

*Л.А. Балыкова, О.М. Солгатов, Е.С. Самошкина,  
О.В. Пашуткина, А.В. Балыкова*

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ 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 (ДЛ), 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].

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что корни метаболических нарушений уходят в детский и подростковый возраст.

### **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

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

Статья поступила 21.10.09, принята к печати 20.01.10.

Стремительный рост распространенности ожирения, особенно в развивающихся странах, приводит к существенному увеличению числа детей и подростков, имеющих признаки ИР и риск метаболических нарушений [4]. А достаточно высокая частота встречаемости среди лиц до 18 лет других компонентов МС (АГ, нарушения толерантности к глюкозе – НТГ и др.) и их негативное влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний во взрослой жизни обуславливают актуальность изучения данной проблемы с детства [5–8]. Поэтому тема, поднятая в статье Л.В. Козловой и соавт. «Метаболический синдром у детей и подростков с ожирением: диагностика, критерии рабочей классификации, особенности лечения», является, несомненно, актуальной и своевременной.

Однако, по нашему мнению, взгляд педиатра по данной проблеме должен быть обращен даже не в подростковый, а в перинатальный период. Действительно, если ранее данный синдром рассматривался в контексте приобретенных нарушений обмена веществ и неправильного образа жизни, в настоящее время четко установлена связь развития МС с патологией внутриутробного периода [9, 10] и наличием диабета (в том числе гестационного) и ожирения у матери [11]. Считается, что имеющиеся в этом случае материнские нарушения метаболизма могут оказывать влияние на внутриутробное развитие плода. Доказано также, что как низкий, так и избыточный, по отношению к гестационному сроку, вес тела при рождении может служить фак-

тором риска развития МС, СД2 и АГ во взрослой жизни [12–14]. Скорее всего, зависимость между весом тела при рождении и развитием МС носит U-образный характер [15], но даже не столько вес при рождении, сколько быстрый его набор в постнатальном периоде (обусловленный зачастую нерациональным вскармливанием и избытком белка в рационе) ассоциирован с риском развития в последующем метаболических нарушений [16].

Распространенность МС в детском возрасте колеблется, по данным разных авторов, от 4% до 28,7% в общей популяции и значительно выше среди детей и подростков с ожирением [17–19]. 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). Для диагностики МС у детей и подростков предлагались и предлагаются различные дефиниции. Но после принятия в 2006 г. Международной диабетической ассоциацией (IDF) Консенсуса по определению МС у взрослых, рабочая группа под руководством Zimmet P. (2007) представила аналогичные диагностические критерии для детей и подростков (табл. 1). Именно они, на наш взгляд, и являются наиболее приемлемыми для использования на практике [17].

Учитывая основополагающую роль абдоминального ожирения в генезе МС, большинство исследователей предлагают использовать в качес-

Таблица 1

## Критерии метаболического синдрома у детей и подростков

Возрастная группа	Ожирение (ОТ)**	Триглицериды	ХС ЛПВП	АД	Глюкоза
6–10	≥90-го перцентиля	Диагноз МС в данной возрастной группе не устанавливается, но если помимо абдоминального ожирения имеется отягощенный семейный анамнез по МС, СД2 или ССЗ, включая АГ и/или ожирение, то необходимо исследовать и другие показатели			
10–16 метаболический синдром	≥90-го перцентиля или критерии для взрослых	≥1,7 ммоль/л (≥150 мг/дл)	<1,03 ммоль/л (<40 мг/дл)	САД ≥130 и/или ДАД ≥85 мм рт. ст.	≥5,6 ммоль/л (100 мг/дл) (если ≥5,6 ммоль/л [или есть СД2] провести ОГТ)
16 и старше метаболический синдром	Использовать существующие критерии для взрослых: Абдоминальное ожирение (ОТ у мужчин ≥94 см, у женщин ≥80 см) плюс любые два из нижеперечисленных: <ul style="list-style-type: none"> <li>• повышенный уровень ТГ ≥1,7 ммоль (≥150 мг/дл);</li> <li>• сниженный уровень ХС ЛПВП у мужчин &lt;1,03 ммоль/л (&lt;40 мг/дл) и у женщин &lt;1,29 ммоль/л (&lt;50 мг/дл) или если проводится специфическое лечение этих липидных нарушений</li> <li>• повышенное АД: САД ≥130 и/или ДАД ≥85 мм рт. ст. или, если принимаются антигипертензивные препараты;</li> <li>• повышенный уровень глюкозы в крови (натощак) &gt;5,6 ммоль (100 мг/дл) или ранее установленный СД2</li> </ul>				

ОТ – окружность талии, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, САД – систолическое артериальное давление, ОГТ – оральная глюкозотолерантная проба, ТГ – триглицериды.

