

От редакции. В этом номере журнала мы заканчиваем дискуссию, посвященную проблемам метаболического синдрома в педиатрической практике. В дальнейшем планируется публикация заключительной редакционной статьи, в которой будут подведены итоги проведенной дискуссии.

© Коллектив авторов, 2009

Л.А. Балыкова, О.М. Солдатов, Е.С. Самошкина, А.А. Самошкина

ЛЕЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Кафедра педиатрии Мордовского государственного университета, г. Саранск, РФ

Со времени описания Reaven G.M. (1988) взаимодействия синдромов инсулинорезистентности (ИР), артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии, сахарного диабета 2-го типа (СД2) и других связанных с ними метаболических нарушений [1] и введения в научную медицинскую литературу термина «метаболический синдром» (МС), интерес специалистов к данной проблеме не ослабевает [2, 3].

И если ранее данный синдром рассматривался в контексте приобретенных нарушений обмена веществ и неправильного образа жизни, в последующем была установлена связь развития МС с патологией перинатального периода [4, 5]. Доказано, что как низкий, так и избыточный по отношению к гестационному сроку вес тела при рождении может служить фактором риска развития МС, СД2 и АГ во взрослой жизни [6, 7]. Кроме того, факторами риска развития МС у ребенка являются наличие СД (в том числе гестационного) и ожирения у матери [8]. Авторы полагают, что имеющиеся в этом случае материнские нарушения метаболизма могут оказывать влияние на внутриутробное развитие плода.

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 [9–11] и их негативное влияние на развитие метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний во взрослой жизни [12] обуславливают актуальность изучения дан-

ной проблемы и разработку подходов к лечению и профилактике МС, начиная с этой возрастной группы [13].

Распространенность МС в детском возрасте колеблется от 4 до 28,7% в общей популяции и значительно выше среди детей и подростков с ожирением [14–16]. 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). Учитывая основополагающую роль абдоминального ожирения (АО) в генезе МС, большинство исследователей предлагают использовать 90-й центиль окружности талии (ОТ) в качестве основного диагностического критерия МС [14, 15, 17]. Что касается АГ, то в отличие от эссенциальной гипертензии, за диагностический уровень АД для пациентов с МС большинство авторов принимают 90-й центиль для соответствующего пола и возраста [15, 17, 18], что по рекомендациям 4-го доклада по диагностике и лечению АГ у детей и подростков Американской академии педиатрии соответствует уровню предгипертензии [19].

Не подвергая сомнению определяющую роль ИР в генезе МС, но учитывая технические сложности ее выявления и наличие периодов физиологической ИР в детском и подростковом возрасте, мы не склонны считать лабораторное подтверждение ИР абсолютным условием диагностики МС. Поскольку четко доказана корреляционная зави-

Контактная информация:

Балыкова Лариса Александровна – д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии медицинского института ГОУ ВПО «Мордовский госуниверситет им. Н.П. Огарева»

Адрес: 430032 Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Р. Люксембург, 15
(Детская республиканская больница)

Тел.: (8342) 35-30-02, **E-mail:** larisabalikova@yandex.ru

Статья поступила 26.10.09, принята к печати 30.09.10.

симость между значением индекса массы тела (ИМТ), ОТ и степенью ИР [20], в качестве маркеров последней возможно использование более простых критериев. Реальная необходимость определения ИР возникает при отсутствии АО, но наличии других составляющих МС, для чего, по нашему мнению, наиболее удобен индекс НОМА-ИР.

Дискутабельным является вопрос о нормативных значениях этого показателя у детей и подростков. У взрослых пациентов его значение в норме не превышает 2,27, у подростков с избыточной массой тела М. Keskin et al. [21] предлагают считать признаком ИР значения индекса НОМА более 3,5. Lambert et al. [22] используют для диагностики МС 75-й центиль индекса ИР НОМА-ИР. Совершенно очевидно, что подобные нормативы (как нормативы АД и метаболических показателей) должны быть разработаны по результатам эпидемиологических исследований для Российской популяции детей и подростков.

В целом, для диагностики МС у детей и подростков 10–16 лет считаем целесообразным применение согласованных критериев, предложенных Международной диабетической федерацией [23] с некоторыми модификациями.

Основные критерии: АО (по увеличению ОТ выше 90-го центиля для соответствующего пола и возраста).

Дополнительные критерии:

1) АГ (САД и/или ДАД выше 90-го центиля для соответствующего пола и возраста или САД выше 120 мм рт. ст. и/или ДАД выше 80 мм рт. ст. для детей и подростков – по принципу «что больше»);

2) повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,2$ ммоль/л);

3) снижение уровня ХС ЛПВП ($\leq 1,17$ ммоль/л для мальчиков и $\leq 1,3$ ммоль/л для девочек) или повышение уровня холестерина ($\geq 5,2$ ммоль/л) и ХС ЛПНП ($\geq 3,36$ ммоль/л);

4) гипергликемия натощак ($\geq 5,6$ ммоль/л) или НТГ (6,7–10,0 ммоль/л в цельной венозной

крови в ходе стандартного глюкозотолерантного теста) или диагностированный СД2.

