

© Коллектив авторов, 2009

И.Г. Морено¹, Е.В. Неугахин¹, Е.Н. Гурьева¹, И.С. Дугарева²,
Г.И. Елагина², А.А. Мизерницкая²

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА И ДИАГНОСТИКИ

¹ГОУ ВПО РГМУ, ²ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского г. Москвы

По данным многочисленных исследований, в последние годы отмечается отчетливая тенденция к увеличению распространенности первичной артериальной гипертензии (ПАГ) у детей, которая приближается к 18% [1–3]. Поэтому очень важной в настоящее время является проблема определения факторов, способствующих развитию и прогрессированию артериальной гипертензии (АГ). Reaven еще в 1988 г. обратил внимание на наличие сложной связи АГ с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью (ИР), сочетающихся с гиперлипидемией, нарушением толерантности к глюкозе (НТГ). После этого у взрослых стали проводиться активные исследования, которые позволили выделить метаболический синдром (МС) и определить его роль в развитии АГ [4, 5].

По данным ряда авторов, на основе такого клинического признака МС, как ожирение, его распространенность как во взрослой, так и в детской популяциях примерно колеблется от 10 до 35% [6–10]. В ходе проведенных многочисленных мультицентровых исследований, посвященных проблеме МС среди взрослого населения, установлено, что при сочетании сахарного диабета 2-го типа (СД2) или НТГ с дислипидемией, гиперурикемией и АГ, ИР встречалась в 95% случаев. Это означает, что ИР является ведущим механизмом в развитии МС [10]. При этом в исследовании Quebec Cardiovascular Study было продемонстрировано, что при наличии трех составляющих – ИР, повышения липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) – риск развития сердечно-сосудистого заболевания увеличивается в 20 раз [11, 12].

Отмечено, что повышенная эмоциональная чувствительность, ранимость приводят к развитию синдрома дезадаптации – активации симпатического отдела вегетативной нервной системы

(ВНС), включению гуморальных звеньев, в первую очередь гипоталамо-надпочечниковой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (на фоне повышенной реактивности сердечно-сосудистой системы, усиливающейся при психоэмоциональных нагрузках) [1, 2, 13–15]. Отмеченные психоэмоциональные нагрузки проявляются, как правило, в виде астено-тревожного, тревожно-депрессивного, истероидноподобного и других состояний [1, 2, 13].

С другой стороны, в настоящее время показано, что гиперреактивность симпатoadrenalной системы имеет решающее значение в развитии сопутствующих метаболических нарушений, таких как ИР и гиперлипидемия [4, 14, 16, 17], в связи с чем целесообразно вместо термина «метаболический синдром» использовать термин «синдром инсулинорезистентности».

По нашему мнению, активация симпатической нервной системы может являться одним из ведущих патогенетических механизмов в развитии цепи следующих событий: переизбыток – гиперинсулинемия – ИР – повышение продукции жирных кислот и др. Симпатическая нервная система способствует развитию периферической ИР, тогда как гиперинсулинемия оказывает рестимулирующее действие на симпатическую нервную систему, замыкая порочный круг формирования МС [17–20]. Последнее может реализовываться через уменьшение поступления глюкозы в клетки [4] и/или через увеличение содержания в мышцах инсулинорезистентных мышечных волокон [21]. Поэтому включение синдрома вегетативной дисфункции, нарушения вариабельности сердечного ритма и признаков ремоделирования миокарда левого желудочка и сосудов резистивного типа в состав МС, с нашей точки зрения, нецелесообразно. Данные изменения носят вторичный («ком-

Контактная информация:

Морено Илья Геннадьевич – к.м.н., доц. каф. детских болезней № 2 ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И. Пирогова Росздрава

Адрес: 123317 г. Москва, Шмитовский проезд, 29

Тел.: (499) 259-57-36, E-mail: moreno_ilya@mail.ru

Статья поступила 14.09.09, принята к печати 20.01.10.

пенсаторный») характер, возникающие в ответ на усиление активности симпатической нервной системы и на возрастание степени АГ.

Симпатическая нервная система имеет существенное значение и в развитии нарушений липидного обмена. В данном случае дислипидемия, характеризующаяся в основном гипертриглицеридемией и снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), обусловлена также ИР. Гиперинсулинемия приводит к повышению продукции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), богатых ТГ, в печени [22, 23].

