

## Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома в детском возрасте

Распространенность ожирения и метаболического синдрома (МС) приобретает глобальный характер практически во всех развитых странах. В мире насчитывается около 1 млрд людей с повышенной массой тела и более чем 300 млн людей, страдающих ожирением. Распространенность МС у детей от 12 до 18 лет в США составляет около 3,6-6%, а среди детей с ожирением – 28,7-49,7%. Согласно данным М. Lopez-Сарае и соавт. (2006), среди испанских детей в возрасте от 4 до 18 лет распространенность МС достигает 28% независимо от возраста и расы. О проблеме МС с точки зрения детского гастроэнтеролога нам рассказал доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии и медицинской генетики ГУ «Днепропетровской медицинской академии МОЗ Украины» Александр Евгеньевич Абатуров



А.Е. Абатуров

### Какие факторы, предрасполагающие к развитию МС, выделяют на сегодняшний день?

В 2005 году Международная диабетическая федерация (IDF) сформулировала новое определение, согласно которому МС – это симптомокомплекс, который характеризуется ожирением по центральному типу, артериальной гипертензией, гипергликемией, снижением концентрации липопротеинов высокой плотности, повышением концентрации триглицеридов в сыворотке крови.

Показано, что практически все хромосомы, кроме хромосомы Y, несут гены, участвующие в процессе развития ожирения. Наиболее вероятно, что наследование МС носит полигенный характер (табл. 1).

В 40-50% случаев генетическая предрасположенность реализуется проявлением МС в результате хронического перекармливания, «быстрого питания» (fast food) и гиподинамического образа жизни. Причем гиподинамия является более существенным фактором риска, чем перекармливание.

Важнейшими причинами, определяющими вероятность развития ожирения и МС, являются качество внутриутробного питания и характер вскармливания на первом году жизни. Еще в 1990-1991 годах D.J.P. Barker, C.N. Hales и соавт. сделали предположение, что низкая масса тела при рождении является фактором высокого риска развития МС, предложив переименовать МС в синдром маленького ребенка. Нарушение внутриутробного питания у плода приводит к резкому снижению 8-6-десатураз в печени, необходимых для формирования полиненасыщенных жирных кислот, дефицит которых сопровождается усилением продукции TNFα и обуславливает снижение продукции лептина и анандамидов. Высокая концентрация TNFα способствует развитию ожирения и инсулинорезистентности.

Низкий уровень анандамидов предтерминирует дефицитность экспрессии каннабиоидных рецепторов, индукция которых подавляет аппетит.

Показано, что дефицит питательных веществ во внутриутробном периоде жизни или раннем детстве сопровождается снижением активности фактора транскрипции mtTFA и, как следствие, уменьшением концентрации митохондриальной ДНК (mtDNA). Недостаточный синтез mtDNA сохраняется в постнатальном периоде жизни достаточно продолжительное время. Дефицит содержания mtDNA приводит к ограничению синтеза полипептида митохондриального комплекса, 22 tRNAs, 2 rRNAs, дисфункции секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы, инсулинорезистентности и ожирению.

Внутриутробная гипотрофия или увеличенная масса тела при рождении, искусственное вскармливание на первом году жизни, повышенный показатель индекса массы тела (ИМТ) в детском возрасте предрасполагают к развитию инсулинорезистентности и являются факторами риска развития МС и диабета 2 типа в зрелом возрасте.

Относительно недавно было обнаружено, что в развитии МС существенную роль играют Toll-подобные рецепторы – TLR2 и TLR4. Повышенная экспрессия данных рецепторов ассоциирована с риском развития МС.

Немаловажное значение в развитии ожирения имеют инфекционные заболевания, в частности аденовирусная инфекция (Ad-36), перенесенная в периоде детского возраста.