Наличие у пациента АО и двух дополнительных критериев или трех и более дополнительных критериев при лабораторно доказанной ИР является основанием для диагностики МС. По всей видимости, использование единых критериев позволит не только уточнить распространенность, но и более четко определиться с тактикой лечения и профилактики МС у детей и подростков.

Хотя уже сейчас очевидно, что она должна включать несколько равнозначных компонентов [24], к которым относятся следующие:

1) диетотерапия;

2) обучение и психологические тренинги, направленные на изменение образа жизни;

3) медикаментозная терапия;

4) лечебная физкультура.

Учитывая, что МС представляет собой не самостоятельное заболевание, а симптомокомплекс, включающий нарушение различных видов обмена, направленность терапии будет определяться преобладающим симптомом (АГ, ожирение) и выраженностью метаболических расстройств. Однако в любом случае основой лечения МС должны быть немедикаментозные мероприятия и модификация образа жизни (снижение массы тела, изменение характера питания, отказ от курения и употребления алкоголя, повышение физической активности). Эти мероприятия должны проводиться как изолированно, так и в комплексе с медикаментозным лечением.

Кроме того, на наш взгляд, целесообразно выделение групп риска сердечно-сосудистых осложнений. С учетом нового проекта рекомендаций по диагностике и лечению АГ у детей и подростков следует выделять лишь группу высокого и низкого риска (см. таблицу). При этом следует учитывать, что наиболее разработанными для педиатрической популяции являются критерии диагностики гипертрофии миокарда (хотя в настоящее время предлагаются их более низкие

Таблица

Стратификация риска детей и подростков с МС за 1-й месяц наблюдения

| Группа риска | Число факторов риска | Факторы риска | Факторы, значение которых не доказано | Поражение органов-мишеней |
|--------------|--|--|---|--|
| Низкий риск | 1–2 фактора риска без поражения органов-мишеней | Курение Ранний анамнез ССЗ СД у родственников I степени родства | Повышение клиренса мочевой кислоты Повышение уровня СРБ и/или фибриногена Поликистоз яичников Жировой гепатоз Низкая или избыточная масса тела при рождении | Гипертрофия миокарда по данным ЭКГ или ЭХОКГ Поражение почек (повышение уровня креатинина в плазме крови и/или микроальбуминурия) Поражение сосудов головного мозга по данным УЗДГ |
| Высокий риск | 3 и более фактора риска с поражением органов-мишеней | | | |

диагностические значения). Но, несомненно, и толщина комплекса интима/медиа (по данным ультразвукового дуплексного сканирования сосудов головного мозга) и микроальбуминурия тоже являются весьма важными факторами, определяющими прогноз у больных МС [25, 26].

Кроме того, есть определенные основания считать синдром поликистозных яичников, *acantosis nigricans*, жировой гепатоз, нарушение пуринового обмена с повышением клиренса мочевой кислоты и биохимические признаки воспаления (повышение уровня СРБ и/или фибриногена), а также низкую или избыточную массу тела при рождении отражением ИР и факторами риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых расстройств. Отсутствие серьезной доказательной базы не позволяет однозначно квалифицировать их как компоненты МС или факторы сердечно-сосудистого риска, но их прогностическое значение у пациентов с МС, по нашему мнению, требует изучения.

Изменение образа жизни невозможно без создания стойкой мотивации, а она формируется только при правильно подобранной программе обучения и психологической подготовке [27, 28]. А.М. Соорен et al. [29] представили данные об уменьшении степени выраженности признаков МС и снижении массы тела у 135 детей и подростков уже после 10-недельного соблюдения диеты. Пациентам с МС необходимо рекомендовать диету со снижением общей калорийности как за счет уменьшения количества рафинированных углеводов [30], так и за счет редукции жиров, однако без полного их исключения [31]. Хотя основой лечения ожирения должны быть сочетание диетотерапии и повышение физической активности, на практике приходится прибегать к назначению подобным пациентам фармакотерапии, поскольку использование лишь немедикаментозных методов коррекции веса является малоэффективным и кратковременным [32].

По нашему мнению, необходимость в назначении лекарственных препаратов, снижающих вес, возникает при отсутствии эффекта от диетических мероприятий и ИМТ, превышающем 95-й центиль для соответствующего пола и возраста, а также ИМТ, превышающем 90-й центиль при наличии АО или других компонентов МС (дислипидемии, АГ и СД2) или группы высокого риска (3 и более факторов риска или поражение органов-мишеней) по развитию сердечно-сосудистых осложнений.

У взрослых пациентов в терапии МС в настоящее время широко используются препараты, оказывающие соответственно центральное (сIBUTРАМИН) и периферическое (орлистат) действие. У детей предпочтение следует отдавать препаратам периферического действия [33, 34]. Ксеникал (орлистат) является ингибитором желудочной и панкреатической липаз, при его применении снижается потребление калорий путем наруше-

ния всасывания триглицеридов и холестерина в просвете кишечника, улучшаются показатели липидного и углеводного обмена [35]. Мета-анализ 20 двойных слепых рандомизированных исследований показал, что комплексное лечение ожирения (ксеникал + изменение образа жизни) в течение года у подростков с МС сопровождалось более существенной положительной динамикой всех его проявлений по сравнению с группой плацебо [36].

