

Н.Б. Зелінська, Т.М. Бегутова*

ЛІКУВАННЯ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ У ДІТЕЙ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ПРЕПАРАТУ ГЕПАДИФ®

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ
*Українська дитяча спеціалізована лікарня ОХМАТДИТ, Київ

ВСТУП

Сьогодні метаболічному синдрому (МС), його діагностиці, лікуванню та профілактиці у дітей приділяється багато уваги. Це зумовлено високою частотою його ускладнень, у першу чергу серцево-судинних. Ще 1981 року Hanefeld M. і Leonardt W. запропонували називати “метаболічним синдромом” поєднання різних метаболічних порушень (ожиріння, гіперліпідемії, порушення вуглеводного обміну тощо), а 1988 року Reaven G. припустив існування єдиного патологічного процесу, що спричинює розвиток абдомінального ожиріння, артеріальної гіпертензії, ІХС, інсулінорезистентності, гіперліпідемії, та назвав його “синдром Х”.

Відповідно до сучасних уявлень об'єднуючою основою всіх проявів метаболічного синдрому є первинна інсулінорезистентність (ІР) і супутня системна гіперінсулінемія (ГІ). Остання, з одного боку, є компенсаторною, тобто необхідною для подолання інсулінорезистентності та підтримання нормального транспорту глюкози до клітин, з іншого — патологічною, оскільки сприяє виникненню та розвитку метаболічних, гемодинамічних і органних порушень, що призводять врешті-решт до розвитку цукрового діабету 2-го типу, артеріальної гіпертензії (АГ), а у дорослому віці — ІХС та інших проявів атеросклерозу. Це доведено великою кількістю експериментальних і клінічних досліджень. Кількість хворих із МС, як дорослих, так і дітей, у світі протягом останніх років невпинно зростає. За даними Строева Ю.И. і співавт. [1], метаболічний синдром найчастіше дебютує ожирінням у передпубертатному віці (середній вік таких хворих складає $8,2 \pm 0,36$ року) з більшою частотою у хлопчиків. Надмірна маса тіла відіграє важли-

ву роль у розвитку МС. Оскільки за статистикою ожиріння є найпоширенішою ендокринною патологією у підлітків, стає зрозумілою надзвичайна актуальність пошуку можливостей лікування цієї патології.

В Україні за статистичними даними кількість дітей з ожирінням збільшується швидкими темпами (рис. 1). На початок 2008 р. кількість дітей з ожирінням віком до 17 років становила 94 390 осіб (11,06 на 1000 дитячого населення відповідного віку), з них дітей віком 0-14 років — 64 244 (9,72 на 1000 населення). Але найчастіше діагностують в Україні цю патологію у дітей 7-14 років — таких хворих налічується 56 532 (15,0 на 1000 населення), та 15-17 років — 30 146 (15,62 на 1000 населення), і саме ці діти є групою ризику щодо виникнення у них МС.

У сучасному медичному науковому світі точаться постійні дискусії щодо критеріїв діагностики цього синдрому у різних вікових групах [2, 3]. Але, незважаючи на розбіжності у трактуванні складових МС, більшість науковців не заперечують необхідність профілактики та лікуван-

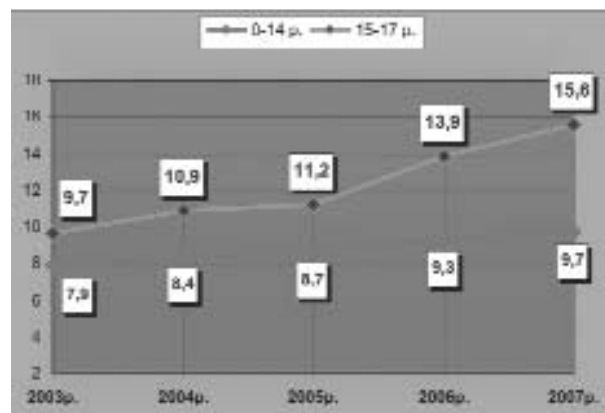


Рис. 1. Поширеність ожиріння у дітей України різного віку (на 1 тис. нас. відповідного віку).

