

© Коллектив авторов, 2007

П.А. Сеницын, М.Ю. Щербакова, В.И. Ларионова, Е.Е. Петряйкина

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ

ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва; ГОУ ВПО СПбГПМА Росздрава, С.Петербург; МДГКБ, Москва

В последнее время в литературе все чаще приходится сталкиваться с таким понятием, как метаболический синдром (МС). Он представляет собой комплекс взаимосвязанных нарушений углеводного и жирового обмена, а также механизмов регуляции артериального давления (АД) и функций эндотелия, в основе развития которых лежит снижение чувствительности тканей к инсулину – инсулинорезистентность (ИР). На сегодняшний день в симптомокомплекс МС включены следующие компоненты: ИР и гиперинсулинемия (ГИ), абдоминально-висцеральное ожирение, первичная (эссенциальная) артериальная гипертензия (АГ), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или сахарный диабет 2-го типа (СД2), дислипидемия, ранний атеросклероз/ишемическая болезнь сердца (ИБС), нарушения гемостаза, гиперурикемия (ГУ) и подагра, микроальбуминурия (МАУ), гиперандрогения, гипертрофия миокарда левого желудочка.

Вопрос существования и развития полисистемной патологии, отдельные звенья которой сейчас входят в состав МС, вызывал интерес уже в 20-е годы прошлого века. В 1922 г. Г.Ф. Ланг отметил тесную взаимосвязь между АГ, ожирением, нарушением липидного и углеводного обмена и подагрой. В 1947 г. J. Vague описал два типа распределения жировой ткани и отметил, что андройдный тип ожирения чаще, чем гиноидный, сочетается с СД2, ИБС, подагрой [1, 2]. J. Samus в 1966 г. ввел понятие «метаболического трисиндрома», включавшего в себя СД2, подагру и гиперлипидемию [3]. В 1967 г. P. Avogaro объединил ряд метаболических нарушений при ожирении в «полиметаболический синдром» [4]. В 1988 г. G. Reaven описал первичную ИР с последующей компенсаторной ГИ, НТГ, дислипотеинемией и АГ, объединив их в «метаболический синдром X» [5, 6]. В 1991 г. P. Bjorntorp опубликовал статью под названием «цивилизационный синдром», в которой придавал решающее значение абдоминальному и/или висцеральному ожирению [2, 7].

Как было сказано выше, по современным представлениям, объединяющей основой проявлений МС считается первичная и, вероятнее всего, генетически обусловленная ИР [1]. Возникновение

ИР связывают с «поломками» на рецепторном и пострецепторном уровнях [1, 8]. Исследования показывают, что характер наследования ИР является полигенным и, в том числе, может быть связан с мутациями следующих генов: субстрата инсулинового рецептора (СИР-1), гликогенсинтетазы, гормончувствительной липазы, β_3 -адренорецепторов (Trp64Arg (W/R) полиморфизм гена β_3 -AR [9]), фактора некроза опухолей α (ФНО α), разобщающего протеина (UCP-1), а также с молекулярными дефектами белков, передающих сигналы инсулина (Rad-белок, транспортеры глюкозы GLUT-1, GLUT-2, GLUT-4) [1, 10]. Из числа экзогенных факторов, стимулирующих появление и прогрессирование ИР, рассматриваются гиподинамия, избыточное потребление пищи, богатой жирами и углеводами, стресс, курение [2, 10].

По преобладающему в настоящее время мнению, важную роль в развитии и прогрессировании ИР играет накопление избыточной жировой ткани в абдоминальной области и сопутствующие ожирению нейрогормональные и регуляторные нарушения [1, 2, 10, 11].

Известно, что в странах Западной Европы от избыточной массы тела или ожирения страдают до 25% населения. В России эта цифра составляет около 30% по ожирению и 25% по избыточной массе тела [10]. По данным Weiss R., среди детской популяции США в возрасте от 4 до 18 лет склонность к ожирению имеют 31%, избыточную массу тела – 16% [12].