тве основного диагностического критерия МС 90-й перцентиль окружности талии (ОТ) [18–20]. Однако необходимо помнить о существенных этнических различиях данного показателя и, учитывая многонациональность населения РФ, организовать проведение широкомасштабных многоцентровых исследований для создания перцентильных таблиц величины ОТ у детей и подростков РФ.

Что касается АГ, то в отличие от эссенциальной гипертензии, за диагностический уровень АД для пациентов с МС большинство авторов принимают не 95-й, а 90-й перцентиль АД для соответствующего пола, возраста и роста [18, 21, 22], что по рекомендациям Американской академии педиатрии соответствует уровню предгипертензии [23]. Более того, и уровень АД 130/85 мм рт. ст., рекомендуемый в качестве критерия диагностики МС у взрослых и подростков старше 16 лет, соответствует не уровню гипертензии (140/90 мм рт. ст.), а предгипертензии. Поэтому, возможно, следует более критично подойти к данному пункту рекомендаций. Мы предлагаем остановиться в качестве диагностического критерия МС на цифрах АД, превышающих 90-й перцентиль АД или 120 и 80 мм рт. ст. для детей старше 12 и 16 лет соответственно (по принципу «что меньше»).

Не подвергая сомнению определяющую роль ИР в генезе МС, но, учитывая технические сложности ее выявления и наличие в детском возрасте периодов физиологической ИР, мы не склонны считать ее лабораторное подтверждение абсолютным условием диагностики МС. Поскольку четко доказана корреляционная зависимость между значением индекса массы тела (ИМТ), ОТ и степенью ИР [24], маркером последней может быть выраженность абдоминального ожирения. Реальная необходимость определения ИР возникает при отсутствии абдоминального ожирения, но при наличии других составляющих МС. Мы согласны с авторами статьи, что в этом случае наиболее удобен индекс НОМА-IR, нормативные значения которого для взрослых пациентов  $\leq 2,27$ . Применительно к детской популяции вопрос о его допустимых значениях остается дискуссионным. Например, M. Keskin et al. [25] предлагают считать признаком ИР у подростков с избыточной массой тела индекс НОМА более 3,5.

Также требуют уточнения пороговые значения уровня триглицеридов сыворотки крови. D.S. Freedman et al. [26] по результатам Bogalusa Heart Study, включавшего более 2000 детей и подростков 5–17 лет, предлагают в качестве 90-го перцентиля принять концентрацию ТГ сыворотки крови 1,49 ммоль/л, а холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) – 1,78 ммоль/л. По нашему собственному опыту, пороговые значения триглицеридемии, предложенные IDF (более 1,7 ммоль/л), встречаются достаточно редко, но если предложить в качестве дополнительного критерия

повышение уровня общего холестерина и/или холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), вероятность выявления МС существенно возрастает. Совершенно очевидно, что для российской популяции детей и подростков должны быть разработаны собственные национальные нормативы перцентильного распределения основных метаболических показателей. Серьезный задел в этом направлении есть у сотрудников Оренбургской государственной медицинской академии, и опыт их эпидемиологических исследований можно принять за основу разработки отечественных нормативов. Однако это – достаточно длительный процесс и в настоящее время для диагностики МС у детей и подростков 10–16 лет мы предлагаем использовать критерии IDF [16] с некоторыми модификациями.

Основные критерии МС: абдоминальное ожирение (по увеличению ОТ выше 90-го перцентиля для соответствующего пола и возраста).