ня станів і захворювань, які об'єднуються у поняття метаболічного синдрому, в т.ч. у дітей. На конгресі Європейського товариства дитячих ендокринологів (ESPE), що проходив з 27 по 30 червня 2007 р., було оприлюднено узгоджені критерії діагностики МС у дітей [4]. Синдром діагностують за наявності у дитини трьох із наведених нижче критеріїв:

- індекс маси тіла (ІМТ) \geq 85-ї перцентилі (р.с.) для відповідної статі дитини віком від 2 до 20 років;
- окружність талії (ОТ) \geq 90-ї р.с. для відповідного віку та статі;
- артеріальний тиск \geq 90-ї р.с. для відповідного віку дитини;
- глікемія натще \geq 6,1 ммоль/л, або порушення толерантності до глюкози, або цукровий діабет 2-го типу;
- рівень тригліцеридів (ТГ) \geq 1,2 ммоль/л;
- рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХЛПВЩ) $<$ 0,9 ммоль/л.

Усвідомлення ролі складових МС обумовлює необхідність комплексного підходу до лікування таких дітей. Метою лікування хворих із МС є максимальне зниження ризику виникнення його ускладнень, у першу чергу — цукрового діабету 2-го типу, серцево-судинних захворювань і летальності.

Вважається, що поліпшення чутливості до інсуліну та зменшення хронічної ГІ в осіб ще без клінічних проявів синдрому здатні запобігти клінічній його маніфестації, а за наявності ознак МС — знизити ступінь патологічного впливу його компонентів. Оскільки абдомінальне ожиріння (внаслідок надмірного накопичення жирової тканини у вісцеральній області) є одним з основних патогенетичних чинників формування синдрому інсулінорезистентності, першочергові заходи лікування мають бути спрямованими на зменшення маси абдомінально-вісцерального жиру. Це насамперед раціональне харчування з обмеженням споживання жиру, холестерину, вуглеводів, які швидко засвоюються, введення до раціону великої кількості харчових волокон, а також збільшення фізичної активності. Зниження маси тіла на 10-15% супроводжується зменшенням маси вісцеральної жирової тканини. Це приводить до поліпшення чутливості до інсуліну та зменшення ГІ, позитивних змін показників ліпідного та вуглеводного обмінів, зниження артеріального тиску. Разом із тим, ли-

ше немедикаментозні методи лікування (навіть якщо вони привели до зниження маси тіла та вісцерального жиру) не завжди нормалізують ліпідний, вуглеводний обмін, зменшують ІР і ГІ. Тому вважають, що лікування хворих із МС має бути комплексним, із використанням медикаментозних препаратів, здатних впливати на ІР. Найбільш дослідженим та ефективним за даними численних досліджень виявився метформін. Препарат з успіхом використовується у лікуванні хворих із МС без порушення толерантності до вуглеводів і без цукрового діабету 2-го типу. Метформін покращує чутливість периферичних тканин до інсуліну, сприяє гальмуванню процесів глюконеогенезу та глікогенолізу у печінці, зниженню системної гіперінсулінемії. Препарат справляє також опосередковану помірну гіполіпідемічну, гіпотензивну дію та впливає на фібринолітичну активність крові.

Лікування ожиріння у дітей препаратами метформіну рекомендують проводити впродовж щонайменше 6 міс. [5]. Наші попередні дослідження [6] також показали ефективність такого лікування, зі зниженням через 6 міс. показників ІМТ, окружності талії (ОТ), рівня С-пептиду, бета-ліпопротеїнів, холестерину. Разом із тим, недостатнім був вплив на показники лептину у крові та ТГ, рівень якого навіть через 6 міс. лікування залишався вищим за 1,2 ммоль/л. На жаль, більшість дітей, яким традиційно проводиться лікування у загальній клінічній практиці, самостійно припиняють терапію через 2-3 міс., і ефективність її не досягається.

Метою нашого дослідження була спроба комплексного лікування МС із використанням препаратів, що впливають як опосередковано на ожиріння (знижуючи ІР, гіперінсулінізм, підвищений апетит тощо), так і на інші компоненти МС (гіперліпідемію, АГ) і, крім того, входять до обмеженого переліку засобів, які можна використовувати у дитячій практиці.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

В Українській дитячій спеціалізованій лікарні ОХМАТДИТ проходили обстеження та лікування 36 дітей (16 хлопчиків і 20 дівчинок, віком від 14 до 18 років) із метаболічним синдромом. Групу контролю склали 10 дітей відповідного віку без ознак МС. Всім дітям проводили загальне клінічне, лабораторне та гормональне об-