### Какая патогенетическая взаимосвязь между МС и нарушениями ЖКТ в детском возрасте?

Многие исследователи МС без основания считают, что избыточное накопление висцерального жира и сопутствующее ему воспаление сопровождается развитием стеатогепатита,

стеатопанкреатита, холедохолитиаза. Накопление триглицеридов в гепатоцитах ведет к развитию неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП). И.Э. Корочина (2008) приводит следующие статистические данные: среди взрослых людей средняя распространенность НЖБП составляет 23%, среди тучных людей она колеблется от 74 до 100%, и у 20-47% больных с МС диагностируется стеатогепатит. По данным мировой литературы среди детей и подростков НЖБП встречается от 2,6 до 9,8%, а среди детей с ожирением – до 74%. К сожалению, истинная распространенность НЖБП в популяции детей Украины не известна. Согласно данным А.А. Мепсін, J.E. Lavine (2011) НЖБП является наиболее распространенной патологией печени у детей в развитых странах мира. Считают, что рост распространенности избыточной массы тела и ожирения является основным фактором, который объясняет эпидемию НЖБП.

НЖБП ассоциируется с абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью и дислипидемией. И.Э. Корочина (2008) подчеркивает, что еще относительно недавно НЖБП считали доброкачественным процессом. Однако в настоящее время установлено, что в течение 9 лет у 27% больных с НЖБП развивается фиброз, у 19% – цирроз печени различной степени выраженности. Накопленные данные свидетельствуют о том, что НЖБП связана с высокой вероятностью развития сердечно-сосудистых событий и риском преждевременной смерти, независимо от наличия классических факторов риска развития атеросклероза. Прогрессирование заболевания приводит к циррозу печени и возникновению гепатоцеллюлярной карциномы. L. Pacifico и соавт. (2011) считают, что ключевую роль в развитии НЖБП играют ожирение, инсулинорезистентность и атерогенная дислипидемия.

Доказательства связи между МС и НЖБП у детей были представлены корейскими исследователями (Korean National and Nutrition Examination Survey), которые показали, что у детей в возрасте 10-19 лет с тремя и более факторами риска развития МС, как правило, наблюдается повышенный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ). Исследование биопсии печени у 150 детей с избыточной массой тела позволило установить, что относительный риск наличия НЖБП у больных с МС достигает очень высокого значения – 5. Висцеральное ожирение сопровождается субклиническим воспалительным процессом. У детей с ожирением увеличен уровень концентрации острофазовых белков и провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Избыточное отложение жира приводит к увеличению продукции адипоцитами и макрофагами жировой ткани моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (MCP-1/CCL2), TNFα,

IL-6, фактора торможения миграции макрофагов (MIF). MCP-1 является хемоаттрактантом для моноцитов, дендритных клеток, Т-лимфоцитов. Накопление липидов в стенках сосудов сопровождается усилением продукции P-, E-селектинов, межклеточных молекул адгезии 1 (ICAM-1) и молекул адгезии сосудистого эндотелия 1 (VCAM-1), которые фиксируют клетки иммунной системы, привлеченные хемоаттрактантами. В последующем иммуниты мигрируют в субэндотелиальное пространство. Активация макрофагов сопровождается продукцией TNFα, IL-6, активация Т-лимфоцитов – усилением экспрессии интерферона-γ, лимфотаксина, IL-6. Необходимо отметить, что ожирение не приводит к активации клеток иммунной системы и воспалительным изменениям в мышечной ткани, как в жировой ткани и печени. Висцеральное ожирение и хронический субклинический воспалительный процесс определяет развитие инсулинорезистентности, которая является ведущим звеном патогенеза МС. Инсулинорезистентность приводит к возникновению гиперинсулинизма, гипертриглицеридемии, снижению содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Многие исследователи рассматривают TNFα как основной фактор, определяющий развитие инсулинорезистентности при ожирении. Ожирение сопровождается повышением концентрации в сыворотке крови не только TNFα, но и его рецепторов (p55/sTNF-R1, p75/sTNF-RII). TNFα индуцирует фосфорилирование серинового остатка субстрата инсулинового рецептора 1 (insulin-receptor-substrate-1 – IRS-1), имитируя его активацию. При фосфорилировании сериновых остатков, в отличие от фосфорилирования тирозинных остатков IRS-1, наблюдается очень низкий уровень ассоциации IRS-1 с PI3-киназой, что приводит к нарушению проведения интрацеллюлярного сигнала от инсулинового рецептора. TNFα ингибирует активность промотора гена адипонектина и экспрессию внутриклеточного транспортера глюкозы GLUT-4 в мышечной и жировой тканях. В адипоцитах TNFα, действуя аутокринно, активирует p44/42 и JNK, которые фосфорилируют перилиптин. В свою очередь перилиптин способствует перемещению интрацеллюлярных липидных капель к мембране клетки. Транслокация липидных капель к цитолемме обеспечивает их взаимодействие с экстрацеллюлярной гормончувствительной липазой (HSL). Расщепление жира, происходящее под действием HSL, обуславливает повышение уровня концентрации незатерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в сыворотке крови. НЭЖК активируют киназы PKC-θ и JNK, которые, фосфорилируя

