

От редакции. В этом номере журнала продолжается дискуссия по проблеме метаболического синдрома в педиатрической практике.

© Коллектив авторов, 2009

Ю.И. Ровда, Н.Н. Миняйлова, Л.М. Казакова

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Росздрава, г. Кемерово, РФ

В педиатрическом научном сообществе идет активная полемика по поводу проблемы «метаболического синдрома» (МС) у детей и подростков. И если терапевты как-то определились с идентификацией и коррекцией этого феномена [(см. Проект рекомендаций экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (2-й пересмотр), 2009], то для педиатров попрежнему актуальны вопросы его происхождения, терминологии, классификации, донозологической диагностики, первичной и вторичной профилактики и лечения.

Наша точка зрения по поводу диагностики «метаболического синдрома» совпадает с суждением, высказанным Ю.В. Зиминым [1], в котором он выражает озабоченность по поводу вольного обращения многих авторов к критериям МС, что может привести если не к «девальвации» этого понятия, то по крайней мере к путанице в пока окончательно не разрешенной проблеме. Помимо висцеро-абдоминального ожирения, артериальной гипертензии (АГ) и атерогенной дислипидемии, к «метаболическому синдрому» или «синдрому инсулинорезистентности» (ИР) позднее стали относить гипертрофию левого желудочка сердца [2], различные нарушения системы первичного и вторичного гемостаза, фибринолиза и др. Активная дискуссия идет по определению места и роли гиперурикемии (ГУ) (нарушения пуринового обмена) в рамках МС. На данном этапе проблемой

является не только вопрос приоритета заболевания (МС) или гиперурикемии в природе их отношений, но и вопрос существования между ними связи и ее характера. В качестве примера на наш взгляд можно привести противоречие в современном Проекте Рекомендаций экспертов ВНОК по диагностике и лечению МС (2-й пересмотр, 2009), где ГУ не представлена в качестве диагностического критерия МС, хотя в определении этого понятия указано на нарушение пуринового обмена.

Наверно, для того чтобы правильно сориентироваться с диагнозом «метаболический синдром» целесообразно отталкиваться от истории этого вопроса и вернуться к т.н. первоисточникам, из которых очевидно то, что с незапамятных времен человечество волновала тяжелая сочетанная патология в виде ожирения, гипертонической болезни (ГБ), сахарного диабета (СД) и подагры. Еще в античные времена науке было известно, что передание, злоупотребление вином, малоподвижный образ жизни сопровождалась этими заболеваниями.

В 1922 г. Г.Ф. Ланг [3], в 1923 г. – Kylin, в 1926 г. – А.Л. Мясников и Д.Л. Гротэль [4] независимо отметили сопряженность гипертонии, ожирения, нарушения углеводного обмена, подагры и ГУ [3, 4], которая затем подтвердилась многочисленными многоцентровыми исследованиями. Таким образом, наши пращурсы давно усмотрели патогенетическую связь между нарушениями

Контактная информация:

Ровда Юрий Иванович – д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной педиатрии ГОУ ВПО Кемеровской государственной медицинской академии Росздрава

Адрес: 650020 г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

Тел.: (8384) 239-64-35, E-mail: rovda@rambler.ru

Статья поступила 26.10.09, принята к печати 20.01.10.

ми углеводного, жирового и пуринового обменов. И эта связь проверена временем. Поскольку речь идет о такой совокупности нарушений, то уместно говорить о дисметаболическом диатезе, предтече МС, о конституциональном нарушении цепи метаболических реакций станого хребта межучного обмена, где «стыкуются» все вышеперечисленные три обмена. И ключевым звеном в этом взаимодействии является инсулин. Относительно низкая реактивность этой системы (изменение качества инсулина или рецепторов к нему) дает сбой в экстремальных ситуациях: стресс, гиподинамия, диспитуитаризм, неблагоприятно протекающий гестационный период, менопауза, климакс, злоупотребление фастфудовским питанием, низкий или очень высокий уровень жизни и др. В зависимости от степени пенетрантности гена ИР и степени воздействия перечисленных факторов в разные периоды жизни проявляется МС. И в рамках этой совокупности (неблагополучие в стыке метаболических реакций вышеуказанных обменов) целесообразно и логично искать причину этой сопряженности, выявлять ранние клинико-диагностические критерии нарушений углеводного, жирового, пуринового обменов и связанный с этим сбой механизмов регуляции артериального давления (АД).