Побочные эффекты орлистата в виде стеатореи, полифекалии, учащения стула при использовании терапевтических доз являются преходящими, а повышение экскреции оксалатов и риска уролитиаза отмечено лишь при длительном (6 месяцев) применении орлистата у взрослых пациентов [37]. М.В. Forrester [38] проанализировал результаты использования орлистата у детей моложе 5 лет и сделал вывод о безопасности данного препарата и кратковременности гастроинтестинальных побочных эффектов.

Мы считаем целесообразным включение ксеникала (в дозе 120 мг 3 раза в день) в комплекс лечения детей старше 10–12 лет и подростков с МС и ожирением, рефрактерным к другим методам терапии. С учетом возможных побочных эффектов перед назначением лечения необходимо проведение УЗИ желчевыводящих путей, а также исследование суточной оксалурии. По нашему мнению, необходимо воздержаться от назначения ксеникала пациентам с наличием конкрементов в желчевыводящих и мочевыводящих путях, синдромом мальабсорбции, а больным с повышенной почечной экскрецией оксалатов или нарушенным коллоидным состоянием желчи следует провести терапию, направленную на ликвидацию данных нарушений, и продолжать ее на фоне лечения ксеникалом.

В случае доминирования нарушений углеводного обмена, резистентности тканей к инсулину и развивающейся впоследствии гипергликемии натошак и/или НТГ, которые (как показано крупными международными исследованиями DECODE и UKPDS) нередко определяют прогноз сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а при адекватном контроле, напротив, существенно снижают сердечно-сосудистый риск у этих больных [39, 40], основное внимание специалистов должно быть уделено этой проблеме. Среди препаратов, влияющих на углеводный обмен, в педиатрической практике наиболее изучен эффект представителя группы бигуанидов – метформина.

Бигуаниды активируют пострецепторные механизмы действия инсулина и активность транспортеров глюкозы [41], оказывая положительное влияние на углеводный и липидный [42] обмен, уменьшая признаки жирового гепатоза [43]. Уменьшая выделение инсулина, повышая чувствительность к нему инсулинозависимых

тканей, метформин оказывает патогенетическое действие при МС, благодаря чему он занял прочную позицию в лечении у детей и подростков с СД2, МС и ожирением [44–46]. Аналогичные положительные результаты (нормализация АД и метаболических показателей) по использованию метформина (сиофора) были получены и отечественными кардиологами [47–49]. Мы также считаем целесообразным включение метформина (500–1500 мг/сут) в комплексную терапию МС, начиная с 12-летнего возраста при наличии у пациентов АО или доказанной ИР.

Одним из самых безопасных препаратов, влияющих на постпрандиальный уровень глюкозы и ИР, является акарбоза (блокатор α -глюкозидаз), эффективность которой в предотвращении СД2 и коррекции основных факторов сердечно-сосудистого риска у больных с НТГ была продемонстрирована российскими и зарубежными исследованиями у детей и взрослых [50–52], хотя опыта применения этого препарата в отечественной педиатрической эндокринологии нет.

Еще одним перспективным классом препаратов для коррекции нарушений углеводного обмена являются тиазолидиноны (агонисты ядерных рецепторов, активируемых пероксисомальным пролифератором (PPAR γ)). Препараты этой группы повышают чувствительность тканей к инсулину, уменьшают уровень гипергликемии и ИР и восстанавливают тем самым показатели углеводного и липидного обмена, снижая риск сердечно-сосудистых осложнений у взрослых пациентов с МС и СД2 [53–55]. Основными факторами, лимитирующими использование акарбозы и тиазолидинонов в педиатрической практике, являются побочные эффекты в виде дисфункции желудочно-кишечного тракта (для акарбозы) и периферических отеков, включая отек сетчатки, повышение массы тела, прогрессирование сердечной недостаточности (для тиазолидинонов), а также отсутствие разрешения на их применение у лиц моложе 18 лет [56, 57].

В последние годы при лечении МС у взрослых пациентов средством выбора для коррекции избыточной массы тела является препарат центрального действия – сибутрамин (Меридиа, Редуксин). Появились положительные отзывы о применении данного препарата у детей и подростков с ожирением и МС [58, 59]. Однако, учитывая наличие побочных эффектов (повышение АД, тахикардия), недостаточное количество рандомизированных исследований по использованию данного лекарственного средства в педиатрии, применение его у детей моложе 15 лет ограничено, хотя, по нашему мнению, использование сибутрамина вполне возможно у пациентов с МС без АГ или с предгипертензией (90-й центиль < АД < 95-й центиль) при условии адекватного контроля сердечно-сосудистых показателей.

