

---

Marina Ščerbakova,\* Sinitsin P.A., Porjadina G.I.

## **METABOLIČKI SINDROM KOD DECE I ADOLESCENATA**

**Sažetak:** Metabolički sindrom (MS) predstavlja kompleks uzajamno povezanih promena metabolizma ugljenih hidrata i masti, mehanizma regulacije krvnog pritiska i endotelne funkcije, koje nastaju usled neuro-endokrine disfunkcije u uslovima snižene osetljivosti tkiva prema insulinu – tzv. insulinske rezistencije.

Prema savremenim shvatanjima, kompleks simptoma MS uključuje: insulinsku rezistenciju i hiperinsulinemiju, abdominalno-visceralnu gojaznost, primarnu arterijsku hipertenziju, narušenu toleranciju prema glukozu ili dijabetes tipa 2, dislipidemiju aterogenog vektora, hiperurikemiju i podagru, promene hemostaze predtrombotičkog stanja, mikroalbuminuriju, ranu aterosklerozu / ishemijsku bolest srca.

Uzimajući u obzir koncepciju eksperata Međunarodnog udruženja za dijabetes (IDF) o odgovornoj ulozi abdominalno-visceralne gojaznosti u dijagnostici MS, sprovedi smo ispitivanje moskovske populacije dece i adolescenata, sa zajedničkim kriterijumom selekcije – gojaznošću. Svrha našeg ispitivanja je bila određivanje prirode i učestalosti promena, svojstvenih metaboličkom sindromu. Za cilj smo uzeli utvrđivanje stepena zavisnosti između kliničko-laboratorijskih promena kod metaboličkog sindroma i varijanti polimorfizma određenih gena kod dece sa gojaznošću.

Iz anamnestičkih podataka se saznaje da srednji uzrast izraženog porasta telesne mase (po  $7+/-1.5$  kg godišnje) iznosi  $10.5+/- 2.25$  god. Nije utvrđena jasna korelacija između promena navika u ishrani i početka gojaznosti. Saglasno podacima iz anketa, ustanovljeno je da se u 65% slučajeva gojaznost razvila u vezi sa promenom načina života (smanjena fizička aktivnost) što je u 80% slučajeva bilo prisutno i kod roditelja i bliskih rođaka. Kod dece i adolescenata sa abdominalnom gojaznošću često su prisutne sledeće promene, karakteristične za MS: promene u

---

\* Medicinski fakultet, Moskva, Ruska Federacija.

lipidnom statusu (48.3%), statusu ugljenih hidrata (22.4%) i jedinjenja purina (19%) i epizodične promene u regulaciji arterijskog pritiska (43.1%).

Rezultati genetskih ispitivanja i slična klinička slika osnovnih patoloških promena kod dece i bliskih rođaka (više od 66.6% slučajeva) govori u prilog velikog uticaja genetskih faktora na nastanak i kliničku izraženost gorenavedenih simptoma kod dece sa gojaznošću. Utvrđivanje nasledne predispozicije pomaže u objašnjavanju prisustva ili odsustva očekivanih promena, kao i blagovremenom prepoznavanju gojazne dece sa rizikom razvoja MS, u cilju određivanja mogućnosti i efikasnosti kako nemedikamentozne, tako i farmakoterapije.

Glavni cilj preventive i lečenja je nedopustiti ili smanjiti ukupni rizik razvoja i progresije kardiovaskularnih oboljenja, karakterističnih za MS. U dečjem uzrastu i kod adolescenata u prvi plan dolazi do irajanja preventiva formiranja i razvoja sastavnih komponenata metaboličkog sindroma. Na svim etapama su bitne aktivnosti u cilju formiranja zdravog načina života i obustave štetnih navika.

Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс взаимосвязанных нарушений углеводного и жирового обмена, механизмов регуляции артериального давления и функций эндотелия, формирующихся на фоне нейроэндокринной дисфункции, в условиях пониженной чувствительности тканей к инсулину – инсулинорезистентности (ИР). Считается, что все компоненты МС генетически обусловлены, а объединяющей основой данных проявлений является первичная ИР и сопутствующая ей системная гиперинсулинемия (ГИ), природа возникновения которых гетерогенна.