стеження. Воно включало антропометричні виміри: зріст, маса тіла, окружність стегон (ОС), окружність талії (ОТ), з розрахунком співвідношення ОТ/ОС та індексу маси тіла (ІМТ), який оцінювали за допомогою перцентильних кривих для відповідного віку та статі [7, 8]. ІМТ у межах 85-95-ї р.с. трактувався як надмірна маса тіла або передожиріння, понад 95-у р.с. — як ожиріння. Крім того, дітям вимірювали артеріальний тиск (АТ), досліджували ліпідний спектр крові — за рівнем холестерину (Х), тригліцеридів (ТГ), бета-ліпопротеїнів (β -ЛП), проводили глюкозотолерантний тест (ГТТ), визначали вміст тиреотропного гормону (ТТГ), С-пептиду, лептину. МС діагностували за наявності у дітей одного з трьох компонентів синдрому за рекомендацією ESPE 2007 р. Дітям проводилось лікування — як немедикаментозне (належне харчування, адекватні фізичні навантаження), так і медикаментозне. Для останнього були обрані метформін і Гепадиф®. Механізму дії метформіну, його патогенетичності та доцільності використання у дітей з ожирінням, у т.ч. як компонента МС, присвячено багато публікацій. Гепадиф® є комплексним гепатопротектором, що справляє детоксикаційну, а також антиоксидантну, антихолестатичну та антифіброзуючу дію, стимулює регенерацію гепатоцитів за ураження печінки та за метаболічних розладів за рахунок компонентів, що входять до його складу: карнітину оротату, карнітину гідрохлориду, антитоксичної фракції печінкового екстракту, а також групи вітамінів В (В₂, В₆, В₁₂). Карнітин бере участь в активному транспорті жирних кислот через мітохондріальну мембрану та нормалізує процеси бета-окислення у гепатоцитах. Надходження до мітохондрій жирних кислот підсилює окислення останніх з утворенням енергії і тим самим зменшує синтез ТГ. Антиоксична фракція екстракту печінки містить незамінні та замінні амінокислоти, що беруть участь в основних біохімічних реакціях і є донорами сульфгідрильних і метильних груп, забезпечуючи детоксикаційну та антиоксидантну дії. Вітаміни В (В₂, В₆, В₁₂) є коферментами багатьох ферментів, які беруть безпосередню участь у синтетичних процесах. За рахунок цього відбувається нормалізація білкового, вуглеводного та жирового обміну за метаболічного синдрому. Надто важливим аргументом на користь препарату Гепадиф® було те, що у дітей із МС зазвичай

розвивається жировий гепатоз, який супроводжує ожиріння. Оскільки тканини печінки мають рецептори до інсуліну, наявність жирового гепатозу, у свою чергу, підтримує існування резистентності до інсуліну. Тому ми припустили доцільність використання в комплексній терапії дітей препарату з гепатопротекторною та гіполіпідемічною дією.

Пацієнтам з АТ, який перевищував вікові норми (понад 95-у р.с. для відповідного віку і статі), гіпотензивні препарати не призначались.

Залежно від обраного методу лікування дітей було розподілено по трьох групах: I група (n = 10) — контрольна, II група (n = 16) — діти з МС, які приймали метформіну гідрохлорид по 500 мг тричі на день після приймання їжі (добова доза складала 1500 мг), III група (n = 20) — діти з МС, яким призначався метформін у дозі 500 мг тричі на день і Гепадиф® по 1 капс. двічі на день. Крім того, дітям були рекомендовані регулярні заняття спортом і дотримання дієти. Лікування дітей тривало 3 міс. Контроль лікування проводився перед початком лікування і по завершенні його, через 3 міс. Статистична обробка отриманих даних виконувалася за допомогою комп'ютерної статистичної програми "STATISTICA for Windows. Release 5.0 A".

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Обстеження дітей із МС виявило зміни більшості досліджуваних показників порівняно з контрольною групою (табл. 1). Надмірну масу тіла або ожиріння (за ІМТ) зареєстровано у 100% дітей із МС, артеріальну гіпертензію (за рівнем АТ для відповідного віку і статі [9]) — у 75%, збільшення співвідношення ОТ/ОС — у 69,4%, показників лептину (що співпадає з даними Плехової О.І. і співавт. [10]) — у 83,3%, С-пептиду — у 100%; 80% дітей мали порушення ліпідного профілю з вірогідним збільшенням показників ТГ (80% дітей), β -ЛП (75%).

