриноген, участвующий в процессе образования тромбов. Вместе с тем, ИЛ-6 усиливает экспрессию молекул адгезии в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, и тем самым приводит к развитию воспаления и повреждения сосудистой стенки [19].

В добавлении вышеизложенному, следует подчеркнуть роль окислительного стресса в структуре патологических процессов ожирения. Оксидативный стресс. Базисом нормальной работы клетки являются свободнорадикальные реакции, необходимые для выработки ферментов, активирования транскрипционных факторов, представляющих собой белки, регулирующие процесс синтеза мРНК на матрице ДНК. Свободнорадикальные реакции, кроме того, принимают активное участие в окисления ксенобиотиков и обеспечении защиты от бактерий, а также управляют процессами размножения клеток. Отсюда следует, что важнейшими сопутствующими продуктами метаболизма являются активные формы кислорода и реактивные формы азота, синтезирующиеся в организме естественным путем [6].

Благодаря антиоксидантам уровень свободных радикалов удерживается в нормальных физиологических значениях. Равновесие между антиоксидантной защитой и свободнорадикальным окислением является необходимым условием для нормальной работы клеток. Превалирование числа свободных радикалов над деятельностью антиоксидантной защиты приводит патологическому состоянию, именуемому оксидативный стресс. Свободные радикалы приводят к изменению химической структуры ДНК, окислительной деградациии липидов и белков. Абдоминальное и висцеральное отложение жира приводит к формированию липотоксичности, являющейся первопричиной оксидативного стресса, который, в свою очередь, тесно связан с провоспалительными реакциями. При ожирении возникает дезорганиза-

ция процессов окисления, что приводит к повышению концентрации липопротеидов, снижению содержания оксида азота и запуску процессов свободнорадикального окисления [3]. Окислительный стресс предрасполагает к возникновению эндотелиальной дисфункции. Исследователи утверждают, что окислительный стресс можно рассматривать как один из ранних маркеров метаболического синдрома, а также патогенетическим звеном ожирения. У детей с ожирением обнаруживаются изменения сосудистой стенки, которые связаны с дислипидемией и активацией перекисного окисления липидов. По современным представлениям первопричиной запуска свободнорадикальных процессов в организме больных ожирением служит снижение антиоксидантной защиты [8].

Важнейшими ферментами эндогенной антиоксидантной защиты являются супероксиддисмутаза и каталаза, которые охраняют организм человека от непрерывно вырабатывающихся токсичных кислородных радикалов и имеют ключевое значение в обеспечении антиоксидантной защиты большинства клеток, которые каким-либо образом контактируют с кислородом. При ожирении уровень этих ферментов снижается, что является значимым в диагностике дебюта оксидативного стресса.

На сегодняшний день важнейшим биомаркером оксидативного стресса считают малоновый диальдегид, представляющий собой эндогенный альдегид, синтезируемый вследствие метаболизма арахидоновой и других полиненасыщенных жирных кислот. Титр малонового диальдегида свыше 100 нмоль/мл служит негативным признаком. Показатели малонового диальдегида в крови тесно ассоциированы с параметрами липидного статуса, главнейшими из которых являются липопротеиды очень низкой плотности, триглицериды и общий холестерин. Таким образом, малоновый диальдегид может применяться как дополнительный прогностический маркер риска развития метаболического синдрома у детей с избыточным весом и ожирением [7].

В данном обзоре приведены далеко не все причины эпидемии ожирения. Некоторые авторы обсуждают роль глобального потепления климата и обогривания жилья (уменьшение энергозатрат), широкое использование лекарственных препаратов, предрасполагающих к увеличению массы тела и т.д., в качестве других потенциальных факторов развития ожирения. Детальное изучение всевозможных механизмов патогенеза ожирения является гарантией создания наиболее перспективных, индивидуальных методов его профилактики и лечения.