К назначению гиполипидемической терапии пациентам с МС необходимо подходить индивидуально с учетом не только уровней холестерина и триглицеридов, но и наличия или отсутствия основных факторов сердечно-сосудистого риска. Медикаментозную терапию, по нашему мнению, следует проводить в группе высокого риска при безуспешности контроля липидов немедикаментозными мерами в течение 3–6 месяцев [60].

В настоящее время согласно рекомендациям Американской академии педиатрии гиполипидемическими препаратами первой линии у детей и подростков с МС являются статины [61]. Они обладают хорошо изученным и доказанным в педиатрической практике гипохолестеринемическим действием, снижают уровень триглицеридов и относительно хорошо переносятся больными [62–64]. Крупными исследованиями у взрослого контингента пациентов с СД2 показано, что препараты этой группы эффективны как в первичной (CARDS), так и вторичной (SSSS, CARE, HPS) профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, как показали результаты ряда российских исследований, статины способны повышать чувствительность периферических тканей к инсулину [65].

При назначении данных препаратов детям с МС необходимо использовать невысокие дозы: симвастатин, правастатин и ловастатин, аторвастатин – 10–20 мг/сут с последующим увеличением при необходимости до 40 мг/сут. Побочные эффекты статинов развиваются редко и представлены желудочно-кишечными расстройствами, повышением трансаминаз и креатинкиназы, редкими случаями рабдомиолиза, который чаще развивается при сочетании статинов с гемифиброзилом, циклоспорином и эритромицином [61, 66, 67]. При назначении статинов необходимо контролировать уровень трансаминаз и креатинфосфокиназы, а также наблюдать за возможным появлением мышечных судорог у пациентов. Мы считаем, что по возможности гиполипидемическая терапия при МС должна назначаться после появления менархе, мальчикам – старше 10 лет. Лечение следует продолжать до достижения целевого уровня ХС ЛПНП (минимально – 3,35 ммоль/л, идеально – 2,85 ммоль/л).

Хорошо известно, что в максимальной степени снижать уровень триглицеридов, повышать уровень ХС ЛПВП и усиливать действие гипогликемических препаратов способны препараты группы фибратов. Это приводит к значительному снижению риска фатальных сердечно-сосудистых событий и СД [68, 69]. Фенофибрат снижает уровень липопротеина А, который является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, препарат оказывает антиагрегантное действие, снижает уровень фибриногена до 23% и улучшает функцию эндотелия сосудов [70].

Учитывая относительно небольшой опыт использования фибратов в педиатрии, мы разделяем мнение McCrindle et al. [62], которые предлагают использовать данные препараты исключительно у детей с повышением уровня триглицеридов.

Никотиновая кислота оказывает сходное с фибратами действие на показатели липидного обмена [71, 72], но с учетом риска развития серьезных побочных эффектов (НТГ, гиперурикемия, миопатия и печеночная недостаточность) и недостаточного количества рандомизированных исследований, перспектива ее использования у детей и подростков с дислипидемией и МС представляется весьма проблематичной. Секвестранты желчных кислот из-за наличия выраженных побочных эффектов (повышение триглицеридов, гастроинтестинальные расстройства) также редко используются в лечении дислипидемий у больных с МС, так как могут вызывать нежелательное снижение приверженности больных к лечению [73].

АГ при МС является не только симптомом, но и одним из важнейших звеньев патогенеза данного симптомокомплекса, определяющим всю стратегию и тактику терапии. Не вызывает сомнения тот факт, что препаратами выбора для лечения АГ у детей и подростков с МС являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с доказанным в крупных многоцентровых исследованиях (UKPDS, ABCD, CAPPP, FACET ASCOT, HOPE и др.) метаболически нейтральным и органопротективным действием [74]. Препараты этой группы уменьшают гипертрофию миокарда левого желудочка и улучшают его диастолическую функцию, а также восстанавливают секрецию оксида азота и нормализуют баланс эндотелиальных вазоактивных факторов, способствуя нормализации тонуса сосудов. Кроме того, некоторые представители этого класса, например периндоприл, помимо антигипертензивного эффекта (благодаря липофильности и высокой аффинности к АПФ плазмы и тканей) способны снижать ИР и повышать чувствительность периферических тканей к инсулину, улучшая показатели углеводного и липидного обмена у больных с МС и СД2 [75].

Однако ИАПФ – далеко не единственная группа антигипертензивных средств, рекомендованных к применению у пациентов с МС [74]. Принципиально у детей и подростков этой группы могут быть использованы представители практически всех классов антигипертензивных средств, доказавшие свою метаболическую нейтральность и безопасность в детском возрасте. Несомненно, перспективной группой являются блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), обладающие всем комплексом эффектов ИАПФ и лишённые некоторых присущих последним побочных реакций (кашель, повышение креатинина). Как было показано нами ранее, БРА не имеют преимущества перед ИАПФ в плане гипотензивного эффекта и

коррекции гипертрофии миокарда [76], но являются средствами выбора у подростков с микроальбуминурией и сопутствующей патологией почек [77]. Некоторые липофильные БРА, например, ирбесартан, обладают дополнительным свойством повышать чувствительность тканей к инсулину и улучшать углеводный и липидный обмен за счет агонизма к PPAR γ -рецепторам [78].