Таблица 1. Гены, ассоциированные с развитием МС

Признаки МС	Гены
Абдоминальное ожирение	Гены NPY, AgRP, αMSH и CART (кокаин- и амфетаминрегулируемые транскрипты), MC4R (рецептора MSH), лептина, рецептора лептина, POMC, PC1, рецепторов меланокортина, адипонектина, PPARγ, TNFα, фратаксина, глюкагона, грелина
Гипертриглицеридемия	Гены UCP1, LPL, β <sub>2</sub> и β <sub>3</sub> адренорецепторов, FATP1, apo CIII, apo AV, CETP
ЛПНП	Гены LPL, apo AV, SR-BI, ABCA1, CETP
Артериальная гипертензия	Гены AGT, ACE, UCP2, α-аддуктина, альдостеронсинтазы, рецепторов АТII, трансформирующего фактора роста 1, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, липопротеинлипазы, эндотелиальной NO-синтазы, простаглицлиновой синтазы, соматотропного гормона, панкреатической фосфолипазы, SA-ген, гены рецепторов глюкокортикоидов, инсулина, α <sub>2</sub> -, β <sub>2</sub> -адренергических рецепторов, рецепторов дофамина 1α
Гипергликемия	Гены адипонектина, TNFα, глюкокиназы

Примечание: POMC – проопиомеланокортин; PC1- прогормон конвертазы 1; FATP1 (acid transport protein 1) – транспортер жирных кислот протейн 1; apo – аполипотейн; SR-BI (scavenger receptor class B type I) – сквенджер рецептор класса B тип 1; ABCA1 (ATP binding cassette A1 transporter) – АТФ-связывающий кассетный А1 транспортер; AGT (angiotensinogen) – ангиотензиноген; ACE (angiotensin converting enzyme) – ангиотензинпревращающий фермент; UCP (uncoupling protein) – белки, разобщающие окислительное фосфорилирование.

сериновые остатки Ser<sup>302</sup>, Ser<sup>307</sup>, Ser<sup>1101</sup> IRS-1, способствуют развитию инсулинорезистентности. В гепатоцитах TNF $\alpha$  увеличивает экспрессию генов, участвующих в синтезе жирных кислот, и ингибирует экспрессию генов, участвующих в окислении жирных кислот, формируя условия для образования липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Действие TNF $\alpha$  способствует возникновению гипертриглицеридемии и накоплению триглицеридов в гепатоцитах. Таким образом, можно считать, что повышенная концентрация TNF $\alpha$  может лежать в основе возникновения НЖБП.

Избыток висцерального жира сопровождается повышенной концентрацией IL-6 в сыворотке крови. Адипоциты обеспечивают 10-30% содержания IL-6 в сыворотке крови. Цитокин IL-6 обладает стимулирующим действием на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Концентрация IL-6 коррелирует с уровнем ожирения и степенью инсулинорезистентности. В последнее время появились доказательства, что IL-6 увеличивает экспрессию протеина p85 $\alpha$ , который конкурирует с гетеродимером p85-p100 PI3-киназы за фосфорилированные участки протеинов IRS, уменьшая биологическую активность PI3-киназы. Протеин p85 $\alpha$  подавляет проведение внутриклеточного сигнала с интрадоменов инсулиновых рецепторов. Также IL-6 индуцирует синтез супрессора цитокинового сигнального каскада-3 (SOCS-3), который ингибирует инсулинзависимое автофосфорилирование инсулинового рецептора и подавляет синтез адипонектина адипоцитами. Повышение уровня IL-6 приводит к гипергликемии, ингибированию LPL и повышению НЭЖК в сыворотке крови.