Подробное изучение отдельных звеньев МС началось ещё в 20-е годы прошлого века. Г.Ф.Ланг обратил внимание на «тесную взаимосвязь между артериальной гипертензией (АГ), ожирением, нарушением липидного и углеводного обмена и подагрой». Е.Кулин в 1923 году описал синдром – «гипертензии – гипергликемии – гиперурикемии». В 1947 году J.Vague описал два типа распределения жировой ткани и отметил частое сочетание андроидного типа с инсулиннезависимым сахарным диабетом (СД II), ишемической болезнью сердца (ИБС) и подагрой [1,2]. J.Samus в 1966 году ввёл понятие «метаболического трисиндрома», включавшего в себя СД II, подагру и гиперлипидемию [3]. В 1967 году Avogaro P.,Crepaldi G. описали сочетание метаболических нарушений при ожирении, как «полиметаболический синдром» [4]. В 1988 году G. Reaven описал первичную ИР с последующей компенсаторной ГИ, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), дислипопропротеинемию и АГ, объединив их в «метаболический синдром X» [5,6]. В 1991 Р. Bjorntorp, указывает на основополагающую роль абдоминально-висцерального ожирения в

развитии «цивилизационного синдрома» или «гормонально-метаболического синдрома» [2,7].

В настоящее время в симптомокомплекс МС включены: ИР и гиперинсулинемия (ГИ), абдоминально-висцеральное ожирение, первичная артериальная гипертензия (АГ), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или сахарный диабет второго типа (СД II типа), дислипидемия атерогенной направленности, гиперурикемия (ГУ) и подагра, нарушения гемостаза предтромботического характера, микроальбуминурия (МАУ), ранний атеросклероз/ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Постоянное развитие и совершенствование методов и принципов научного исследования МС с одной стороны помогает объяснить природу возникновения и общий характер его проявлений, но, с другой стороны, это приводит к неизбежному увеличению количества компонентов, включаемых в состав МС и затрудняющих его диагностику. Наиболее удачное решение данной проблемы предложили эксперты международной ассоциации диабета (IDF), которые разработали чёткие и достаточно простые в применении критерии диагностики МС у взрослых (2005 год) и детей и подростков (2007 год) [8-10].

Исходя из концепции экспертов IDF об основополагающей роли абдоминально-висцерального ожирения в диагностике МС, нам показалось интересным провести многоплановое исследование среди московской популяции детей и подростков, имеющих единый критерий отбора – ожирение, для установления характера и частоты обменных нарушений, свойственных МС.

Целью нашей работы стало выявление зависимости между клинико-лабораторными проявлениями обменных нарушений и вариантами полиморфизма отдельных генов у детей с ожирением.

### ***Материалы и методы***

Исследования проводились на базе Морозовской Детской Городской Клинической Больницы. Критерием отбора пациентов являлось ожирение. Было обследовано 116 детей с ожирением I – IV степени в возрасте от 6 до 17 лет: 87 мальчиков и 29 девочек. Дети распределились по возрасту следующим образом: 6 лет – 1 человек, 7 лет – 2 человека; 8 лет – 2; 9 лет – 6; 10 лет – 12; 11 лет – 10; 12 лет – 20; 13 лет – 18; 14 лет – 23; 15 лет – 8; 16 лет – 11 и 17 лет – 3 человека. В методику обследования входило: Сбор анамнеза ребёнка, членов семьи и ближайших родственников (с уточнением наличия проявлений и осложнений ИБС, АГ, ожирения, нарушений обмена углеводов, липидов и пуриновых оснований). Измерение роста и массы тела. Степень ожирения определялась по проценту избытка массы в сравнении с должствующей с использованием центильных таблиц для детей. Для оцен-