Еще одна группа препаратов, показавшая свою высокую эффективность и безопасность в лечении АГ у пациентов с метаболическими нарушениями, – антагонисты кальция (АК). Для длительной антигипертензивной терапии в педиатрической практике предпочтительны дегидропиридиновые АК пролонгированного действия. В ряде крупных исследований (ALLHAT) показана не только их высокая антигипертензивная эффективность, но и безопасность на метаболическом уровне [79].

Повышение активности симпатoadrenalовой системы в генезе АГ при МС диктует необходимость применения β -блокаторов в лечении данной категории пациентов. Однако неселективные β -адреноблокаторы неблагоприятно влияют на углеводный (удлиняя гипогликемические состояния, а в ряде случаев приводя к гипергликемии) и липидный обмен. Более того, многие селективные β_1 -блокаторы в высоких дозах утрачивают свою селективность и проявляют негативные метаболические эффекты. Этим недостатком лишены новые высокоселективные препараты этой группы: небиволол, бисопролол, метопролол сукцинат замедленного высвобождения и др. У карведилола типичные для β -адреноблокаторов неблагоприятные эффекты на обмен глюкозы и липидов уменьшаются с помощью блокады α_1 -рецепторов [74].

Учитывая, что одним из основных механизмов развития АГ при МС является гипертрофия, у подобной категории пациентов оправдано применение мочегонных препаратов. При назначении тиазидных диуретиков и хлорталидона следует учитывать их диабетогенное действие (особенно у лиц с наследственной предрасположенностью к СД) и способность вызывать нарушение липидного и пуринового обмена [80]. Тем не менее, в российской многоцентровой программе МИНОТАВР с участием 619 больных с МС и АГ индапамид-ретард (арифон-ретард) проявил себя как препарат, способный не только эффективно снижать уровень АД, но и позитивно влиять на показатели углеводного, липидного и пуринового обмена [81]. Эти данные (наряду с антигипертензивной эффективностью и органопротективным действием) дали основание рекомендовать пролонгированную форму индапамида в качестве средства выбора из группы мочегонных для лечения взрослых больных с МС и продемонстрировать положительный эффект препарата у подростков [82]. Хотя, по нашему мнению, индапамид показан, главным

образом, как препарат комплексной антигипертензивной терапии.

Несомненную перспективу у пациентов с МС (благодаря способности повышать чувствительность тканей к инсулину, улучшать углеводный и липидный обмен) имеют еще две группы антигипертензивных средств – агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин) и α -адреноблокаторы, однако опыта их использования в педиатрии пока нет.

В заключение, необходимо остановиться на вопросах комбинированной антигипертензивной терапии. Пациенты с МС (особенно с АГ II степени) представляют именно ту группу лиц, которым в первую очередь показана комбинированная антигипертензивная терапия. Рациональными для детей и подростков с МС следует считать следующие сочетания антигипертензивных препаратов: ИАПФ+АК, ИАПФ+диуретик, БРА+АК, БРА+диуретик, β - + α -блокатор, АК дигидропиридинового ряда + β -блокатор.

Следует отметить, что из всех вышеперечисленных комбинаций наиболее предпочтительными являются комбинации ИАПФ или БРА с АК. В исследовании ASCOT комбинация периндоприла с амлодипином приводила к снижению новых случаев СД на 30% [83]. Одной из наиболее популярных и патогенетически обоснованных комбинаций для лечения больных с МС является сочетание диуретика и ингибитора АПФ, например, фиксированная форма – нолипрел, сочетающая ИАПФ периндоприл и метаболически нейтральный тиазидоподобный диуретик индапамид [84].

В целом, эффективность терапии МС во многом зависит от глубины понимания врачом природы этого симптомокомплекса и знания основных и дополнительных фармакологических эффектов лекарственных средств, применяемых для его лечения. Влияя только на один из компонентов МС, можно добиться заметного улучшения нескольких показателей за счет коррекции других звеньев патогенеза. Но в первую очередь тактика терапии пациентов с МС будет определяться выраженностью АГ и степенью сердечно-сосудистого риска.

Пациентам с высоким нормальным АД (или АГ I степени) и ИМТ, находящимся в пределах 90–95-го центиля, в сочетании с низким сердечно-сосудистым риском (не курящим, без отягощенного анамнеза, без поражения «органов-мишеней») в течение 3–6 месяцев могут назначаться только немедикаментозные методы лечения ожирения.

Если за это время уровень АД достигнет целевого уровня, следует продолжить немедикаментозную терапию. При неэффективности немедикаментозного лечения через 3–6 месяцев необходимо присоединение антигипертензивной терапии (в качестве средства первого ряда можно использовать ИАПФ). Параллельно следует контролировать показатели углеводного и липидного обмена. Если через 3–6 месяцев они не достигнут целевых значений, необходимо назначение гипополипидемической терапии или метформина (в зависимости от типа нарушения обмена).