При развитии инсулинорезистентности адипоциты висцеральной жировой ткани приобретают более высокую чувствительность к метаболическим стимулам, усиливающим внутриклеточную липолитическую активность, что приводит к увеличению секреции НЭЖК, триглицеридов, ЛПОНП в поральную систему. Гиперинсулинемия ведет к снижению активности LPL, что способствует снижению ретенции НЭЖК, триглицеридов адипоцитами жировой ткани и, как следствие, повышению уровня концентрации НЭЖК в сыворотке крови. Повышение концентрации НЭЖК обуславливает усиление синтеза триглицеридов гепатоцитами. Повышение уровня триглицеридов выше 1,5-2 ммоль/л сопровождается появлением ЛПОНП и повышением концентрации аполипопротеинов (apo B-100 и apo B-48) в сыворотке крови.

Для больных с НЖБП и МС характерно раннее развитие атеросклероза. При НЖБП и МС наблюдается снижение продукции адипонектина, который обладает мощными противоатерогенными свойствами. Связываясь с субэндотелиальным коллагеном в местах поражения сосудов, он подавляет активность фактора транскрипции NF- $\kappa$ B, ингибирует экспрессию молекул адгезии (VCAM, ICAM-1), E-селектина, подавляет пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток. В связи с этим дефицит адипонектина может лежать в основе атеросклеротического процесса. Показано, что повышение концентрации НЭЖК, триглицеридов, ЛПОНП и понижение концентрации ЛПВП у детей сопровождается высоким риском развития ишемической болезни сердца в старшем возрасте.

Дислипидемия вносит определенный вклад в активацию воспалительного процесса. Так, повышение концентрации НЭЖК в сыворотке крови сопровождается активацией TLR4, возбуждение которых приводит к фосфорилированию факторов транскрипции, индуцирующих провоспалительные гены. Накопление липидов в адипоцитах индуцирует оксидазу НАДФ, что ведет к избыточной продукции активных кислородсодержащих метаболитов. НЭЖК могут привести к индукции синтеза керамидов, увеличению активности протеинкиназы С (PKC- $\beta$ , PKC- $\delta$ , PKC- $\theta$ ), которые способствуют индукции внутриклеточных сигнальных путей, ведущих к активации факторов транскрипции NF- $\kappa$ B и AP-1.

В свою очередь НЖБП может служить стимулом для дальнейшего увеличения избытка висцерального жира, развития инсулинорезистентности и дислипидемии (с характерной избыточной продукцией триглицеридов и холестерина), что приводит к более быстрому развитию атеросклероза. Для больных с НЖБП характерны высокие концентрации маркеров окислительного стресса, провоспалительных цитокинов при низком уровне адипонектина в сыворотке крови.

Установлено, что развитие НЖБП ассоциировано с однонуклеотидными полиморфизмами (C-482T и T-455C) гена, кодирующего аполипопротеин С-III (АРОС3). Данные полиморфизмы сопровождаются увеличением концентрации АРОС3 в сыворотке крови, а известно, что АРОС3 ингибирует липопротеиновую липазу, обуславливая постпрандиальную гипертриглицеридемию.

#### Какая лечебно-профилактические меры при сочетании течения МС и нарушенной ЖКТ?

В 2005 году IDF предложила новые критерии диагностики МС (табл. 2). Кроме основных критериев диагностики, IDF рекомендует использовать так называемый платиновый стандарт диагностики:

- оценку распределения общего жира, распределения центрального жира, исследование концентрации лептина, адипонектина, содержания жира в печени;

- определение концентрации apo B, ЛПНП при наличии атерогенной дислипидемии (повышении концентрации триглицеридов и снижении содержания ЛПВП);

- проведение орального глюкозотолерантного теста;

- определение уровня инсулина/проинсулина натощак, НОМА-IR, инсулинорезистентности по минимальной модели Бергмана;

- исследование эндотелиальной дисфункции, определение наличия микроальбуминурии;

- определение концентрации С-реактивного белка, TNF $\alpha$ , IL-6 в сыворотке крови;

- исследование функции гипофизарно-надпочечниковой системы.

Выделяют полную и неполную формы МС. Наличие двух-трех составляющих свидетельствует о неполной форме, более четырех нарушений – о полной форме МС.