Интерес представляет патогенез метаболических нарушений при висцеральном ожирении. Висцеральная жировая ткань, в силу особенностей рецепторного аппарата, иннервации и развитого капиллярного русла, имеет высокую чувствительность к липолитическому воздействию катехоламинов (КА) и низкую – к антилиполитическому действию инсулина. В условиях ИР и повышенной секреции КА активируется липолиз. Попавшие в системный кровоток свободные жирные кислоты (СЖК) препятствуют связыванию инсулина гепатоцитами и утилизации глюкозы миоцитами, подавляют тормозящее влияние инсулина на глюконеогенез, обуславливая развитие ИР, системной ГИ и гипергликемии [1, 11].

На сегодняшний день известно, что жировые клетки, кроме энергетической роли, выполняют и эндокринные функции. Интерес представляют лептин и ФНО α , секретируемые адипоцитами.

Некоторые исследователи считают, что лептин участвует в регуляции пищевого поведения. Ранее придерживались мнения, что дефицит лептина способствует развитию ожирения, однако в настоящее время выделены формы ожирения с нормальной и даже повышенной концентрацией лептина [1, 11, 13]. Предполагают, что на уровне печени лептин может подавлять действие инсулина на глюконеогенез, в жировой ткани – тормозить транспорт глюкозы, однако существуют сообщения о способности лептина повышать поглощение глюкозы клетками [13].

При висцеральном ожирении ФНО α рассматривается как медиатор ИР. Считается, что ФНО α может снижать ферментативную активность процессов взаимодействия инсулина с клетками, тормозить экспрессию внутриклеточных переносчиков глюкозы в мышечной и жировой ткани, стимулировать секрецию лептина [1].

Большинство изменений в рамках МС начинают формироваться уже в детском возрасте и длительное время протекают бессимптомно [10]. Наиболее ранними проявлениями МС, по мнению ряда авторов, являются ожирение с сопутствующей дислипидемией и АГ [1, 14].

Основными компонентами дислипидемии при МС являются снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), увеличение содержания мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и аполипопротеина В (апо(В)), гипертриглицеридемия, выраженная постпрандиальная липидемия.

Варианты дислипидемий имеют генетическое обоснование. У детей, имеющих атерогенные нарушения в липидном спектре крови, часто определяются Х2 аллель XbaI полиморфизма гена апо(В-100), E4 аллель гена апо(E), S2 аллель SstI полиморфизма гена апо(C-III), ассоциирующиеся с более высокой концентрацией общего холестерина (ОХС), ХС ЛПНП, апо(В), гипертриглицеридемией и пониженным уровнем ХС ЛПВП [15–18].

Ключевым показателем нарушения липидного обмена, связанным с ИР, считается гипертриглицеридемия и особенно постпрандиальная, в условиях которой усугубляется ГИ, происходит атерогенный сдвиг липидного спектра, нарушается гемостаз и реология крови [1, 2, 10].

Взаимосвязанной с ИР и дислипидемией является и эссенциальная АГ, которая, по мнению Ровда Ю.И., имеет полигенный характер и берет начало в детском и подростковом возрасте [19].

На настоящий момент выявлена взаимосвязь эссенциальной АГ с антигенами HLA. В России у детей такими антигенами являются A3, A11, B22 [19]. Значительную роль в формировании АГ играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС).

Вероятной причиной дисбаланса могут быть полиморфизмы генов этой системы [20]. Так, установлено, что в зависимости от генотипа ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) у носителей I/I варианта отмечается минимальная активность АПФ, а у носителей D/D – наивысшая [21]. При ТТ варианте полиморфизма гена ангиотензиногена (АТГ) определяется повышенное содержание в крови АТГ [22]. У больных АГ отмечается преобладание С-аллеля гена рецептора 1-го типа (АТР1) к ангиотензину II [23].