У ході дослідження вуглеводного обміну у 25% дітей тест толерантності до глюкози виявився нормальним, у 5% дітей із МС було зафіксовано порушення толерантності до глюкози, у 5% — збільшення глікемії натще, у 65% фізіологічний підйом глікемії на тлі вуглеводного навантаження був відсутнім ("пласка" цукрова крива), що поєднувалося з гіперінсулінемією (підвищенням рівня С-пептиду). Жировий ге-

Результати обстеження дітей перед лікуванням

Показники	Контрольна група (n=10)	Діти з МС перед лікуванням (n=36)
Апетит	нормальний	підвищений
ОТ (см) / ОС (см)	0,78 ± 0,03	0,93 ± 0,04*
ІМТ ≥ 85 р.с. (% дітей)	0	100
АТ (мм рт. ст.): систоличний	115 ± 9,0	130 ± 10*
діастолічний	63 ± 5,0	80 ± 10*
Х (ммоль/л)	4,5 ± 0,6	5,9 ± 0,3
ТГ (ммоль/л)	0,74 ± 0,3	1,69 ± 0,2*
β-ЛП (γ.о.)	44,0 ± 6,0	61,2 ± 4,0*
ГТТ:		
глікемія натще (ммоль/л)	4,5 ± 0,5	5,1 ± 0,8
глікемія через 2 год. після приймання глюкози (ГТТ) (ммоль/л)	5,6 ± 0,4	6,0 ± 1,1
збільшення глікемії натще ≥ 6,1 ммоль/л (% дітей)	0	5
нормальна цукрова крива (% дітей)	95	25
“пласка” цукрова крива (% дітей)	5	65
глікемія > 7,8 ммоль/л через 2 год. після приймання глюкози (% дітей)	0	5
С-пептид (пмоль) (норма 206-934 пмоль)	525 ± 14,3	1002,58 ± 81,2*
Лептин (нг/мл) (норма 2,1-11,6 мг/мл)	8,3 ± 1,6	22,6 ± 9,91*
ТТГ (мОД/мл) (норма 0,17-4,05 МО/л)	1,6 ± 0,4	2,7 ± 0,7*

Примітка: * – вірогідність відмінностей порівняно з контрольною групою (p < 0,05).

патоз був діагностований за даними УЗД та змінами АлТ і АсТ у 85% дітей. Рівень у крові ТТГ був вірогідно вищим, ніж у здорових дітей, але у середньому утримувався у межах норми, а у 80% дітей відповідав поняттю “мінімальна тиреоїдна недостатність” [11]. Різні автори, виявляючи збільшення рівня ТТГ у дітей із надмірною масою тіла, пов'язують його або зі ступенем інсулінорезистентності [12], або, заперечуючи цей зв'язок — лише з ІМТ [13, 14].

Але в усіх випадках гіпертиреотропіємія (на рівні субклінічного гіпотиреозу або мінімальної тиреоїдної недостатності) не вимагає замісної терапії тироксином, а лише нор-

малізації маси тіла. На тлі лікування діти II і III груп відзначали зниження апетиту, поступове зниження та нормалізацію АТ за відсутності приймання гіпотензивних препаратів (рис. 2).

Крім того, поліпшувались інші клініко-лабораторні та гормональні показники (табл. 2). У II і у III групі відбувалось зменшення ОТ і співвідношення ОТ/ОС як індикаторів абдомінального ожиріння та інформативних показників якості лікування ожиріння, більш вираженим зменшення ОТ/ОС було у дітей III групи (рис. 3); спостерігалась тенденція до зменшення вмісту Х у крові, вірогідно знизилася показники ТГ і β-ЛП (рис. 4), поліпшився вуглеводний обмін, а також

Зміни показників обстеження дітей із МС на тлі лікування

Показники	До лікування	Через 3 міс.	
		метформін (II група)	метформін і Гепадиф® (III група)
Кількість дітей	36	16	20
Апетит	Підвищений	Знижений	Знижений
ІМТ ≥ 85 р.с. (% дітей)	100	80	70
ОТ (см) / ОС (см)	0,93 \pm 0,04	0,91 \pm 0,05	0,83 \pm 0,04*
АТ (мм рт. ст.): систоличний діастолічний	130 \pm 10,0 80 \pm 10,0	128 \pm 10,0 78,0 \pm 7,0	118 \pm 9,0* 70,0 \pm 8,0*
X (ммоль/л)	5,9 \pm 0,3	5,3 \pm 0,5	5,03 \pm 0,4
ТГ (ммоль/л)	1,69 \pm 0,2	1,4 \pm 0,4	1,1 \pm 0,1* ^o
β -ЛП (у.о.)	61,2 \pm 4,0	56,0 \pm 4,0	49,2 \pm 2,1* ^o
Глікемія натще (ммоль/л)	5,1 \pm 0,8	4,3 \pm 0,4	4,3 \pm 0,4
С-пептид (пмоль)	1002,58 \pm 81,2	840,53 \pm 59,8	689,91 \pm 56,8* ^o
Лептин (нг/мл)	22,6 \pm 9,91	20,8 \pm 8,72	18,1 \pm 7,3*
ТТГ (МОД/мл)	2,7 \pm 0,7	2,2 \pm 0,5	1,8 \pm 0,4*