Наиболее часто у детей с МС, как уже было отмечено, встречается НЖБП. Однако наблюдаются и другие поражения пищеварительного тракта, такие как стеатоз поджелудочной железы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Роль гастроэнтерологов и нутрициологов является основной в организации профилактики МС и НЖБП у детей, и переоценить ее нельзя. Однако достижение эффективности профилактических мероприятий не может быть реализовано без тесного взаимодействия гастроэнтерологов и нутрициологов с врачами лечебной физкультуры и родителями пациента. Ведущими направлениями лечения и профилактики МС и НЖБП являются контролируемая физическая нагрузка и рациональное питание. Рацион питания составляется с учетом массы тела, возраста, пола, уровня физической активности и пищевых пристрастий больных. Диета должна быть гипокалорийной – с ограничением жиров и быстроусвояемых углеводов. Потребление жира ограничивается до 25-30% от суточной нормы калорий. Рекомендуется введение в рацион питания больного большого количества пищевых волокон. Рекомендуется увеличение потребления фруктов и овощей, содержащих естественные антиоксиданты,

употребление омега-3 жирных кислот, снижающих риск развития ишемической болезни сердца.

Снижение массы тела на 10-15% от исходной сопровождается уменьшением массы висцеральной жировой ткани. Это, как правило, приводит к улучшению чувствительности к инсулину, уменьшению системной гиперинсулинемии, улучшению показателей липидного и углеводного обменов, снижению артериального давления. Согласно результатам исследований снижение массы тела у больных с НЖБП более чем на 5% сопровождается значительным улучшением гистологической картины печени. Назначение низкоуглеводной диеты сопровождается снижением активности АЛТ в сыворотке крови и уровня стеатоза печени.

У детей не используют медикаментозные методы подавления аппетита и снижения всасывания питательных веществ в пищеварительном тракте.

Назначение медикаментозной терапии детям с неполным МС рекомендуется только в тех случаях, когда не удается достичь удовлетворительного контроля гликемии коррекцией питания и физической активности.

У больных с НЖБП в схемах лечения рекомендуют применять витамин Е, урсодезоксихолевую кислоту (УДХК), сенсibilизаторы инсулина.

Учитывая, что окислительный стресс является ключевым компонентом в патогенезе МС и НЖБП, антиоксидантная терапия, в частности применение витамина Е, рассматривается как необходимый компонент медикаментозного лечения данных заболеваний. Показано, что назначение альфа-токоферола (600 МЕ) в сочетании с аскорбиновой кислотой (500 мг) раз в сутки на протяжении 24 мес у детей с НЖБП сопровождается снижением массы тела (в среднем на 5 кг) и улучшением гистологической картины печени.

Согласно данным рандомизированного исследования, проведенного J.F. Dufour и соавт. (2006), терапия УДХК в сочетании с витамином Е, проводимая на протяжении двухлетнего периода, сопровождается достоверным клинико-лабораторным

Продолжение на стр. 56.