Пациентам с высоким нормальным АД (или АГ I степени) и ИМТ \geq 95-го центиля (независимо от риска) или ИМТ \geq 90-го центиля у больных высокого риска параллельно с немедикаментозными мероприятиями по лечению ожирения должна назначаться медикаментозная коррекция веса. Если через 3 месяца не будет достигнут целевой уровень АД, показано присоединение антигипертензивной терапии (моно- или комбинированной) и препаратов для коррекции метаболических нарушений (если медикаментозное лечение ожирения не приведет к достижению целевых уровней липидов и гликемии).

При АГ II степени (у пациентов высокого риска, с поражением «органов-мишеней») необходимо незамедлительное назначение антигипертензивных препаратов на фоне терапии, направленной на снижение веса (немедикаментозной и медикаментозной), устранение ИР и дислипидемии.

Профилактические мероприятия (которые прежде всего включают коррекцию образа жизни и питания) показаны детям и подросткам из групп высокого риска, имеющим сочетание эпизодов повышения систолического АД и ожирения [85]. В скрининговые программы по диагностике МС должны включаться дети и подростки с избыточной массой тела и наличием двух факторов из нижеперечисленных:

- случаи СД2 у родственников в 1-й или 2-й степени родства;
- признаки ИР (acanthosis nigricans, АГ, дислипидемия, синдром поликистозных яичников);
- принадлежность к определенным этническим группам.

Разработка с учетом национальных особенностей и специфики системы здравоохранения России единых подходов к диагностике и лечению МС у детей и подростков позволит улучшить его выявляемость и, возможно, хотя бы частично решить проблему сердечно-сосудистых осложнений и СД2 у взрослых.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reaven GM. Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595–1607.
2. Isomaa B, Almgren P, Tuomi M et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001; 24: 683–689.
3. Willson PW, D'Agostino RB, Parise Y et al. Metabolic

- syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005; 112: 3066–3672.

4. Levitt NS, Lambert EV. The fetal origins of the metabolic syndrome – a South African perspective. *Cardiovasc. J. S. Afr.* 2002; 13: 179–180.

5. Ozanne SE, Halves CN. Early programming of glucose-

insulin metabolism. *Trends Endocrinol. Metab.* 2002; 13: 368–373.

6. *McCance D, Pettitt D, Hanson R et al.* Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving baby genotype? *BMJ.* 1994; 308: 942–945.

7. *Wang X, Liang L, Junfen FU, Lizhong DU.* Metabolic syndrome in obese children born large for gestational age. *Indian. J. Pediatr.* 2007; 74 (6): 561–565.

8. *Boney ChM, Verma A, Tucker R, Vohr BR.* Metabolic Syndrome in Childhood: Association With Birth Weight, Maternal Obesity, and Gestational Diabetes Mellitus. *Pediatrics.* 2005; 115: (3): 290–296.

9. *Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W et al.* Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1650–1656.

10. *Sinha R, Fisch G, Teague B et al.* Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 802–810.

11. *Cali AM, Carpio S.* Obesity in children and adolescents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93 (Suppl. 1): S31–S36.

12. *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.

13. *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.

14. *Cook S, Weitzman M, Auinger P et al.* Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–994. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2003; 157: 821–822.

15. *Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT et al.* The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and role of insulin sensitivity. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2004; 89: 108–113.

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

17. *Park HS, Han JH, Choi KM et al.* Relation between elevated serum alanine aminotransferase and metabolic syndrome in Korean adolescents. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82: 1046–1051.

18. *Pan Y, Pratt CA.* Metabolic syndrome and its association with diet and physical activity in US adolescents. *J. Am. Diet. Assoc.* 2008; 108 (2): 276–286.

19. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2004; 114: 555–576.

20. *Huang RC, Mori TA, Burke V et al.* Newnham J. Synergy between Adiposity, Insulin Resistance, Metabolic risk factors and Inflammation in Adolescents. *Diabetes Care.* 2009. Epub ahead of print. PMID 19131468.

21. *Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M et al.* Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than the Fasting Glucose/Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for Assessing Insulin Resistance Among Obese Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2005; 115: 500–503.

22. *Lambert M, Paradis G, O'Loughlin J et al.* Insulin resistance syndrome in a representative sample of children and adolescents from Quebec, Canada. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2004; 28: 833–841.

23. *Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F et al.* IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr. Diabetes.* 2007; 5: 299–306.

24. *Tsiros MD, Sinn N, Coates AM et al.* Treatment of adolescent overweight and obesity. *Eur. J. Pediatr.* 2008; 167 (1): 9–16.

25. *Glowinska-Olszewska B, Tolwinska J, Urban M.* Relationship between endothelial dysfunction, carotid artery intima media thickness and circulating markers of vascular inflammation in obese hypertensive children and adolescents. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2007; 20 (10): 1125–1136.

26. *Meyer AA, Kundt G, Steiner M et al.* Impaired flow-

mediated vasodilation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: the impact of cardiovascular risk factors. *Pediatrics.* 2006; 117 (5): 1560–1567.

27. *Balogopal P.* Obesity-related cardiovascular risk in children and the role of lifestyle changes. *J. Cardiometab. Syndr.* 2006; 1 (4): 269–274.