Одним из основных компонентов МС является дислипидемия, которая характеризуется гипертриглицеридемией и гиперхолестеринемией. По мнению Laakso M. et al. [24], именно нарушения липидного спектра крови являются основой синдрома ИР, поскольку в формировании остальных его составляющих участвуют и другие факторы. Следовательно, высокое содержание в плазме ТГ, входящих в состав ЛПОНП, может быть результатом повышенной продукции или сниженного катаболизма ЛПОНП. Усиленная секреция ЛПОНП при гиперинсулинемии обусловлена повышенной концентрацией в плазме крови свободных жирных кислот и глюкозы. Таким образом, при сочетании ИР и ожирения возрастает и скорость синтеза ТГ и апо-В – основного структурного и функционального белка ЛПНП. В результате этого в кровотоке у таких больных увеличивается количество частиц ЛПОНП [25]. Кроме того, ИР сопровождается повышением активности транспортных белковых систем, переносящих эфиры холестерина от ЛПВП к ЛПОНП в обмен на ТГ. При этом не только снижается уровень холестерина ЛПВП, но и происходит качественная модификация его частиц [26].

Распределение жировой ткани в теле человека подвержено генетическому контролю [27]. Имеются данные о специфике функционирования жировой ткани, локализованной абдоминально, которая в основном связана с высокой липолитической активностью и меньшей эффективностью антилиполитического действия инсулина [28]. Этот эффект объясняют меньшей плотностью рецепторов к инсулину на поверхности клеток жировой ткани брыжейки и сальника. При увеличении массы висцерального жира в кровоток через систему воротной вены поступает избыточное количество свободных жирных кислот (СЖК), которое может в 20–30 раз превышать их концентрацию, наблюдаемую при отсутствии висцерального ожирения. В результате этого печень испытывает мощное и постоянное воздействие СЖК, что приводит к развитию ряда метаболических нарушений. Таким образом, основным патогенетически значимым фактором развития ожирения при МС являются СЖК, продуцируемые адипоцитами [27]. Свой вклад в прогипертензивный эффект ожирения вносит также лептин,

вырабатываемый в адипоцитах. Лептин благодаря увеличению активности симпатической нервной системы способствует повышению АД [29].

Однако эта гипотеза не полностью объясняет все нарушения, имеющиеся при ожирении. В литературе обращается внимание на роль кортикостероидных и половых гормонов, а также участие ЦНС в регуляции накопления жира (особенно в абдоминальной области) [30].

Обсуждая вопросы взаимосвязи ИР, АГ и ожирения, необходимо остановиться на ИР у лиц с нормальной массой тела. Одни авторы указывают на более значимую корреляционную связь между уровнем инсулина и АД у лиц с нормальной массой тела [31], другие считают, что такая зависимость более выражена у лиц с ожирением, а третьи находят эту связь у тех и других пациентов [32]. Поэтому вопрос о механизмах взаимосвязи уровня инсулина и АГ во многом неясен.

С другой стороны, в результате проведенного Фрамингемского исследования было установлено, что развитие АГ предшествовало развитию ожирения. Данный факт может быть объяснен тем, что до определенного момента уровень симпатической стимуляции остается достаточным для борьбы с избыточным отложением жира. Иными словами, с возрастом теряется способность симпатической нервной системы в достаточной степени вызывать термогенез и противодействовать ожирению при избыточном употреблении калорий [33].

Дислипидемия, сочетающаяся с ожирением, всегда сопровождается нарушениями углеводного обмена, гипергликемией.

У значительного числа лиц с ожирением, но с нормальной толерантностью к глюкозе, обнаружена ИР тканей, которая была выражена в той же степени, что и при наличии НТГ [26]. Наличие ИР при нормальной толерантности к глюкозе объясняется тем, что на начальных стадиях развития ИР секретируется достаточно инсулина для обеспечения нормальной глюкорегуляторной функции [34]. При истощении β -клеток поджелудочной железы или при генетически детерминированном нарушении секреции инсулина нарушается толерантность к углеводной нагрузке, а затем развивается гипергликемия уже натощак. Сочетание ИР и НТГ может быть результатом нарушения метаболизма глюкозы в тканях-мишенях, аномального транспорта глюкозы или инсулина к этим тканям. Полагают, что данные нарушения могут быть вовлечены в патогенез инсулиннезависимого сахарного диабета [35].