Таблица 2. Критерии диагностики МС

Критерии диагностики	ВОЗ, 1999	Руководство ATP III (Adult Treatment Panel) 2001 (США)	Международная диабетическая федерация (IDF) 2005	Критерии диагностики, используемые у детей
Ожирение по центральному типу	Отношение окружности талии и бедра (в см) > 0,9 (м), > 0,85 (ж) и/или ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup>	Окружность талии (в см) > 94 (м), > 80 (ж)	Окружность талии (в см) для европейцев, уроженцев Африки района Сахары, Ближнего Востока, Средиземноморья > 94 (м), > 80 (ж), для уроженцев Азии, Южной и Центральной Америки, Китая > 90 (м), > 80 (ж), для уроженцев Японии > 85 (м), > 90 (ж)	Окружность талии > значений 90-центильного коридора по NHANES III
Гипергликемия	Нарушение гликемии натощак и/или нарушенная толерантность к глюкозе и/или инсулинорезистентность и/или сахарный диабет 2 типа	Уровень глюкозы в сыворотке крови натощак $\geq$ 5,6 ммоль/л	Уровень глюкозы в сыворотке крови натощак $\geq$ 5,6 ммоль/л	Уровень глюкозы в сыворотке крови натощак $\geq$ 5,6 ммоль/л
Дислипидемия	Уровень триглицеридов в сыворотке крови > 1,7 ммоль/л и ЛПВП < 0,9 ммоль/л (м), < 1,0 ммоль/л (ж)	Уровень триглицеридов в сыворотке крови > 1,7 ммоль/л и ЛПВП < 1 ммоль/л (м), < 1,3 ммоль/л (ж)	Уровень триглицеридов в сыворотке крови > 1,7 ммоль/л и ЛПВП < 1 ммоль/л (м), < 1,3 ммоль/л (ж)	Уровень триглицеридов в сыворотке крови > значений 95-центильного коридора и ЛПВП < значений 5-центильного коридора
Артериальное давление	$\geq$ 140/90 мм рт. ст.	$\geq$ 130/85 мм рт. ст.	$\geq$ 130/85 мм рт. ст.	Систолическое и диастолическое давление выше значений 90-центильного коридора
Другие	Микроальбуминурия (> 20 мкг/мин) или отношение альбумин/креатинин > 20 г/мг			
Диагностическое сочетание критериев	Гипергликемия, инсулинорезистентность + не менее двух других критериев	Сочетание не менее трех критериев	Ожирение по центральному типу + не менее двух критериев	Ожирение по центральному типу + не менее двух критериев

## Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома в детском возрасте

Продолжение. Начало на стр. 54.

и гистологическим улучшением у больных с неалкогольным стеатогепатитом. Возможно, что эффективность УДХК связана с ее цитопротекторным, антиапоптотическим и противовоспалительным действием. УДХК оказывает цитопротекторное действие, стимулируя процесс детоксикации гидрофобных желчных кислот, стабилизируя клеточные структуры, предупреждая развитие оксидативного стресса, индуцируя антиапоптотические процессы.

В последнее время было доказано, что УДХК стимулирует метаболизм стероидов. Установлено, что у мышей УДХК и ТУДХК индуцируют активность цитохрома P450 (CYP) в гепатоцитах. В первичных человеческих гепатоцитах УДХК активирует экспрессию CYP3A4, который играет существенную роль в детоксикации желчных кислот.

Установлено, что УДХК непосредственно не стабилизирует клеточные мембраны, а предупреждает повреждение мембран гидрофобными желчными кислотами. Данный защитный эффект УДХК является особенно важным для холангиоцитов, клеток, которые выстилают внутрипеченочные желчные протоки, где концентрация желчных кислот достигает очень высокого уровня. Хотя присутствие фосфолипидов смешанных мицелл в каналах может иметь решающее значение в предотвращении повреждения апикальной поверхности мембран холангиоцитов гидрофобными желчными кислотами, прямое защитное действие УДХК на этих клетках не может быть переоценено.

УДХК играет важную роль в предотвращении повреждения активными кислородсодержащими метаболитами, либо через прямое антиоксидантное действие или увеличение антиоксидантной защиты. УДХК способствует снижению активности каталазы, глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы и повышению уровня экспрессии ферментов, участвующих в синтезе глутатиона, —  $\gamma$ -глутамилцистеинсинтетазы, метионин S-аденозилтрансферазы. Предварительная обработка клеток печени УДХК увеличивает количество тиолсодержащих белков, таких как металлотенины, которые эффективно инактивируют гидроксильный радикал (ОН).

В различных научных исследованиях показано, что основным действием УДХК является ингибирование апоптоза клеток печени. УДХК *in vitro* предотвращает развитие апоптоза, вызванного различными индукторами (гидрофобными желчными кислотами, этанолом, трансформирующим фактором роста  $\beta 1$  (TGF $\beta 1$ ), Fas-лигандом, омега-кислотой), как гепатоцитов, так и непеченочных клеток. Антиапоптотический эффект УДХК, вероятно, связан с блокадой высвобождения цитохрома C из митохондрий. УДХК подавляет активность митохондриального пути апоптоза, препятствуя транслокации апоптотического белка Вах, генерации активных кислородсодержащих метаболитов, высвобождению цитохрома C и активации каспазы-3. УДХК также ингибирует рецепторный путь

апоптотической смерти клетки, препятствуя активации каспазы-3. Необходимо отметить, что УДХК взаимодействует с ядерным стероидным рецептором (NSR — nuclear steroid receptor), что приводит к диссоциации NSR/hsp90 и ядерной транслокации комплекса УДХК/NSR. Попадая в ядро клетки, УДХК модулирует активность E2F-1/p53/Вах сигнального пути и, таким образом, предотвращает апоптоз. Наконец, УДХК подавляет циклин D1 и Aраf-1, что обуславливает ингибирование митохондриального каскада апоптотической смерти клетки.