Дополнительные критерии МС:

- АГ (САД и/или ДАД выше 90-го перцентиля для соответствующего пола и возраста или САД выше 120 мм рт. ст. и/или ДАД выше 80 мм рт. ст. для детей старше 12 и 16 лет соответственно);
- повышение уровня ТГ ( $\geq 1,4$  ммоль/л);
- снижение уровня ХС ЛПВП ( $\leq 1,17$  ммоль/л для мальчиков и  $\leq 1,3$  ммоль/л для девочек) и/или повышение уровня холестерина ( $\geq 5,2$  ммоль/л) и/или ХС ЛПНП ( $\geq 3,36$  ммоль/л);
- гипергликемия натощак ( $\geq 5,6$  ммоль/л) или НТГ (6,7–10,0 ммоль/л в цельной венозной крови в ходе стандартного ОГТ) или диагностированный СД2.

Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев или трех и более дополнительных критериев при лабораторно доказанной ИР является основанием для диагностики МС. Мы согласны с мнением Л.В. Козловой и соавт. о необходимости разработки классификации МС и выделения его полной и неполной форм. К последней, по нашему мнению, необходимо относить тех пациентов, у которых абдоминальное ожирение сочетается только с одним из дополнительных критериев. Однако в предложенной классификации не совсем понятны критерии деления МС по характеру течения (на основании динамики каких признаков их следует выделять).

Кроме того, на наш взгляд, целесообразно выделение групп риска сердечно-сосудистых осложнений. С учетом новой редакции рекомендаций по диагностике и лечению АГ у детей и подростков (2009), где выделяются лишь две группы риска, мы также предлагаем выделять группы высокого и низкого сердечно-сосудистого риска с учетом наличия факторов риска и поражения органов-мишеней (табл. 2). При этом следует учитывать, что наиболее разработанными для педиатрической популяции являются критерии диагностики гипертрофии миокарда. Но, несомненно,

Таблица 2

## Стратификация риска детей и подростков с МС

Группа 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* Поликистоз яичников* Жировой гепатоз* Низкая или избыточная масса тела при рождении*	Гипертрофия миокарда по данным ЭКГ или ЭХОКГ Микроальбуминурия* Повышение толщины комплекса интима /медиа и/или скорости распространения пульсовой волны*
Высокий риск	3 и более фактора риска и/или поражение органов-мишеней			

\*Факторы, прогностическое значение которых в настоящее время не доказано; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

и толщина комплекса интима/медиа, и скорость распространения пульсовой волны (по данным ультразвукового дуплексного сканирования сосудов головного мозга), и микроальбуминурия тоже являются весьма важными факторами, определяющими прогноз у больных МС [27, 28].

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), а также низкую или избыточную массу тела при рождении признаками ИР и/или факторами риска развития сердечно-сосудистых расстройств. Отсутствие серьезной доказательной базы в настоящее время не позволяет однозначно квалифицировать их как компоненты МС или факторы сердечно-сосудистого риска, но их прогностическое значение, по нашему мнению, требует изучения.

Требуют серьезной доработки и подходы к лечению и профилактике МС у детей и подростков. Коррекция МС должна включать несколько равнозначных компонентов [29–31], к которым относятся диетотерапия, обучение и психотерапия, направленные на изменение образа жизни, лечебная физкультура и медикаментозная терапия. Учитывая, что МС – не самостоятельное заболевание, а симптомокомплекс, объединяющий 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.

Изменение образа жизни невозможно без создания стойкой мотивации, формирующейся при правильно подобранной индивидуальной программе психологической коррекции [31]. А.М. Соорен et al. [32] представили данные об уменьшении степени выраженности признаков МС и снижении массы тела у 135 детей и подростков уже после 10-недельного соблюдения диеты в комплексе с терапевтическим обучением. Пациентам с МС необходимо рекомендовать диету со снижением общей калорийности как за счет уменьшения количества рафинированных углеводов [33], так и за счет редукции жиров, однако без полного их исключения [34]. Хотя основой лечения ожирения должны быть сочетание диетотерапии и дозированных физических нагрузок, на практике использование лишь немедикаментозных методов коррекции веса является малоэффективным и кратковременным, что вынуждает у части пациентов прибегать к назначению фармакотерапии [35].