С точки зрения логики ИР и компенсаторная гиперинсулинемия, как причина этих состояний, отвечают научным и практическим ожиданиям и требованиям. Исходя из данной концепции предлагаем определение «метаболического синдрома».

«Метаболический синдром» является клинически значимой формой (нозологией), отражающей сочетанное нарушение жирового, углеводного и пуринового обмена, обусловленное тканевой ИР (первичной, вторичной) и проявляющейся поражением достаточно специфических органов, систем и тканей-мишеней (в основном – сердечно-сосудистой и жировой).

В педиатрической практике МС целесообразно разделить на первичный (генетически детерминированная ИР) и вторичный, последний чаще развивается на фоне быстропрогрессирующего ожирения, ятрогении, других эндокринных заболеваний, отравлений. При выявлении в будущем патогенетически значимого гена ИР диагноз первичного МС переходит в категорию объективного.

Критерии диагностики. Считаем, что необходимо согласиться с акцентуацией как основного критерия (предложенного в 2004 г. Международной рабочей группой по ожирению и дополненного протоколом экспертов консенсуса по детскому ожирению с опубликованием в 2006 г.) – висцеро-абдоминальное ожирение диагностируемое в 10–18 лет по показателю окружности талии (ОТ) > 90-го перцентиля для данного возраста и пола. Со своей стороны предлагаем и висцеро-абдоминальное ожирение при избыточной массе

тела (ИМТ), диагностируемое у детей 10–18 лет по показателю индекса ОТ/ОБ (окружность бедер) (>0,85 – для девочек и >0,9 – для мальчиков) и по результатам других вспомогательных методов диагностики, например, выявление эпикардального жира методом эхокардиографии (приоритет Роспатента за № 2009120843).

Также предлагаем к основным критериям при определенных условиях отнести и АГ. Например, в тех случаях когда АГ опережает по тяжести (по уровню систолического АД (САД), его стабилизации, относительно ранним срокам формирования поражения органов-мишеней) степень ожирения. При условии, что предварительно исключена симптоматическая АГ.

К дополнительным критериям МС относим: уровень триглицеридов (ТГ) > 1,3 ммоль/л, холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) < 1,03 ммоль/л у мальчиков и < 1,30 ммоль/л у девочек, общего холестерина > 5,2 ммоль/л, нарушение гликемии натощак (5,5–6,1 ммоль/л), нарушение толерантности к глюкозе (уровень глюкозы 7,8–11,1 ммоль/л спустя 2 ч после нагрузки), гиперурикемия (уровень сывороточной мочевой кислоты более 300 мкмоль/л у детей и подростков 8–15 лет и более 310 мкмоль/л – у лиц 15–18 лет).

Диагноз МС очевиден при наличии такого основного критерия, как висцеральное ожирение или висцеральное ожирение и двух дополнительных.

Диагноз МС вероятен при наличии АГ и двух дополнительных критериев.

Первичный МС является самостоятельной нозологической формой, требующей уточнения (например, первичная тканевая ИР), своего обозначения в МКБ10 и дифференцированного подхода в лечении и профилактике.

О первичном происхождении МС можно судить по трем и более нижеперечисленным признакам:

- 1) патологическая прибавка массы тела с первых месяцев жизни;
- 2) метаболические нарушения (атерогенная дислипидемия, нарушение углеводного обмена), опережающие по своей степени тяжесть ожирения;
- 3) высокая степень ГУ (>420 мкмоль/л) на стадии избыточной массы тела (ИМТ) и ожирения I степени;
- 4) при АГ, опережающей по тяжести (по уровню САД, его стабилизации, относительно ранним срокам формирования поражения органов-мишеней) степень ожирения. При условии, что предварительно исключена симптоматическая АГ.

К факторам высокого риска развития первичного МС можно отнести:

- 1) наличие висцеро-абдоминального ожирения (или висцеро-абдоминального ожирения) у детей до 10-летнего возраста;
- 2) отягощенную наследственность по заболеваниям (2 и более), ассоциированным с ИР и

пуринозом (гипертоническая болезнь (ГБ), подагра, сахарный диабет 2-го типа (СД2), ожирение, особенно по обеим линиям, каменные болезни, ранние сердечно-сосудистые поражения);

3) масса тела при рождении <2500 г;

4) масса тела при рождении >4000 г;

5) наличие клинически значимого пуриноза или уратной нефропатии или асимптоматической ГУ (свыше 420 мкмоль/л).