УДХК обладает достаточно выраженными иммуномодулирующими свойствами. Было установлено, что *in vitro* УДХК умеренно ингибирует активность секреции IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, TNF $\alpha$  и IFN $\gamma$  активированными T-лимфоцитами и продукцию иммуноглобулинов плазматическими клетками, которые локализуются в ткани печени. Существует значительное количество биохимических доказательств того, что УДХК может активировать путь глюкокортикоидного рецептора (GR). Иммуномодулирующее и противовоспалительное действие УДХК зависит от ее влияния на процесс внутриклеточной транслокации GR в ядро клетки. Показано, что УДХК взаимодействует с разными областями лиганд-связывающего домена молекулы GR, что приводит к рекрутированию коактиваторов и нарушению дифференцированного регулирования экспрессии генов. По крайней мере, УДХК частично, через активацию глюкокортикоидного рецептора, подавляет NF- $\kappa$ B-зависимую транскрипцию генов за счет протекции взаимодействию GR с p65. Учитывая клиническую безопасность УДХК, авторы предложили, что УДХК может стать прототипом для новых и селективных модификаторов активности GR.

По мнению R. Loomba и соавт. (2009), метформин является единственным сенситизатором инсулина, который может быть рекомендован при лечении МС и НЖБП у детей. Метформин повышает чувствительность к инсулину с помощью активации LKB1, продукта туморсупрессорного гена, который фосфорилирует и возбуждает АМФ-активируемую протеинкиназу, что обуславливает снижение процесса глюконеогенеза в печени. Метформин обладает хорошим профилем безопасности и эффективности при лечении сахарного диабета у детей. Пилотное исследование метформина при лечении детей с НЖБП показало, что применение метформина в дозе 500 мг два раза в день на протяжении шести месяцев сопровождается снижением уровня АЛТ в сыворотке крови и уменьшением стеатоза печени.

Тиазолидиндионы представляют новый класс препаратов, снижающих инсулинорезистентность тканей. Тиазолидиндионы активируют PPAR $\gamma$ , что приводит к увеличению скорости синтеза гликогена, липидов, процессов окисления глюкозы и ингибированию гликогенолиза, однако возможность применения данных препаратов у детей требует серьезного научного изучения.

О.В. Большова, д.м.н., профессор, ДУ «Институт эндокринологии та обміну речовин НАМН України ім. В.П. Комісаренка», м. Київ

## Метаболічний синдром з точки зору дитячого ендокринолога

**Метаболічний синдром (МС) – комплекс патогенетично пов'язаних між собою метаболічних, гемодинамічних і гормональних порушень, які прискорюють розвиток і прогресування атеросклерозу, серцево-судинних захворювань та цукрового діабету (ЦД) 2 типу. На сьогодні основними ознаками МС є абдомінальне ожиріння, порушення толерантності до глюкози або ЦД 2 типу, артеріальна гіпертензія (АГ), дисліпидопрофілія. Тривалість порушень і відсутність явного моменту маніфестації розладів змушує шукати причини розвитку цієї патології у дитячому та підлітковому віці.**



О.В. Большова

За даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF, 2007), поширеність МС у світі становить близько 20-25%. Результати щодо вікової групи від 12 до 19 років, отримані в ході Національного діагностичного дослідження, присвяченого здоров'ю і харчуванню (NHANES III) з використанням модифікованих критеріїв ATP III для підлітків, свідчать, що на цей синдром страждає близько 10% населення. Головною ознакою, яка дає змогу віднести пацієнта до групи ризику з формування МС, є ожиріння. Встановлено, що ожиріння вже в ранньому віці асоціюється з кардіоваскулярною патологією, порушенням психологічної адаптації і якості життя хворого. З огляду на спільність механізмів формування порушень із такими при ЦД 2 типу МС вважають одним із його предикторів, оскільки відомо, що інтолерантність до глюкози існує близько 5-6 років до моменту маніфестації діабету.