мала місце позитивна динаміка рівнів С-пептиду та лептину, які вірогідно знизилися порівняно з показниками перед початком лікування (рис. 5). На тлі лікування відбулося також зниження вмісту ТТГ у крові до рівня контрольної групи (без призначення замісної терапії, рис. 6). Комбінація препаратів метформін і Гепадиф®

дала ефективніше зниження маси тіла, ОТ/ОС, АТ, рівня ТГ, β -ЛП, С-пептиду та лептину у дітей III групи. Маса тіла у дітей II групи зменшилась у середньому на 9,3%, у дітей III групи — на 13,3%. Отже, для терапії дітей із МС обґрунтованим є комплексне лікування, що включає адекватне харчування, достатні фізичні наван-

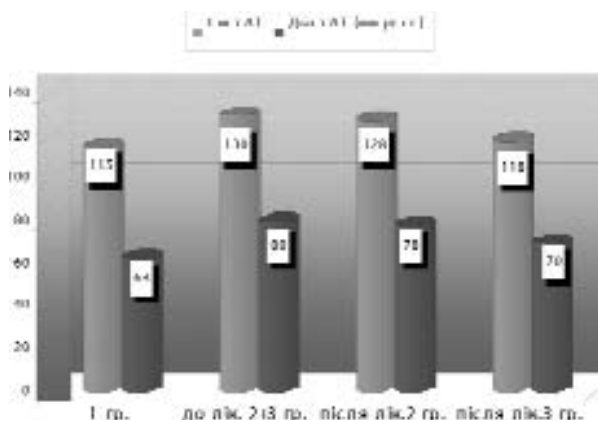


Рис. 2. Зміни показників АТ у дітей з МС до і після 3 міс. лікування.

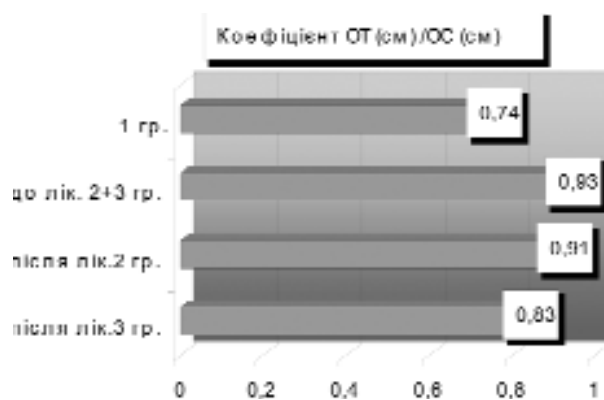


Рис. 3. Зміни коефіцієнта ОТ/ОС у дітей з МС до і через 3 міс. лікування.

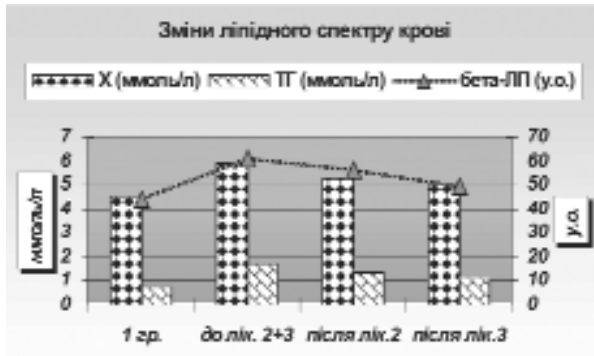


Рис. 4. Зміни показників холестерину, тригліцеридів та β -ліпопротеїнів у дітей з МС до і після 3 міс. лікування.



Рис. 5. Зміни показників С-пептиду та лептину у дітей з МС до і після 3 міс. лікування.