Инсулинорезистентность. На сегодня все приводимые доводы доказательства ИР в происхождении МС звучат довольно убедительно. Наметилась и развивается определенная научная концепция, которая дает возможность посмотреть на происхождение многих социально значимых заболеваний с позиций монистической философии. Речь идет о том, что все рассматриваемые в рамках МС патологические состояния, симптомы и признаки имеют единое происхождение [5]. И если это так, то данное открытие носит эпохальное, даже революционное значение в медицинской науке и практике. Всем понятно, что в конечном счете, разработка и изобретение «терапевтического ключа» к механизму «инсулинорезистентности и (или) компенсаторной гиперинсулинемии» могут радикально изменить качество жизни человека и увеличить ее продолжительность. С точки зрения логики, ИР и компенсаторная гиперинсулинемия, как причина этих состояний, отвечают научным и практическим ожиданиям и требованиям.

При необходимости (чаще в научных целях) доказательство феномена ИР и компенсаторной гиперинсулинемии необходимо проводить более объективными методами (гипер-С-пептидемия, клэмп-тест, индексы НОМА-R и CARO и др.). Преимущественно и эти диагностические тесты на ИР являются косвенными. При наличии достоверных клинико-параclinical критериев МС эти исследования не должны быть рутинными, т.к. они достаточно сложны для выполнения и дорогостоящие. Тем не менее, индекс НОМА-R позволяет вычислить показатель, характеризующий функцию β -клеток по значениям концентрации базального инсулина и глюкозы. Значение индекса выше 2,77 (а по данным некоторых авторов >2,5) в определенной степени свидетельствует об ИР.

Состояние системы гемостаза и фибринолиза. Мы не имеем собственного опыта, а на основании немногочисленных исследований высказаться определенно не представляется возможным. Вероятнее, нарушение системы гемостаза по типу гиперкоагуляции более актуально у взрослых, когда активно идет процесс ремоделирования сосудов, появляется выраженный феномен эндотелиальной дисфункции, очаговое повреждение сосудистой стенки атеросклеротическим процессом, что в определенной последовательности подключает весь «каскад» первичного, вторичного гемостаза и фибринолиза.

Гиперурикемия. ГУ называется избыточная концентрация мочевой кислоты (МК) в сыворотке (плазме) крови.

В настоящее время роль и место нарушения в пуриновом обмене при МС освящается в медицине неоднозначно. Но все больше авторов склоняется к выводу, что пуриновая система является как активным, так и пассивным участником основных биохимических процессов в рамках аэробного гликолиза [6–9]. В рекомендациях Американской ассоциации клинических эндокринологов (2002) к основным критериям МС добавлена ГУ.

Сопряженность ГУ с сердечно-сосудистыми и обменными заболеваниями доказана в многочисленных рандомизированных исследованиях. Ниже представлен перечень некоторых из них:

- The Chicago Industry Heart Study – 12 000 пациентов;

- National Health and Epidemiologic Study (NHANES) – 14 000 пациентов;

- результаты Университетской клиники Купио, (Финляндия) – 1423 пациентов мужского пола;

- исследование LIFE являлось первым исследованием, продемонстрировавшим, что уменьшение сывороточной МК связано с положительным влиянием на частоту осложнений при лечении АГ (лозартаном) [10];

- исследования кафедры внутренних болезней РУДН на 491 пациенте [11];

- собственные исследования (кафедра госпитальной педиатрии Кем ГМА) – 2200 случаев и др.

Нами обследовано 2200 детей и подростков различных возрастных категорий г. Кемерово и Кемеровской области [12]. За верхнюю границы нормы МК мы взяли ее концентрацию в крови 310 мкмоль/л у мальчиков и девочек. В зависимости от возраста и пола удельный вес «гиперурикемиков» в детской популяции Кузбасса колеблется в пределах 6–10%.

МК – конечный продукт пуринового обмена, но это не значит, что роль ее в организме достаточно пассивна. Уровень МК в сыворотке крови также отражает состояние промежуточных метаболитов пуринового обмена, действие которых далеко не безразлично. Многочисленными исследованиями установлено, что гиперконцентрация МК (возможно и других пуриновых оснований) действует на различных уровнях, начиная от молекулярного и заканчивая соматической конституцией, а некоторые авторы не исключают популяционный и этнический. Ниже представлены примеры научно доказанных эффектов пуринов (в частности МК) на различные конституциональные уровни.