ки применялись общепринятые показатели степеней ожирения: I – 10-25%, II – 26-49%, III – 50-99%, IV –  $\geq 100\%$ . У детей старшего школьного возраста учитывался индекс Кетле (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>): 18,5-24,5 (нормальная масса тела); 25-29,9 (избыточная масса тела); 30-34,9 (соответствует I степени ожирения); 35-39,9 (соответствует II степени);  $\geq 40$  (соответствует III степени). Для детей младшего и среднего школьного возраста использовались данные пограничных значений ИМТ, предложенных Katmarzyk P.T. [11]. Оценка окружности талии (ОТ) проводилась по сводной таблице данных пограничных величин для детей, взятой из того же источника (Katmarzyk P.T.), с учётом рекомендаций IDF от 2007 года ( $\geq 90$  перцентиль, либо  $>80$  см у девочек и  $>94$  см у мальчиков в возрасте 16 лет и старше) [10,11]. Регулярное измерение артериального давления (АД в мм.рт.ст.) при помощи тонометра и манжеты по методике Короткова на двух руках в течение 1,5 недель и его оценка с применением центильных таблиц для детей разного возраста, пола и роста (не должно превышать 95-го перцентиль) и учётом рекомендаций IDF от 2007 года ( $\geq 130/85$  мм.рт.ст.) [10]. Всем детям проводилось комплексное обследование, включающее изучение липидного, углеводного спектров и обмена пуриновых оснований. Для определения нарушений в липидном спектре крови использовались следующие значения: по ОХС  $>5,2$  ммоль/л, по ТГ  $>1,7$  ммоль/л, по ХС ЛПНП  $>2,85$  ммоль/л, по ХС ЛПВП  $< 1,03$  ммоль/л для детей младше 16 лет и  $< 1,03$  ммоль/л у мальчиков и  $< 1,29$  ммоль/л у девочек в возрасте 16 лет и старше. Анализ сыворотки производился на аппарате Super Z Analyzer производства Mitsubishi Япония. Углеводный обмен исследовался при помощи: определения толерантности к глюкозе (методом перорального стандартного глюкозотолерантного теста (СГТТ), при котором уровень глюкозы капиллярной крови не должен превышать 7,8 ммоль/л в контроле через 2 часа после нагрузки), в динамике исследовался уровень глюкозы капиллярной крови (при норме менее 5,6 ммоль/л натощак) с использованием глюкометра Accu-Chek®Active производства Roche Германия. Обмен пуриновых оснований оценивался по уровню мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови на аппарате Super Z Analyzer. За пограничное значение МК был взят показатель 0,48 ммоль/л. ЭКГ исследование на аппарате MAC-1200 ST производства GE Medical Systems Германия. При выраженных ЭКГ изменениях проводилось ЭХО-КГ исследование на аппарате Sonoline G 50 производства Simens Германия. Пятьдесят человек (40 мальчиков и 10 девочек) были обследованы при помощи метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) на I/D (Insertion-Deletion) полиморфизм гена ACE (ангиотензин-превращающий фермент – АПФ) и W/R (Trp64Arg) полиморфизм гена  $\beta_3$ -AR. Использовался амплификатор Biometra T3 Thermocycler германского производства, аппараты для проведения горизонтального и вертикального электрофореза Bio-Rad Sub-Cell®GT, выпускаемые в США. Проведён анализ клинико-лабораторных нарушений,

характерных для МС, в зависимости от вариантов генотипа. Произведена оценка фенотипических сходств между детьми, чьи генотипы изучались, и их ближайшими родственниками.