По нашему мнению, необходимость в назначении лекарственных препаратов, снижающих вес, возникает у пациентов с МС и ожирением при отсутствии эффекта от диетических мероприятий и ИМТ, превышающем 95-й перцентиль для соответствующего пола и возраста, а также у пациентов с абдоминальным ожирением и ИМТ, превышающем 90-й перцентиль, при наличии группы высокого сердечно-сосудистого риска.

Для этой цели используют препараты, оказывающие центральное (сIBUTРАМИН) и периферическое (орлистат) действие. У детей и подростков предпочтение отдают орлистату (ксеникалу) – ингибитору липаз, снижающему всасывание липидов в просвете кишечника и улучшающему метаболические показатели, особенно в сочетании с мероприятиями по коррекции образа жизни [36, 37]. Побочные эффекты орлистата со стороны ЖКТ являются кратковременными и регулируемыми.

мыми, а повышение риска уролитиаза отмечено лишь при длительном (6 месяцев) применении препарата [38, 39]. Тем не менее, по нашему мнению, необходимо воздержаться от назначения препарата детям моложе 10–12 лет, пациентам с конкрементами в желчевыводящих и мочевыводящих путях, а больным с оксалурией или нарушенным коллоидным состоянием желчи следует провести терапию, направленную на ликвидацию данных нарушений, и продолжать ее на фоне лечения ингибитором липаз.

В последние годы для коррекции избыточной массы тела у подростков используется препарат центрального действия – сибутрамин (меридиа, редуксин) [40, 41]. Однако, учитывая наличие у него побочных эффектов в виде повышения АД и тахикардии и недостаточное количество рандомизированных исследований по использованию в педиатрии, применение сибутрамина у детей до 15 лет ограничено. Хотя, по нашему мнению, его использование вполне возможно при наличии у подростков с МС ожирения с нормальным АД или с предгипертензией (АД выше 90-го, но ниже 95-го перцентиля для соответствующего пола и возраста) и при условии адекватного контроля кардиоваскулярных показателей.

Доминирование у пациентов с МС нарушений углеводного обмена, определяющих риск неблагоприятного прогноза [42, 43], требует тщательного контроля и нередко фармакологической коррекции. Среди препаратов этой группы в педиатрической практике наиболее изучен эффект представителя бигуанидов – метформина (сиофора, глюкофажа). Метформин активирует пострецепторные механизмы действия инсулина и активность транспортеров глюкозы [44], оказывая патогенетическое действие при МС и улучшая показатели АД, углеводного и липидного обмена [45–48]. Метформин занял прочную позицию в лечении у детей и подростков с СД2, МС и ожирением [49–51]. Мы считаем целесообразным включение метформина (500–1500 мг/сут) в комплексную терапию МС начиная с 10–12-летнего возраста при наличии абдоминального ожирения или лабораторно доказанной ИР или других нарушений углеводного обмена.

Не менее перспективным классом препаратов для коррекции нарушений углеводного обмена и основных факторов сердечно-сосудистого риска являются тиазолидионы (агонисты PPAR- $\gamma$  рецепторов) и акарбоза (блокатор  $\alpha$ -глюкозидаз) [52–54]. Основными факторами, лимитирующими их использование в педиатрической практике, являются побочные эффекты и отсутствие разрешения на применение у лиц моложе 18 лет [55, 56].

К назначению гиполипидемической терапии пациентам с МС необходимо подходить индивидуально, с учетом не только уровней холестерина и ТГ, но и наличия других 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 [57]. Согласно рекомендациям Американской академии педиатрии, гиполипидемическими препаратами первой линии у детей и подростков с МС являются статины [58]. Они относительно хорошо переносятся и обладают способностью эффективно снижать не только уровень холестерина, но и ТГ [59, 60], а также повышать чувствительность периферических тканей к инсулину [61]. При назначении данных препаратов детям с МС необходимо использовать невысокие дозы: симвастатин, правастатин, ловастатин – 10 мг/сут, аторвастатин – до 20 мг/сут, избегая сочетания с циклоспорином и эритромицином и контролируя уровень трансаминаз и креатинфосфокиназы [62, 63]. Мы считаем, что гиполипидемическая терапия при МС должна назначаться девочкам после появления менархе, мальчикам – старше 10 лет.