В основе патогенеза АГ при МС лежат ИР и компенсаторная ГИ, на фоне которых реализуется воздействие инсулина на системы, органы и ткани с активацией симпатической нервной системы и РААС, изменением сосудистой стенки и повышением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) [1, 10, 11, 19]. Также в условиях ИР увеличивается соотношение между эндотелином 1 и эндотелиальным релаксирующим фактором NO (что может быть вызвано наличием 4a4b полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы [24, 25]), что, вероятно, усугубляет течение АГ [1, 10, 26].

К одному из ранних проявлений МС относится ГУ. По мнению исследователей, повышенное содержание мочевой кислоты (МК) или ГУ у детей – это наследственно обусловленный признак, тесно взаимосвязанный с уровнем АД [19, 27, 28]. По данным Мадянова И.В., ГУ отчетливо ассоциируется с АГ, IV типом гиперлипидемией, ожирением, ИР, ГИ и углеводными нарушениями диабетогенной направленности [29].

К другому раннему проявлению МС относятся изменения гемореологических показателей предтромботического характера с развитием эндотелиопатии, снижением антитромботического потенциала сосудистой стенки, повышением агрегационной и адгезивной способности тромбоцитов, повышением уровня фибриногена, фактора VII и ингибитора активатора плазминогена 1 (ИАП1) [1, 10, 30].

В процессе формирования тромбофилии играет роль мутация гена тромбоцитарного гликопротеина IIb/IIIa (GPIIb/IIIa), отвечающего за активацию и агрегацию тромбоцитов [31, 32]. Повышенное содержание фибриногена отмечается при А варианте G-455A полиморфизма гена фибриногена [33]. Снижению фибринолитической активности сопутствует носительство 4G аллеля 4G/5G полиморфизма гена ИАП1 [34, 35].

ИР в сочетании с вероятными генетическими нарушениями является также и основным фактором, ведущим к развитию НТГ и СД2. Их формирование происходит в результате истощения компенсаторных возможностей β -клеток поджелудочной железы под негативным воздействием ГИ, гипергликемии, феномена «липотоксичности» [1, 10]. Если ранее СД2 считался заболеванием взрослых, то за последние годы он значительно «помолодел». По данным РАМН, количество детей и подростков с СД2 за последние 15 лет возросло на порядок [1].

За период исследования МС было предложено большое количество различных методик по его диагностике. В настоящее время для постановки диагноза МС используются международные критерии, предложенные в 2001 г. в ходе NCEP АТР-III [36] и утвержденные комиссией экспертов европейских обществ в 2003 г. [37]. Согласно этим критериям, диагноз МС правомочен при наличии трех и более из следующих показателей: окружность талии >102 см у мужчин и >88 см у женщин; уровень триглицеридов сыворотки $\geq 1,7$ ммоль/л; ХС ЛПВП <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,3 ммоль/л у женщин; АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.; глюкоза плазмы крови $\geq 6,1$ ммоль/л [2, 8, 37].

Для диагностики МС у детей пока не разработаны единые критерии. Чаще других применяется центильный метод. Для подростков De Ferranti предложил следующие критерии: триглицеридемия >1,1 ммоль/л; снижение уровня ХС ЛПВП <1,3 ммоль/л (для мальчиков 15–19 лет <1,17 ммоль/л); уровень глюкозы натощак >6,1 ммоль/л; окружность живота >75-го центиля по полу и возрасту; АД >90-го центиля по полу, возрасту и росту [38].

Основной целью лечения и профилактики МС является предотвращение или максимально возможное снижение общего риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой заболеваемости, характерной для МС. На любом этапе развития МС важны мероприятия, направленные на формирование здорового образа жизни, оптимизацию двигательного режима, отказ от вредных привычек, борьбу с избыточной массой тела и перекармливанием.