### *Результаты и их обсуждение*

Исходя из анамнестических данных, мы пришли к выводу, что средний возраст начала значительной прибавки массы тела (по  $7 \pm 1,5$  кг в год) приходится на  $10,5 \pm 2,25$  года и, как правило, не имеется чёткой зависимости между изменением пищевых привычек и началом ожирения. Так, по нашим результатам, только в 15% случаев (17 человек: 14 мальчиков и 3 девочки) дети и их родители указывали на то, что избыточная прибавка массы тела явилась результатом чрезмерного потребления пищи, когда в 85% (99 человек: 73 и 26) такой закономерности не наблюдалось. По результатам опроса мы определили, что в 65% случаев (75: 60 и 15) развитие ожирения протекало на фоне изменения образа жизни в сторону гиподинамии, что в 80% (60: 50 и 10) было спровоцировано аналогичным образом жизни родителей и ближайших родственников. По полученным данным, ожирение I степени имели 14 человек (12%): 13 (14,9%) и 1 (3,4%); II – 47 человек (40,5%): 37 (42,5%) и 10 (34,5%); III – 49 человек (42,2%): 34 (39,1%) и 15 (51,7%); IV – 6 человек (5,17%): 3 (3,4%) и 3 (10,3%). Более 2/3 пациентов (69%) имели превышение по значению ОТ (80: 56 (64%) и 24 (82%)), являющемуся патогномичным признаком абдоминального ожирения. Эпизодическое повышение АД, связанное с эмоциональными и/или физическими нагрузками, отмечалось у 50 детей (43,1%): 38 (43,7%) и 12 (41,4%). Стойкое повышение – у 23 человек (19,8%): 17 (19,5%) и 6 (20,7%) в возрасте от 12 до 16 лет. Более того, среди детей со стойким повышением АД в 40% случаев (9 человек: 7 и 3) было зафиксировано поражение органов мишеней. Самым частым из ранних поражений являлась ангиопатия сетчатки в виде суженных и извитых артерий и расширенных вен глазного дна – 80% (7: 8 и 1). По 10% пришлось на синусовую тахикардию и симптомы гипертрофии миокарда левого желудочка (по данным ЭКГ, подтверждённым ЭХО-КГ – увеличение массы миокарда ЛЖ более чем  $120 \text{ г/м}^2$ , толщина МЖП и ЗСЛЖ более 95 перцентиля), как проявления вовлечённости сердечной мышцы в патологический процесс. Известно, что в первую очередь при ожирении страдает липидный обмен. Так, в нашем исследовании нарушения обмена липидов были выявлены у 56 человек (48,3%). Повышение уровня ОХС – 34 человека (29,3%): 30 (34,5%, со средним значением  $5,77 \pm 0,165$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ) и 4 (13,8%; от 5,6 до 6,4 ммоль/л) в возрасте от 9 до 17 лет, – преимущественно за счет увеличения ХС ЛПНП (со средним значением  $2,94 \pm 0,11$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ). Повышенная концентрация ТГ определялась у 26 детей (22,4%): 21 (24,1%;  $2,26 \pm 0,287$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ) и 5 (17,2%;