Литература:

1. IX совещание Европейской инициативы ВОЗ по эпиднадзору за детским ожирением (COSI). Проект отчета о совещании Санкт-Петербург, Российская Федерация. 2016 г.
2. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. М.: МИА, 2006.
3. Кулешова Д.К., Давыдов В.В. Особенности проявления оксидативного стресса и состояние антиоксидантной системы у подростков разного возраста с ожирением, осложненным инсулинорезистентностью и без нее. Биомедицинская химия. 2014 том 60, вып. 2, с. 264-274.
4. Рахимов Б.Б. Особенности заболеваемости детей и подростков Республики Узбекистан, страдающих ожирением// Гигиена и Санитария.-2017.-№3(96).- С. 274-277 doi: 10.18821/0016-9900-2017-96-3-274-277.
5. Ходжиева М.В., Скворцова В.А. Современные взгляды на развитие избыточной массы тела и ожирения у детей. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (2):573-578. DOI: 10.15690/pf.v12i5.1460

6. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2011;25(3):287-299. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016.
7. Fernando Moreto, Erick P. de Oliveira. The Higher Plasma Malondialdehyde Concentrations Are Determined by Metabolic Syndrome-Related Glucolipotoxicity. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2014(6):505368 · June 2014// DOI: 10.1155/2014/505368.
8. Godwill Aزه Engwa. Free Radicals and the Role of Plant Phytochemicals as Antioxidants Against Oxidative Stress-Related Diseases. *Biochemistry, Department of Chemical Sciences, Godfrey Okoye University, Enugu Nigeria*. November 7th 2018. DOI: 10.5772/intechopen.76719.
9. Haynes WG. Role of leptin in obesity-related hypertension. *Exp Physiol*. 2005;90(5):683–688.
10. Kinra S., Baumer J. H., Davey G. Smith Early growth and childhood obesity: a historical cohort study *Arch Dis Child* 2005;90:1122–1127. doi: 10.1136/adc.2004.066712.
11. Lypez-Jaramillo P, Herrera E, Garcia RG, Camacho PA, Castillo VR. Inter-relationships between body mass index, C-reactive protein and blood pressure in a Hispanic pediatric population. *Am J Hypertens*. 2008;21:527–532.
12. Nobiti V, Alisi A, Panera N, Aqostoni C. Low birth and catch-up-growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review. *Ped. Endocrinol. Rev.* 2008; 6 (2): 241–247.
13. Ravelli A.C.J., van der Meulen J.H.P., Osmond C., Barker D.J.P., Bleker O.P. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally // *Am. J. Clin. Nutr.*, 1999; 70: P. 811–6.
14. Ravelli G.P., Stein Z.A., Susser M.W. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N. Engl. J. Med.*, 1976; 295: P. 349–53.
15. Simpson JM, Wen LM, Rissel C, Xu H. Correlates of body mass index and overweight and obesity of children aged 2 years: findings from the healthy beginnings trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(7):1723–1730.
16. Symonds ME, Mendez MA, Meltzer HM, Koletzko B, Godfrey K, Forsyth S. Early life nutritional programming of obesity: mother–child cohort studies. *Ann. Nutr. Metab.* 2013; 62 (2): 137–145.
17. Varda Soskolne, Michal Cohen-Dar , Samira Obeid, Nitsa Cohen and Mary C. J. Rudolf Risk and Protective Factors for Child Overweight. *Obesity Among Low Socio-Economic Populations in Israel: A Cross Sectional Study ORIGINAL RESEARCH* published: 21 August 2018 doi: 10.3389/endo.2018.0045
18. Wilkin T, Metcalf B et al. The relative contribution of birthweight, weight change and current weight to insulin resistance in contemporary 5-year-olds. *Diabetes*. 2002; 51: 3468–3472.
19. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol*. 2004. №15(11). P. 2792-2800.
20. Yajnik CS. Transmission of Obesity-Adiposity and Related Disorders from the Mother to the Baby. *Ann. Nutr. Metab.* 2014; 64 (Suppl. 1): 8–17.
21. Zhu T, Tang J, Zhao F, et al. Association between maternal obesity and offspring Apgar score or cord pH: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:18386. doi: 10.1038/srep18386.