Длительное существование ИР и гиперинсулинемии обуславливает прогрессирование АГ [22, 36], реализующейся через усиление реабсорбции натрия, увеличение антидиуретического эффекта [35]. Инсулин стимулирует симпатическую нервную систему и повышает продукцию катехоламинов [16, 37–39]. Кроме того, он стимулирует

ет пролиферацию гладкомышечных клеток [35]. Инсулинзависимый трансмембранный ионный транспорт обеспечивает поддержание концентрации ионов натрия в эндотелии [35]. Комплекс этих изменений реализуется через повышение активности Na⁺-K⁺ и Ca²⁺-Mg-АТФаз, контролируемых инсулином. Под влиянием последнего увеличивается содержание внутриклеточного натрия и кальция, повышается чувствительность стенки сосудов к норадреналину и ангиотензину II [40]. Кроме того, инсулин через симпатическую нервную систему вызывает стимуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что вызывает задержку Na и воды, пролиферацию гладкомышечных клеток артерий, гипертрофию

кардиомиоцитов, изменение синтеза эндотелина в стенке эндотелия [41]. Это приводит к системной артериальной и венозной вазоконстрикции.

Таким образом, сочетание АГ с метаболическими факторами риска (ожирением, дислипидемией, НТГ) – это не механическое скопление, а закономерное проявление единой цепи целого ряда сложных биохимических атерогенных нарушений на тканевом, системном и организменном уровнях, основой которых являются ИР и гиперинсулинемия, которые не только приводят (как по отдельности, так и в совокупности) к раннему возникновению в детском и подростковом возрасте, но и к более быстрому прогрессированию во взрослом периоде жизни кардиоваскулярной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров А.А., Розанов В.В. Эпидемиология и профилактика артериального давления у детей и подростков. Рос. пед. журнал. 1998; 2: 16–20.
2. Леонтьева И.В. Артериальная гипертензия у детей и подростков. Лекции для врачей. М.: МНИИ пед. и дет. хир., 2000.
3. Мазо Р.Э., Надеждина Е.А. Артериальная гипертензия у детей. Минск: Наука и техника, 1985.
4. DeFronzo RA, Ferranini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dislipidemia, and atherosclerotic disease. Diabetes Care. 1991; 14: 173–194.
5. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988; 37: 1595–1607.
6. Алмазов В.А., Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб.:Изд-во СПбГМУ, 1999.
7. Клиорин А.И. Ожирение в детском возрасте. Л.: Медицина, 1989.
8. Обуд Е.А., Бородина О.В., Тимофеев А.В. Метаболический синдром у детей и подростков с ожирением: возможности диагностики, профилактики и лечения. Фарматека. 2003; 8 (71): 18–21.
9. Balkau B, Charles MA et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohort, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. Diabetes Metab. 2002; 28: 364–376.
10. Bonora E, Kiechl S, Willeit J et al. Prevalence of Insulin Resistance in Metabolic Disorders (The Bruneck Study). Diabetes. 1998; 47: 1643–1649.
11. Despres JP, Lamarche M, Mauriege P et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. N. Engl. J. Med. 1996; 334: 952–957.
12. Despres JP. Insulin Resistance and Hyperglycemic Associated Risk Factors. Diabetes Care. 1999; 22 (3): 567–572.
13. Леонтьева И.В. Функциональная кардиоваскулярная патология у детей с отягощенной наследственностью по ишемической болезни сердца и подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1991.
14. Морено И.Г. Вегетосоматические и метаболические аспекты первичной артериальной гипертензии у детей и подростков: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004.
15. Saab PG, Llabre MM, Ma M et al. Cardiovascular responsibility to stress in adolescents with and without persistently elevated blood pressure. J. Hypertens. 2001; 19: 21–27.
16. Diebert DC, DeFronzo RA. Epinephrine – induced insulin resistance in man. J. Clin. Invest. 1980; 65: 717–721.