от 1,75 до 3,27 ммоль/л) в возрасте от 9 до 17 лет. Снижение уровня ХС ЛПВП было выявлено у 35 детей (30,2%): 23 (26,4%) и 12 (41,4%) ( $0,79 \pm 0,12$  ммоль/л,  $p < 0,05$  – мальчики и дети старше 16 лет и  $1,10 \pm 0,15$  ммоль/л,  $p < 0,05$  – девочки старше 16 лет). Кроме того, у 11 человек (9,5%; все мальчики (12,6%)) было зафиксировано сочетание повышенных концентраций ТГ и ОХ и в 15 случаях (12,9%) – высокого содержания ТГ и сниженного ХС ЛПВП (10 (11,5%) и 5 (17,2%)). Достаточно частым спутником ожирения является и гипергликемия, как проявление нарушения обмена углеводов. В нашей работе гипергликемию имели 26 (22,4%) детей в возрасте от 10 до 16 лет: 20 (23%, по пробе СГТТ  $9,36 \pm 1,09$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ) и 6 (20,7%, от 8,0 до 9,0 ммоль/л), в том числе 18 человек – впервые выявленную (69%) и 5 – СД II типа (19%). Нарушений обмена МК среди девочек не встречалось, но зарегистрировано у 22 мальчиков (18,9% всех мальчиков) в виде ГУ ( $0,53 \pm 0,024$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ) в возрасте от 11 до 16 лет. Сочетание нарушений липидного обмена и гипергликемии отмечено у 15 детей (12,9%): 11 (12,6%) и 4 (13,8%) в возрасте от 9 до 16 лет. Сочетание ГУ и нарушения обмена липидов выявлено у 5 мальчиков (5,74%); у 9 мальчиков (10,3%) – сочетание ГУ и гипергликемии (возраст детей 12-17 лет). Наличие 3-4-х компонентов в различных комбинациях обменных и регуляторных нарушений определено у 20 детей (17,2%). У одного ребенка (мальчик 14 лет с IV степенью ожирения) был обнаружен полный вариант МС. 14 человек из 50-ти обследованных (28%) имели I/I вариант полиморфизма гена АПФ (35% – все мальчики), 24 человека – I/D (48%, 18 (45%) и 6 (60%)), 12 человек – D/D (24%, 8 (20%) и 4 (40%)). 9 из 12 человек (75%), гомозигот по D-аллелю (D/D) гена АПФ, считающегося независимым фактором риска развития злокачественных форм АГ, имели стойкое, высокое АД (выше 95 центиля по полу возрасту и росту). Среди ближайших родственников этих детей в 6 случаях из 9 (66,6%) отмечалась ИБС и имелись жалобы на АГ и кризовые подъемы АД, приведшие у 4 человек (66,6%) к осложнениям в виде геморрагического инсульта и инфаркта миокарда. 38 человек имели W/W вариант полиморфизма гена  $\beta_3$ -AR (76%, 30 (75%) и 8 (80%)), 12 человек – W/R вариант (24%, 10 (25%) и 2 (20%)), R/R варианта не встречалось. У 8 гетерозигот из 12 (66,7%), имеющих «протективный» R-аллель, не смотря на наличие ожирения II-III степени (66,7% и 33,3% соответственно) и повышенного показателя ОТ (100%), не выявлялось нарушений липидного и углеводного обмена, которые были бы, вполне, ожидаемы. Характерно и то, что у родителей этих детей в 6 случаях из 8 (75%) также наблюдалось абдоминальное ожирение, начавшее прогрессировать, примерно, в том же возрасте и по схожим закономерностям, и также без диагностированных нарушений липидного и углеводного обмена.

Таким образом, в детском и подростковом возрасте при наличии абдоминального ожирения часто встречаются сопутствующие нарушения обмена липидов (48,3%), углеводов (22,4%), пуриновых оснований (19%) и регуляции

АД (43,1%- эпизодические, 19,8%- стойкие нарушения), характерные для МС. Результаты генетического анализа и схожесть клинической картины основных патологических проявлений среди детей и их ближайших родственников (более чем в 66,6% случаев) позволяет говорить о том, что на процесс формирования и клиническую выраженность перечисленных признаков у детей с ожирением значительное влияние оказывают генетические факторы, лежащие в основе наследственной предрасположенности, заранее определяющей общие черты и особенности будущих признаков. Их выявление помогает объяснить наличие или отсутствие ожидаемых проявлений заболевания, а также заблаговременно сформировать группу риска развития МС и определить возможность и эффективность немедикаментозной и фармакотерапии.

Детям, входящим в группу риска развития МС, как и уже имеющим основные признаки синдрома показана комплексная терапия, объём и методы которой подбираются строго индивидуально и зависят от выраженности и формы заболевания, во многом определяемые генотипом ребёнка.

Основной целью профилактики и лечения является предотвращение или снижение общего риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой заболеваемости характерной для МС. В детском и подростковом возрасте на первый план выходит профилактика формирования и развития составляющих МС. На любом этапе развития заболевания важны мероприятия, направленные на формирование здорового образа жизни, борьбу с избыточной массой тела, переизбытком и несбалансированным питанием, оптимизацию двигательной активности, отказ от вредных привычек.

Наиболее эффективным методом воздействия практически на все компоненты МС является борьба с избыточной массой тела. Снижение массы тела на 10–15% от исходной способствует повышению чувствительности к инсулину, улучшает показатели углеводного и липидного обмена, снижает системную гипертензию, и АД. Данные эффекты достигаются путём рационального питания в сочетании с индивидуально подобранной физической нагрузкой. При неудовлетворительном результате возможно сочетание с медикаментозной терапией. Успешно применяется орлистат (ксеникал) – ингибитор панкреатической и кишечной липазы, стабилизирующий массу тела, улучшающий показатели липидного и углеводного обмена, разрешён с 12 лет по 120 мг 3 раза в день. При диагностированной гипергликемии на фоне ИР препаратом выбора является метформин (сиофор/глюкофаж) – бигуанид, повышающий чувствительность тканей к инсулину, способствующий стабилизации и снижению массы тела и оказывающий гипотензивный эффект, разрешён с 10-12 лет по 500-1000 мг 1 раз в день [1,12-14].