На молекулярном уровне:

- пурины выступают в качестве макроэргов, входят в состав нуклеиновых кислот (РНК, ДНК).

На клеточном уровне:

- пурины участвуют в передаче нервных сти-

мулов (Са⁺зависимый эффект), влияют на транспорт глюкозы, опосредуемый инсулином;

- установлено, что адениновые (пуриновые) рецепторы в головном мозге выполняют нейромедиаторную роль;

- установлено существование пуринергических нейронов, выделяющих пурины;

- фармакологические эффекты адренергических средств частично опосредованы пуриновыми рецепторами;

На метаболическом уровне:

- МК структурно очень сходна с кофеином и теоброминном – известными стимуляторами умственной активности, некоторые авторитетные авторы приписывают МК роль допинга для ЦНС [13, 14];

- ГУ активно повышает концентрацию жирных кислот, ТГ, холестерина;

- пурины влияют на транспорт глюкозы, опосредуемый инсулином;

- при ГУ происходят нарушение динамики моноурата натрия в почках в силу различных причин (первичных, вторичных), а также отложение малорастворимых уратных солей в интерстиции почек.

На системном уровне:

- пурины способны модулировать функции специализированных нейромедиаторных систем (адренергических, холинергических);

- характер распределения МК в ЦНС соответствует таковому у катехоламинов;

- ГУ индуцирует появление неврозоподобного синдрома;

- при ГУ происходит активация уратами системы комплемента, фактора Хагемана, агрегации тромбоцитов, освобождения хемотаксического фактора из лизосом;

- отложение кристаллов МК играет ключевую роль в воспалении суставов при подагре;

- выявлена высокая сопряженность между ГУ и первичной АГ (ПАГ), в связи с чем ГУ рассматривается как фактор риска АГ, в т.ч. у детей и подростков. Существуют доказательства этой версии:

- 1) увеличение АД при ГУ является результатом повреждения уратами канальцев почек (почечный генез гипертензии), а ГУ возникает вследствие того, что все гипертоники находятся на низконатриевой диете;

- 2) воздействие повышенных концентраций МК в крови на сосудистый тонус через влияние на центральную и вегетативную нервную системы;

- 3) МК активно повышает АД, возможно за счет подавления механизма эндотелийзависимой сосудистой релаксации;

- 4) почти $\frac{2}{3}$ больных ПАГ с самого начала болезни и независимо от величины массы тела инсулинорезистентны; другими индикаторами ИР являются ГУ, гипертриглицеридемия и жировая инфильтрация печени;

- 5) высокая сопряженность ГУ с ожирением, атеросклерозом, сосудистыми катастрофами, МС, СД2 и др.;

- 6) МК в крови достоверно коррелирует со степенью выраженности абдоминального ожирения и триглицеридемией;

- 7) ГУ на уровне популяции может рассматриваться как индикатор гормонально-метаболических сдвигов атеро- и диабетогенной направленности;

- 8) ГУ рассматривается как составляющая часть МС;

- 9) ГУ и гиперинсулинизм (или ИР) являются взаимообусловленными признаками.

На органном уровне:

ГУ при определенных условиях может негативно влиять на функционирование конкретных органов:

- суставы – подагра;

- почки – уратная нефропатия, мочекаменная болезнь (МКБ), тубулоинтерстициальный нефрит;

- сердечно-сосудистая система;

- ЦНС;

- эндокринная система.

На уровне организма, личности:

- по данным акад. В.П. Эфроимсона, 67% мировых гениев страдали подагрой, т.е. были гиперурикемиками [13]. Акад. Н.А. Мухин признает за подагрической личностью высокую социальную и рабочую активность [14];

- для «гиперурикемиков» характерна повышенная эмоциональная возбудимость и двигательная гипермоторность;

- дети-«гиперурикемики» отличаются высокой любознательностью, предпочитают заниматься более интеллектуальным трудом (музыка, живопись, литература, математика), в будущем это талантливые политики, полководцы, живописцы, литераторы, актеры и др.;

- «гиперурикемики» не имеют неакцентуированных и комфортных черт характера [15].

ГУ у детей – признак, в большей степени наследственно обусловленный. С нашей точки зрения, уровень МК может отражать функциональное состояние обмена пуриновых оснований, часть из которых представлена макроэргическими соединениями, другая часть участвует в жировом и углеводном обмене (для получения энергии). ГУ в определенной степени отражает уровень напряжения адаптации, например, у спортсменов, ученых, при многих заболеваниях, обусловленных стрессом или повышенным основным обменом. Кроме того, доказано, что высокая концентрация МК сама активизирует многие процессы.