17. Julius S, Krause L, Schork N et al. Hyperkinetik borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. J. Hypertens. 1991; 9: 77–84.
18. Маляевская С.И., Дворяшина И.В., Терновская В.А. Метаболический инсулинрезистентный синдром: диагностика, клиническое значение, педиатрические аспекты. Архангельск: Северный гос. мед. ун-т, 2004.
19. Морено И.Г., Неудухин Е.В. Характер вегетативно-эндокринных изменений при артериальной гипертензии у детей с метаболическим синдромом. Материалы XIII Конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». М., 2006: 398–402.
20. Facchini F, Chen Y, Clinkinbeard C. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in nonobese individuals with a famili history of hypertension. Am. J. Hypertens. 1992; 5: 694–699.
21. Zeman RJ, Ludenmann R, Easton TG. Slow to fast alterations in skeletal muscle fibers caused by clebuterol, a beta – 2 – receptor agonist. Am. J. Physiol. 1968; 254: E726–E732.
22. Ferrannini E, DeFronzo RA. The association of hypertension, diabetes and obesity: A rewiew. J. Nephrol. 1989; 1: 3–15.
23. Sacks FM, Dzau VJ. Adrenergic effects on plasma lipoprotein methabolism. Am. J. Med. 1986; 80 (suppl. 2A): 71–81.
24. Laakso M, Ronema T, Mykkanen L. Insulin resistanc-esyndrome in Finland. Cardiovasc Risk Factors. 1993; 3: 44–54.
25. Томпсон Г.П. Руководство по гиперлипидемии: Пер. с англ. Лондон: MSD Merck, 1991.
26. Lui J, Trevisan M, Menotti A. Syndrome X: prevalence in large population study. NMCD. 1997; 7: 70–76.
27. Caro FJ. Insulin resistance in Obese and Nonobese Man. J. Clin. Endocrinol. Metabolism. 1991; 73: 691–695.
28. Raitakari O., Kimmo V., Porkka et al. Relation of life – style with lipids, blood pressure and insulin in adolescents and young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Atherosclerosis. 1994; 111: 237–246.
29. Llaynes WG, Sivitz WI, Morgan DA et al. Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. Hypertension. 1997; 30: 619–623.
30. Keltikangas – Jarvinen L et al. Vital Exhaustion, Anger expression, and Piruitary and Adrenocortical Homones. Implications for the Insulin Resistance Syndrome. Arteriosclerosis, Thombosis and Vascular Biology. 1996; 16: 273–288.
31. Haffner S. Insulin and Blood Pressure in the San Antonio Heart Study: A Review. Cardiovascular Risk Factors. 1993; 1: 18–27.
32. Reaven G. A syndrome of resistance to insulin – stimulated glucose uptake (syndrome X): definition and implications. Cardiovascular Risk Factor. 1993; 3: 2–6.
33. Kannel WB, Sorlie P. Hypertension in Framingham. In: Epidemiology and Control of Hypertension. New York: Stratton, 1975; 553–592.
34. Richard P, Donahue, Trevor J. Orchard. Hyperinsulinemia and Insulin Resistance: Associations with Cardiovascular Risk Factors and Disease. Cardiovascular Risk Factors. 1993; 1: 12–18.

35. *Barnett A.* Hypertension and insulin resistance. *Hyperten. Ann.* 1992; 19: 403–418.

36. *Соколов Е.* Особенности метаболизма у больных ишемической болезнью сердца по данным инсулиновой пробы. *Кардиология.* 1990; 7: 43–46.

37. *Brands MW, Hall JE.* Hyperinsulinemia and hypertonia. *NMCD.* 1993; 3: 155–157.

38. *Dodson PM.* Hypertension and insulin resistance: mechanisms and implications for treatment. *J. Hum. Hypertens.* 1991; 5: 1–6.

39. *Modan M, Halkin H.* Hyperinsulinemia or increased

sympathetic drive as link for obesity and hypertension. *Diabetes Care.* 1991; 14: 470–487.

40. *Chowdhury TA, Kumar S, Barnett AH, Dodson PM.* Treatment of hypertension in patients with type 2 diabetes: a review of the recent evidence. *J. Hum. Hypertens.* 1999; 12: 803–811.

41. *Hennes M, Shaughnessy I, Kelly T, La Belle P.* Insulin resistant lipolysis in abdominal obese hypertensive individuals. Role of the rennin angiotensin system. *Hypertension.* 1996; 28: 121–131.