При выраженной дислипидемии детям и подросткам назначаются гиполипидемические препараты. При смешанной и изолированной гиперхолестеринемии применяют эссенциальные фосфолипиды, анионообменные смолы,

антиоксиданты (элькар, кудесан) пробукол, статины (разрешены с 12 лет). При гипертриглицеридемии – препараты, содержащие  $\omega$ -3-полиненасыщенные жирные кислоты (омакор) и фибраты (разрешены с 12 лет) [1,12,13,15]. Кроме того, неплохие результаты по нормализации липидного спектра были получены на фоне применения про-и пребиотиков, таких как бифиформ®малыш (содержащий лакто- и бифидобактерии) и дюфалак® (содержащий лактулозу), что объясняется непосредственным участием нормальной микрофлоры в процессах регуляции обмена липидов.

В лечении пациентов, страдающих АГ, связанной с МС, важен подбор препаратов, не ухудшающих показатели углеводного и липидного обмена. Хорошо себя зарекомендовали ингибиторы АПФ (капотен, ренитек), которые, кроме гипотензивного эффекта, обладают протективным нефро- и кардиоваскулярным эффектом, снижают ИР и разрешены с 10-12 лет по 5-10 мг 1 раз в день [1,12-15]. Перспективны в этом плане и агонисты  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов (моксонидин (физиотенз)), снижающие системное сосудистое сопротивление и АД, оказывающие нефро- и кардиопротективное действие [12,14]. Препаратами выбора, как у детей, так и у взрослых, остаются: диуретики (индапамид/арифон – по 1,5 мг/сут, верошпирон), селективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы (корвитол, небилет, биспролол), антагонисты кальция (верапамил/нифедипин) [12,14,15].

### ***Список использованной литературы***

- Буторова С.А. // Русс. Мед. Журнал. – 2001. – Т. 9, №2. – С. 56-61.  
Старкова Н.Т., Дворяшина И.В. // Тер. архив. – 2004. – №10. -С. 54-58.  
Camus J.P. // Rev Rhumat. – 1966. – N33. – P. 10-14.  
Avogaro P., Crepaldi G., Enzi G., Tiengo A. // Acta Diabetol. Lat. – 1967. – N4. – P. 572-590.  
Reaven G.M. // Diabetes. – 1988. – N37. – P. 1596-1607.  
Зимин Ю.В. // Кардиология. – 1999. -№8. – С. 37-41.  
Vjorntorp P. // Obes. Res. – 1991. – Vol. 1, N3. – P. 206-222.  
The International Diabetes Federation (IDF) consensus definition of the Metabolic Syndrome in children and adolescents // © International Diabetes Federation – 2007. – P. 1-22  
Alberti G., Zimmet P., Shaw JE. // Lancet. – 2005. – N5. – P. 1059-1062  
Zimmet P., Alberti G, Kaufman F. at all // Pediatric Diabetes. – 2007. – Vol. 8, N5. – P. 299-306.  
Katmarzyk P.T. et al. // Pediatrics. – 2004. – N114. – P. 198.  
Дороднева Е.Ф., Пугачёва Т.А., Медведева И.В. // Терапевтический архив. - 2002.- №10.- С. 7-12.  
Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. Медпрактика – М, Москва 2002, 128с.



Кобалава Ж.Д., Толкачёва В.В. и соавт. Клинико-генетические аспекты нарушений углеводного обмена и эффективность их коррекции моксонидином и метформином у больных артериальной гипертонией. *Обзоры клинической кардиологии* 2006; №4;14-20.

Самсыгина Г.А., Щербакова М.Ю. *Кардиология и ревматология детского возраста.* – М.:ИД Медпрактика-М, 2004, 744 с.