28. *Wilfley DE, Stein RI, Saelens BE et al.* Efficacy of maintenance treatment approaches for childhood overweight: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007; 298 (14): 1661–1673.

29. *Cooper AM, Risser JA, Vash PD.* Metabolic syndrome resolution in children and adolescents after 10 week of weight loss. *J. Cardiometab. Syndr.* 2008; 3: 205–210.

30. *Demol S, Yackobovitch-Gavan M, Shalitin S et al.* Low-carbohydrate (low & high-fat) versus high-carbohydrate low-fat diets in the treatment of obesity in adolescents. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 98: 346–351.

31. *Brandao AP, Brandao AA, de Magalhaes ME, Pozzan R.* Management of metabolic syndrome in young population. *Am. J. Ther.* 2008; 15: 356–361.

32. *Quintos JB, Castells S.* Management of metabolic syndrome in morbidly obese children and adolescents. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2006; 3 (Suppl. 4): 564–570.

33. *Mc Duffi JR, Calis KA, Unwaifo GI et al.* Three-Month Tolerability of Orlistat in Adolescents with Obesity-Related Comorbid Conditions. *Obes. Res.* 2002; 10 (7): 642–650.

34. *Ozkan B, Bereket A, Turan S, Keskin S.* Addition of orlistat to conventional treatment in adolescents with severe obesity. *Eur. J. Pediatr.* 2004; 163 (12): 738–741.

35. *Filippatos TD, Mikhailidis DP.* Lipid-lowering drugs acting at the level of the gastrointestinal tract. *Curr. Pharm. Des.* 2009; 15 (5): 490–516.

36. *Chanoine JP, Hampl S, Jensen C et al.* Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005; 15: 2873–2883.

37. *Pagotto U, Vanuzzo D, Vicennati V, Pasquali R.* Pharmacological therapy of obesity. *J. Ital. Cardiol. (Rome).* 2008; 9 (4) (Suppl. 1): 83S–93S.

38. *Forrester MB.* Pattern of orlistat exposures in children aged 5 years or less. *J. Emerg. Med.* 2008; 8 (Epub ahead of print).

39. DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe.* *Lancet.* 1999; 354: 617–621.

40. UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes.* 1995; 44: 1249–1258.

41. *Holland W, Morrison T, Chang Y et al.* Metformin (Glucophage) inhibits tyrosine phosphatase activity to stimulate the insulin receptor tyrosine kinase. *Biochem. Pharmacol.* 2004; 67 (11): 2081–2091.

42. *Wulftele MG, Kooy A, de Zeeuw D et al.* The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J. Intern. Med.* 2004; 256: 1–14.

43. *Nobili V, Manco M, Ciampalini P et al.* Metformin use in children with nonalcoholic fatty liver disease: an open-label, 24-month, observational pilot study. *Clin. Ther.* 2008; 30 (6): 1168–1176.

44. *Miller JL, Silverstein JN.* The treatment of type 2 diabetes mellitus in youth: which therapies? *Trat. Endocrinol.* 2006; 5: 201–210.

45. *Harden KA, Cowan PA, Welasquez-Meier P, Patton SB.* Effects of lifestyle intervention and metformin on weight management and markers of metabolic syndrome in obese adolescents. *J. Am. Acad. Nurse Pract.* 2007; 19: 368–377.

46. *Atabek ME, Pirgon OBH.* Use of metformin in obese adolescents with hyperinsulinemia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2008; 21 (4): 339–348.

47. *Яковлев Б.Н.* Сравнительная характеристика функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей с сахарным диабетом и ожирением: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Тверь, 2006.

48. *Козлова Л.В., Бекезин В.В., Алимова И.Л.* Влияние

метформина на состояние сердечно-сосудистой системы у детей и подростков с метаболическим синдромом. Вестн. пед. фармакологии и нутрициологии. 2005; 4: 20–23.

49. Оду́д Е.А., Воробина О.В., Тимофеев А.В. Метаболический синдром у детей и подростков с ожирением: возможности диагностики, профилактики и лечения. Фарматека. 2003; 8: 71.

50. Yamagishi S, Matsui T, Ueda S et al. Clinical Utility of Acarbose, an alpha-Glucosidase Inhibitor in Cardiometabolic Disorders. *Curr. Drug Metab.* 2009; 10 (2): 159–163.

51. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al. For the STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM Trial. *JAMA.* 2003; 290: 486–494.

52. Чазова И.Е., Мычка В.В., Беленков Ю.Н. Основные результаты программы АПРЕЛЬ. *Consilium medicum.* 2005; 2: 18–22.

53. Habib ZA, Tzogias L, Havstad SL et al. Relationship between thiazolidinedione use and cardiovascular outcomes and all-cause mortality among patients with diabetes: a time-updated propensity analysis. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2009; Feb. 23. Pubmed. Epub ahead of print.

54. Abbasi F, Lima NK, Reaven GM. Relationship between changes in insulin sensitivity and associated cardiovascular disease risk factors in thiazolidinedione-treated, insulin-resistant, nondiabetic individuals: pioglitazone versus rosiglitazone. *Metabolism.* 2009; 58 (3): 373–378.