Наиболее эффективным методом воздействия практически на все компоненты МС является нормализация массы тела. Снижение массы тела на 10–15% от исходной способствует повышению чувствительности к инсулину, снижает ГИ и АД, улучшает показатели углеводного и липидного обмена. Основная тактика – это рациональное питание в сочетании с индивидуальной физической нагрузкой, а в случае необходимости – их комбинация с фармакологическими препаратами. У детей при-

меняются орлистат (ксеникал) – ингибитор панкреатической и кишечной липазы, улучшающий показатели липидного и углеводного обмена; метформин (сиофор) – бигуанид, повышающий чувствительность тканей к инсулину, способствующий стабилизации и снижению массы тела и оказывающий гипотензивный эффект [1, 10, 13, 39].

При выраженной дислипидемии детям назначают гиполипидемические препараты. При смешанной и изолированной гиперхолестеринемии применяют эссенциальные фосфолипиды, анионообменные смолы, пробуккол, статины, при гипертриглицеридемии – препараты, содержащие ω_3 -полиненасыщенные жирные кислоты (омакор) и фибраты [1, 10, 13].

В лечении пациентов, страдающих АГ, связанной с МС, важен подбор препаратов, не нарушающих показатели углеводного и липидного обмена. К таковым относятся ингибиторы АПФ (капотен) и агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов (моксонидин), которые, кроме основного гипотензивного эффекта, обладают нефро- и кардиопротективным действием [1, 10, 13, 39, 40]. Также к препаратам выбора, как у детей, так и у взрослых, относятся диуретики, β_1 - и α_1 -адреноблокаторы, антагонисты кальция.

Наиболее оправданным в борьбе с МС является пропаганда здорового образа жизни, широкое использование комплекса диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на всю совокупность факторов риска. Педиатрия – приоритетное направление в разработке таких мер, ведь весь комплекс патологических изменений, серьезно угрожающих в дальнейшем развитии характерных для МС сердечно-сосудистых и других осложнений, закладывается именно в детском и подростковом возрасте. Это определяет потребность максимально раннего социального и медицинского профилактического воздействия, диктует необходимость исследования эпидемиологии и разработки единых, унифицированных, отвечающих особенностям детского организма критериев диагностики МС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буторова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. Рус. мед. журнал, 2001; 9(2): 56–61.
2. Старкова Н.Т., Дворяшина И.В. Метаболический синдром инсулинорезистентности: основная концепция и следствие (обзор). Тер. архив, 2004; 10: 54–58.
3. Camus JP. Goutte, diabete, hiperlipemie: un trisyndrome metabolique. Rev Rhumat, 1966; 33: 10–14.
4. Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A. Association of hyperlipidemia, diabetes mellitus and mild obesity Acta Diabetol. Lat, 1967; 4: 572–590.
5. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, 1988; 37: 1596–1607.
6. Зимин Ю.В. Метаболические расстройства в рамках метаболического синдрома X (синдрома инсулинорезистентности): необходимость строгого применения критериев диагностики синдрома. Кардиология, 1999; 8: 37–41.
7. Bjorntorp P. Visceral obesity: «Civilization Syndrome». Obes. Res, 1991; 1(3): 206–222.
8. Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Эпидемиологические аспекты метаболического синдрома. Кардиология, 2004; 44(9): 4–9.
9. Walston JK, et al. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the b3-adrenergic receptor gene. N. Engl. J. Med, 1995; 333: 343–347.
10. Дороднева Е.Ф., Пугачева Т.А., Медведева И.В. Метаболический синдром. Тер. архив, 2002; 10: 7–12.
11. Аметов А.С. Ожирение – эпидемия XXI века. Тер. архив, 2002; 10: 5–7.
12. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. NEJM, 2004; 350: 2362–2374.
13. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. М.: Медпрактика, 2002.