Хорошо известно, что в максимальной степени снижать уровень ТГ, повышать уровень ХЛВП и усиливать действие гипогликемических препаратов способны препараты группы фибратов [64–66]. Но они имеют очень небольшой опыт использования в педиатрии [67]. Перспектива коррекции дислипидемии у детей с МС при помощи других препаратов (никотиновой кислоты и секвестрантов желчных кислот) также представляется весьма проблематичной с учетом присущих им серьезных побочных эффектов [68–70].

АГ при МС является не только симптомом, но и одним из важнейших звеньев патогенеза заболевания, определяющим всю стратегию и тактику терапии. Принципиально, что у пациентов с МС могут быть использованы представители практически всех классов антигипертензивных средств [71], доказавшие свою метаболическую нейтральность, в т.ч.  $\beta$ -адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами (небиволол, карведилол) [72], некоторые диуретики (индапамид) [73, 74],  $\alpha$ -адреноблокаторы, длительно действующие дегидропиридиновые антагонисты кальция [75], ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). Наибольший опыт использования в педиатрии имеют ИАПФ (эналаприл, каптоприл, лизиноприл).

Не менее перспективной группой у пациентов с МС становятся БРА, не уступающие ИАПФ по силе гипотензивного эффекта и являющиеся средствами выбора при непереносимости ИАПФ и/или микроальбуминурии [76, 77]. Не менее важен также тот факт, что для некоторых препаратов, блокирующих эффекты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, например периндоприла и ирбесартана, помимо антигипертензивного эффекта доказана способность снижать степень ИР [78, 79].

Выбор конкретного препарата и режима дозирования регламентируется действующими рекомендациями по диагностике и лечению АГ у детей [6, 23]. При неэффективности монотерапии пациентам с МС показано комбинированное лечение, например, ИАПФ или БРА и антагонистами кальция [80]. Причем их положительный эффект у пациентов с МС усиливается при сочетании с антиоксидантными и метаболическими средствами (эларкар, мексикор и др.).

В целом, эффективность терапии МС существенно 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.

Профилактические мероприятия (которые,

прежде всего, включают коррекцию образа жизни и питания) показаны детям и подросткам из групп высокого риска, имеющим сочетание эпизодов повышения САД и ожирения [22]. В скрининговые программы по диагностике МС должны включаться дети и подростки с избыточной массой тела и наличием одного из ниже перечисленных факторов:

- случаи СД2 у родственников в I или II 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: 3066–3072.
4. *Mishra A, Khurana L*. Obesity, and the Metabolic Syndrome in Developing Countries. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93 (Suppl. 1): S9–30.
5. *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.
6. Российские рекомендации «Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков (второй пересмотр)». Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Ассоциации детских кардиологов России. М., 2008.
7. *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.
8. *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.
9. *Levitt NS, Lambert EV*. The fetal origins of the metabolic syndrome – a South African perspective. *Cardiovasc. J. S. Afr.* 2002; 13: 179–180.
10. *Ozanne SE, Halves CN*. Early programming of glucose-insulin metabolism. *Trends Endocrinol. Metab.* 2002; 13: 368–373.
11. *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.
12. *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.
13. *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.
14. *Ramadhani MK, Grobbee DE, Bots ML et al*. Lower birth weight predicts metabolic syndrome in young adults: The Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA)-study. *Atherosclerosis*. 2006; 184: 21–27.
15. *Huang RC, Burke V, Newnham JP et al*. Perinatal and childhood origins of cardiovascular disease. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2007; 31: 236–244.
16. *Нетребенко О.К.* Современные представления о потребностях в белке детей первого года жизни. *Педиатрия*. 2006; 3: 4–45.
17. *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.
18. *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 – 1994. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2003; 157: 821–827.
19. *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.
20. *Gardner M, Gardner DW, Sowers JR*. The cardiometabolic syndrome in the adolescents. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2008; Suppl. 4: 964–968.
21. *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.
22. *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.
23. 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.
24. *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; 32 (4): 695–701.
25. *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.
26. *Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS*. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart study. *Pediatrics*. 1999; 103: 1175–1182.
27. *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.
28. 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.
29. Tsiros MD, Sinn N, Coates AM et al. Treatment of adolescent overweight and obesity. *Eur. J. Pediatr.* 2008; 167 (1): 9–16.
30. Balagopal P. Obesity-related cardiovascular risk in children and the role of lifestyle changes. *J. Cardiometab. Syndr.* 2006; 1 (4): 269–274.
31. 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.
32. Coopen 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.
33. 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.
34. Brandao AP, Brandao AA, de Magalhaes ME, Pozzan R. Management of metabolic syndrome in young population. *Am. J. Ther.* 2008; 15: 356–361.
35. Quintos JB, Castells S. Management of metabolic syndrome in morbidly obese children and adolescents. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2006; 3(Suppl. 4): 564–570.
36. Filippatos TD, Mikhailidis DP. Lipid-lowering drugs acting at the level of the gastrointestinal tract. *Curr. Pharm. Des.* 2009; 15 (5): 490–516.
37. 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.
38. Pagotto U, Vanuzzo D, Vicennati V, Pasquali R. Pharmacological therapy of obesity G. *Ital. Cardiol. (Rome).* 2008; 9 (4) (Suppl 1): 83S–93S.
39. Forrester MB. Pattern of orlistat exposures in children aged 5 years or less. *J. Emerg. Med.* 2008; 37: 336–399.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Wulffele 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.
46. 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.
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. Miller JL, Silverstein JN. The treatment of type 2 diabetes mellitus in youth: which therapies? *Trat. Endocrinol.* 2006; 5: 201–210.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
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. Lincoff AM, Wolksi 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.
56. 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.
57. Gidding SS. Dyslipidemia in the metabolic syndrome in children. *J. Cardiometab. Syndr.* 2006; 1: 282–285.
58. 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.
59. 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.
60. Manliot C, Larsson P, Gurofsky RC et al. Spectrum and management of hypertriglyceridemia among children in clinical practice. *Pediatrics.* 2009; 123: 458–465.
61. 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.
62. 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.
63. Sawant RD. Rhabdomyolysis due to an uncommon interaction of ciprofloxacin with simvastatin. *Can. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 16: 78–79.
64. 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.
65. 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.
66. Seth Loomba R, Arora R. Fibrates: where are we now? *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2009; 3: 91–96.
67. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA et al. Drug Therapy of High-Risk Lipid Abnormalities in Children and Adolescents: A Scientific Statement From the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, With the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation.* 2007; 115: 1948–1967.
68. Farmer JA. Nicotinic acid: a new look at an old drug. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2009; 11: 87–92.

69. 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.

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

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

72. 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.

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

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

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

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

79. Мычка В.Б., 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.

80. 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.

## РЕФЕРАТЫ

### ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ КАРТИРОВАНИЕ ЯЗЫКОВЫХ ЗОН С ПОМОЩЬЮ МАГНИТОЭНЦЕФАЛОГРАФИИ

Магнитоэнцефалография (МЭГ) – это новая функциональная методика картирования головного мозга, способная на неинвазивное измерение нейрофизиологической активности на основе прямого измерения магнитного потока на поверхности головы, ассоциированного с синхронизированной электрической активностью групп нейронов. Одно из наиболее активных специфических применений МЭГ – локализация языковых зон коры. В частности, это обусловлено практическим использованием при предоперационной подготовке больных с опухолями мозга и с эпилепсией. До недавнего времени картирование языковых зон коры проводилось с помощью инвазивной методики, так называемой процедуры Wada, или прямого картирования с электростимуляцией коры, что считалось

«золотым стандартом» для идентификации языковых зон коры. В нашем обзоре мы обсуждаем пользу МЭГ как метода для функционального картирования языковых зон как в случае болезни, так и у здоровых. В частности, мы даем общее описание МЭГ с акцентом на те особенности этого метода, которые относятся к картированию языковых зон. Кроме того, мы обсуждаем применение соответствующих протоколов МЭГ для выработки пространственно-временных профилей языковой активности и обращаем внимание на законность этого метода в противовес «золотому стандарту» Wada и процедур по электрическому картированию коры.

*Phys. Life Rev.* 2009; 6 (1): 1–10.