Факторами, які сприяють розвитку МС, є ожиріння, малорухливий спосіб життя, висококалорійне харчування, вік, стать, генетична схильність.

Певну роль відіграють різноманітні чинники, які впливають внутрішньоутробно та в перші роки життя дитини, — гестаційний діабет у матері, низька маса тіла при народженні, особливості годування, генетичні й соціально-економічні фактори. Унаслідок цього формуються такі стани, як ожиріння, порушення рівня глюкози в крові, МС. Крім того, розвитку ожиріння сприяють урбанізація, незбалансована дієта й так званий сидячий спосіб життя. Протягом останніх 30 років частота надлишкової маси тіла та ожиріння серед дітей, а особливо підлітків зростає майже втричі. Різка збільшення кількості підлітків з ожирінням спостерігається практично в усіх країнах світу і становить від 3,8 до 51,7%. В Україні ожиріння стабільно посідає друге місце у структурі дитячої ендокринної патології. Щороку діагноз ожиріння встановлюють 25-27 тис. хворих віком 0-17 років.

Серед зовнішніх факторів особливе значення надається малорухливому способу життя людей, викликаному підвищенням рівня економічного розвитку, процесами урбанізації, появою нових технологій. Надлишкове харчування з високим рівнем споживання насичених жирів і вуглеводів, які легко засвоюються, зниження фізичної активності сприяють формуванню абдомінального типу ожиріння і прогресуванню інсулінорезистентності (ІР).

В останні роки з'явилися повідомлення про можливу роль хронічних стресорних впливів у патогенезі МС. Хронічна стресорна стимуляція осі гіпоталамус —

гіпофіз — надниркові залози може викликати підвищену, з порушенням добового ритму, секрецію кортизолу. Найбільш важливими ефектами підвищеної секреції кортизолу на ранніх етапах дисрегуляції осі гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози є централізація жиру і формування абдомінального типу ожиріння.

Згідно із сучасними уявленнями можна виділити такі механізми формування метаболічного каскаду.

1. Сприяючі фактори:
  - наявність ожиріння (до виникнення МС) незалежно від його генезу;
  - генетичний дефект ліпидопрофілії асоціації;
  - ураження підшлункової залози на різних стадіях онтогенезу;
  - генетичний дефект інсулінових рецепторів або їх ураження внаслідок внутрішньоутробних впливів.
2. Реалізуючі (розв'язуючі) фактори:
  - надлишкове споживання вуглеводів і ліпідів;
  - малорухливий спосіб життя;
  - часті стресові ситуації.

Таким чином, розвитку МС сприяють: — сімейний анамнез — ожиріння, АГ, ішемічна хвороба серця, ЦД у родичів першого ступеня споріднення; — низька маса тіла при народженні (менше 3000 г); — наростання маси тіла в динаміці; — абдомінальне ожиріння; — низька фізична активність; — хронічний стрес.

Ключовим моментом у формуванні МС є ІР, яка зумовлює появу симптомів, що призводять до розвитку важких серцево-судинних ускладнень.

Незалежно від ІР компенсаторною реакцією організму є підвищення продукції інсуліну підшлунковою залозою з формуванням гіперплазії  $\beta$ -клітин. Здатність реагувати на підвищені концентрації глюкози втрачається поступово. Гіперінсулінемія призводить до зменшення кількості рецепторів на клітинах-мішенях і сприяє формуванню ожиріння. Як наслідок, виникає відносний дефіцит інсуліну, маркером якого є порушення толерантності до глюкози зі зниженням її утилізації в тканинах. При цьому відбувається компенсаторна активація глікогенолізу в печінці, що зумовлює додаткову продукцію глюкози з гіперглікемією. На цьому етапі спостерігається маніфестація ЦД.

Важливим патогенетичним механізмом формування ІР є власне ожиріння. Його перебіг характеризується дисліпидопрофілією — збільшенням вмісту у крові тригліцеридів (ТГ) і зниженням рівня ліпидопрофілії високої щільності (ЛПВЩ) з