55. Raskin P, Rendell M, Riddle MC et al. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001; 24: 1226–1232.

56. Lincoff AM, Wolshi K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2007; 298 (10): 1180–1188.

57. Rizos CV, Elisaf MS, Mikhailidis DP, Liberopoulos EN. How safe is the use of thiazolidinediones in clinical practice? *Expert Opin. Drug Saf.* 2009; 8: 15–32.

58. Daniels SR, Long B, Crow S et al. Sibutramine Adolescent Study Group. Cardiovascular effects of sibutramine in the treatment of obese adolescents: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics.* 2007; 120 (1): 147–157.

59. Danielsson P, Janson A, Norgren S, Marcus C. Impact sibutramine therapy in children with hypothalamic obesity or obesity with aggravating syndromes. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92 (11): 4101–4116.

60. Gidding SS. Dyslipidemia in the metabolic syndrome in children. *J. Cardiometab. Syndr.* 2006; 1: 282–285.

61. American Academy of Pediatrics. National Cholesterol Education Program: report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 1992; 88: 525–584.

62. McCrindle BW, Ose L, Marais AD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J. Pediatr.* 2003; 143: 74–80.

63. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A et al. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation.* 2007; 116 (6): 664–668.

64. Manthot C, Larsson P, Gurofsky RC et al. Spectrum and management of hypertriglyceridemia among children in clinical practice. *Pediatrics.* 2009; 123: 458–465.

65. Чазова И.Е., Мычка В.В., Мамырбаева К.М. и др. Новый представитель класса статинов – крестор: возможности в лечении больных с метаболическим синдромом. *Системные гипертензии.* 2006; 7: 31–35.

66. Golomb BA, Evans MA. Statin adverse effects: a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2008; 8: 373–418.

67. Sawant RD. Rhabdomyolysis due to an uncommon inter-

action of ciprofloxacin with simvastatin. *Can. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 16: 78–79.

68. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study; a randomized study. *Lancet.* 2001; 357: 905–910.

69. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Ligand Bezafibrate for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2004; 109: 2197–2202.

70. Seth Loomba R, Arora R. Fibrates: where are we now? *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2009; 3: 91–96.

71. Farmer JA. Nicotinic acid: a new look at an old drug. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2009; 11: 87–92.

72. Superko HR, Garrett BC, King SB et al. Effect of combination nicotinic acid and gemfibrozil treatment on intermediate density lipoprotein and subclasses of low density lipoprotein and high density lipoprotein in patients with combined hyperlipidemia. *Am. J. Cardiol.* 2009; 103: 387–392.

73. Armani A, Toth PP. Colesevelam hydrochloride in the management of dyslipidemia. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2006; 4: 283–291.

74. Israili ZH, Lyoussi B, Hernandez-Hernandez R, Velasco M. Metabolic syndrome: treatment of hypertensive patients. *Am. J. Ther.* 2007; 14: 386–402.

75. Чазова И.Е., Мычка В.В., Горностаев В.В. и др. Цереброваскулярные осложнения у больных артериальной гипертензией: первичная и вторичная профилактика. *Consilium medicum.* 2003; 5: 61–64.

76. Балыкова Л.А., Леонтьева И.В., Маркелова И.А. и др. Эффективность ингибиторов АПФ и антагонистов ангиотензиновых рецепторов в лечении артериальной гипертензии у подростков с ожирением. Вестн. пед. фармакологии и нутрициологии. 2008; 4 (2): 33–35.

77. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ.* 2000; 321: 1440–1444.

78. Мычка В.В., Мамырбаева К.М., Масенко В.П. и др. Возможности антигипертензивной терапии ирбесартаном в коррекции инсулинорезистентности и нарушений мозгового кровотока у больных с метаболическим синдромом. *Consilium medicum.* 2006; 8: 25–30.

79. Sahney S. A review of calcium channel antagonists in the treatment of pediatric hypertension. *Paediatr. Drugs.* 2006; 8: 357–373.

80. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (13): 905–912.

81. Мычка В.В., Чазова И.Е. Российская доказательная медицина – программа МИНОТАВР: преимущества ретардной формы индапамида при лечении метаболического синдрома. *Consilium medicum.* 2006; 8: 46–50.

82. Кисляк О.А. Артериальная гипертензия в подростковом и молодом возрасте. X Рос. национальный конгресс «Человек и лекарство». Актуальные вопросы диагностики и фармакотерапии в педиатрии. М., 2004: 102–116.

83. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR et al. For the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required or atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the ASCOT-BPLA: a multicenter randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366: 895–906.

84. Мычка В.В., Мамырбаева К.М., Масенко В.П. и др. Возможности первичной профилактики цереброваскулярных осложнений у больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией. *Кардиол. вестн.* 2006; 1: 29–32.

85. Pan Y, Pratt CA. Metabolic syndrome and its association with diet and physical activity in US adolescents. *J. Am. Diet. Assoc.* 2008; 108 (2): 276–286.