14. Миняйлова Н.Н., Казакова Л.М. Диагностические аспекты гипоталамического и метаболического синдромов у детей. Педиатрия, 2002; 4: 98–101.
15. Hansen PS, Gerdes LU, et al. Polymorphisms in the apolipoprotein B-100 gene contributes to normal variation in plasma lipids in 464 Danish men born in 1948. Hum. Genet, 1990; 91: 45–50.
16. Talmud PJ, Humphries SE. Apolipoprotein C-III gene variation and dyslipidaemia. Curr. Opin. Lipidol, 1997; 8(3): 154–158.
17. Беркович О.А. Состояние эндотелия сосудов и структурные полиморфизмы кандидатных генов у мужчин, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб, 2002.
18. Hagberg JM, Wilund KR, Ferrell RE. APO E gene and gene-environment effects on plasma lipoprotein-lipid levels. Physiol Genomics, 2000; 4: 101–108.
19. Ровда Ю.И., Ровда Т.С. Современные аспекты артериальной гипертензии и метаболического синдрома у подростков. Педиатрия, 2002; 4: 82–86.
20. Rigat B, Hubert C, et al. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene. Nucleic. Acid. Res, 1992; 20: 1433–1439.
21. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, et al. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease. Meta-analyses of small and large studies in whites. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol, 2000; 20: 484–492.
22. Bloem LJ, Manatunga AK, et al. The serum angiotensinogen concentration of the angiotensinogen gene in white and black children. J. Clin. Invest, 1995; 95: 948–953.
23. Bonnardeaux A, Davies E, et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. Hypertension, 1994; 24: 63–69.
24. Lacolley P, et al. Nitric oxide synthase gene polymorphism, blood pressure and aortic stiffness in normotensive and hypertensive subjects. J. Hypertens, 1998; 16: 31–35.
25. Hibi K, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and acute myocardial infarction. Hypertension, 1998; 32: 521–526.
26. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? Рус. мед. журнал, 2001; 9(2): 88–90.
27. Ровда Т.С. Атериальная гипертензия у подростков с различной физической конституцией. Метаболический синдром: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Кемерово, 2000.
28. Ровда Ю.И. Факторы риска развития артериальной гипертензии у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Кемерово, 1988.
29. Мадянов И.В., Балаболкин М.И. Гиперурикемия, как составляющая метаболического синдрома X. Пробл. эндокринолог., 1997; 43(6): 30–32.
30. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Цереброваскулярные осложнения при метаболическом синдроме: возможные подходы к снижению риска. Тер. архив, 2004; 76(6): 74–81
31. Wagner CL, Mascelli MA, et al. Analysis of GP IIb/IIIa receptor number by quantification of 7E3 binding to human platelets. Blood, 1996; 88: 907–914.
32. Терещенко С.Н., Левчук Н.Н. и др. Полиморфизм гена PAI^{1/2} GP IIIa в сопоставлении с плазменным звеном гемостаза у больных инфарктом миокарда. Тер. архив, 1999; 9: 66–70.
33. Scarabin PY, Aillaud MF, et al. Associations of fibrinogen, factor VII, and PAI-1 with baseline findings among 10,500 male participants in a prospective study of myocardial infarction-the PRIME Study. Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. Thromb. Haemost, 1998; 80(5): 749–756.
34. Eriksson P, Kallin B, et al. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995; 92: 1851–1855.
35. Dawson SJ, Wiman B, et al. The two-allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells. J. Biol. Chem, 1993; 268: 10739–10745.
36. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA, 2001; 285: 2485–2497.
37. European guidelines in cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of eight societies and by invited experts). Eur. Heart. J. 2003; 24: 1601–1610.
38. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: Findings from the third national health and nutrition examination survey. Circulation, 2004; 110: 2494.
39. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В. и др. Клинико-генетические аспекты нарушений углеводного обмена и эффективность их коррекции моксонидином и метформином у больных артериальной гипертензией. Обзоры клин. кардиол, 2006; 4: 14–20.
40. Аничков Д.А., Шостак Н.А. Благоприятное влияние моксонидина на показатели липидного обмена у больных с метаболическим синдромом. Кардиология, 2004; 44(9): 13–16.