Возможно, ГУ и гиперинсулинизм (или ИР) являются взаимообусловленными признаками. В пользу последнего утверждения говорит однотипный характер патологии у ряда сопряженных

заболеваний. Например, у детей с асимптоматической ГУ в будущем достоверно чаще проявляются ГБ, МКБ, ожирение, СД2, артропатии, ИБС, остеохондроз, изменения в липидном спектре; у больных ГБ – ожирение, ИБС, СД2, артропатии, остеохондроз, ГУ, изменения в липидном спектре; у больных СД2 – ГБ, ожирение, изменения в липидном спектре, ГУ, артропатии, ИБС, остеохондроз; у больных ожирением – ГБ, артропатии, СД2, изменения в липидном спектре, ГУ, ИБС и др. Наиболее ярко и манифестно это проявляется в «метаболическом синдроме».

И если ИР (и компенсаторная гиперинсулинемия) является только неким «узким местом» в

межуточном обмене, определяющем в последующем избыточную массу тела, сосудистую патологию, колебания сосудистого тонуса, то ГУ, помимо этого, может отражать и напряженность процессов адаптации.

ИР и ГУ, на наш взгляд, являются высокосопреженными признаками. Их ранняя диагностика и коррекция являются важной научной и практической задачей, решение которой дает возможность по-иному взглянуть на природу эссенциальной АГ, ожирения, СД, уратной нефропатии, обменных артрозов и разработать свой «терапевтический ключ» в аспекте их ранней профилактики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зимин Ю.В. Метаболические расстройства в рамках метаболического синдрома X (синдрома инсулинорезистентности): необходимость строгого применения критериев диагностики синдрома. Кардиология, 1999; 39 (8): 37–41.
2. Cuspidi C, Meani S, Fusi V et al. Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension: role of ventricular geometry and the metabolic syndrome: the Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension study. J. Hypertension. 2005; 23: 875–882.
3. Ланг Г.Ф. О гипертонии. Архив гос. клин. ин-та усовершенствования врачей. М., 1922; 1: 16.
4. Мясников А.Л., Гротэль Д.Л. О содержании в крови холестерина и мочевой кислоты в связи с конституцией и болезнями обмена. Труды IX съезда терапевтов. Л., 1926: 291–299.
5. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988; 37: 1595–1607.
6. Alderman MH. Serum uric acid as a cardiovascular risk factor for heart disease. Current hypertension reports. 2001; 3: 184–189.
7. Мадянов И.В., Балаболкин А.А., Григорьев. Экспериментальная оценка диабетогенных эффектов мочевой кислоты. Пробл. эндокринологии. 1997; 1: 36–37.
8. Ровда Ю.И., Казакова Л.М., Ровда Т.С., Ровда Е.Ю. Артериальная гипертензия у подростков с различной физической конституцией, в том числе и с признаками метаболического синдрома. Тер. арх. 2004; 11: 35–40.
9. Малявская С.И., Дворяшина И.В., Терновская В.А. Метаболический инсулинорезистентный синдром: диагностика, клиническое значение, педиатрические аспекты. М.: СГМУ, 2004.
10. Hoiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. Kidney Int. 2004; 65: 1041–1049.
11. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Караулова Ю.Л. Мочевая кислота – маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Рус. мед. журн. (сер. Кардиология). 2002; 10: 431–436.
12. Ровда Ю.И., Болгова И.В., Устьянцева М.Г. Распространенность нарушений пуринового обмена среди детей Кемеровской области. Материалы международной научно-практической конференции «Здоровая нация – здоровый ребенок». Кемерово, 2002: 43–45.
13. Эфроимсон В.П. Биосоциальные факторы повышенной умственной активности: В 2-х ч. Рукопись деп. в ВИНТИ, № 1161-82. М., 1982: 3–52.
14. Мухин Н.А., Балкаров И.М., Максимов М.А. Клинические проявления нарушения пуринового обмена в практике интерниста. Тер. архив. 1994; 6: 35–39.
15. Ровда Ю.И., Болгова И.В., Петрова О.Ф. Психохарактерологические особенности подростков с гиперурикемией, проживающих в г. Кемерово. Педиатрия. 2004; 6: 105–108.