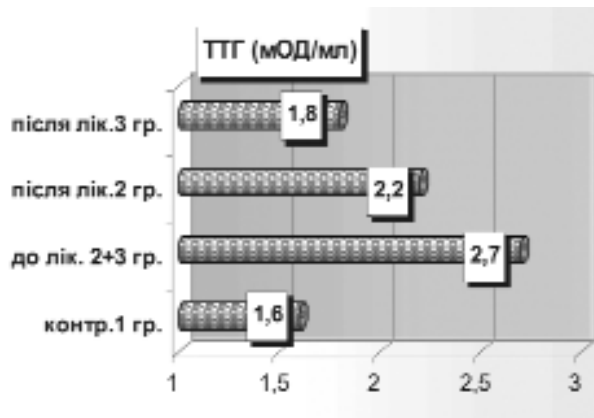


Рис. 6. Зміни ТТГ у дітей з МС до і після 3 міс. лікування.

таження, призначення метформіну та гепатопротекторів із комплексною та метаболічною дією. Завдяки комплексному підходу медика-

ментозне лікування може тривати не 6 міс., а лише 3 міс., з наступним обов'язковим продовженням немедикаментозного лікування під наглядом дитячого ендокринолога.

ВИСНОВКИ

1. Лікування дітей із МС має бути комплексним і включати дієтичне харчування, достатні фізичні навантаження, призначення метформіну та гепатопротектору з ефективною комплексною і метаболічною дією, що нормалізує процеси транспорту та бета-окислення жирних кислот у гепатоцитах, стимулює енергоутворення, нормалізує ліпідний спектр крові. Таким препаратом може бути Гепадиф®.
2. Використання у комплексній медикаментозній терапії дітей із МС препарату Гепадиф® у поєднанні з метформіном дозволяє скоротити термін лікування, дає вірогідне поліпшення показників ІМТ, ОТ, ОТ/ОС, ліпідного обміну вже через три місяці, що у дітей, які отримували лише метформін, спостерігається після 6 міс. лікування.
3. Ефективне зниження рівня С-пептиду та лептину є прогностично сприятливою ознакою лікування МС.
4. У дітей із МС рівень ТТГ вірогідно перевищує такий у здорових дітей відповідного віку, але не вимагає корекції тироксином, оскільки нормалізується зі зменшенням маси тіла.

ЛІТЕРАТУРА

1. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Под ред. Зайчика А.Ш. Эндокринология подростков. Спб.: ЭЛБИ-СПб, 2004-384 с.
2. Alberti KGMM. IDF Consensus on the Metabolic Syndrome: Definition and Treatment, presented at 1st International Congress on Prediabetes and Metabolic Syndrome, Berlin, 14 April 2005, available on-line: <http://www.idf.org/webcast>.
3. Ann Jessup, Joanne S. Harrell. The Metabolic Syndrome: Look for It in Children and Adolescents, Too! // Clinical Diabetes. — 2005. — V. 23. — P. 26-32.
4. Presentation of joint protocol on management and follow up on juvenile morbid obesity// Horm Res. — 2007. — V. 68 (suppl 1). — P. 17.
5. Maxim Petrov, Natalia Piskunova, Arcady Anosov. Randomized placebo-controlled trial of met-

- formin in pediatric patients with obesity // *Horm Res.* — 2007. — V. 68 (suppl 1). — P. 31.
6. Зелінська Н., Бегутова Т., Ніфонтова Л. Лікування дітей із метаболічним синдромом препаратом Метфогама // *Ліки України.* — 2005. — № 11 (100). — С. 75-77.
 7. Протоколи надання медичної допомоги дітям з ендокринною патологією // *Наказ МОЗ України від 27.04.2006 № 254.*
 8. <http://www.cdc.gov/growthcharts/>
 9. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents // *PEDIATRICS.* — 2004. — Vol. 114. — No. 2. — P. 555-576.
 10. Плехова Е.И., Хижняк О.О., Турчина С.И. Особенности содержания лептина в крови у мальчиков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода // *Проблеми ендокринної патології.* — 2003. — №4. — С. 24-29.
 11. Laurence M. Demers, Carole A. Spencer. Laboratory medicine practice guidelines. NACB: Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease // <http://www.nacb.org/>
 12. Inge Gies, Jesse Vanbesien et al. Insulin resistance as a leading cause of hyperthyrotropinemia in overweight children // *Horm Res.* — 2007. — V. 68 (suppl 1). — P. 30.
 13. Nanni L., Cecchi C., Lenzi L. et al. BMI but not insulin resistance modifies thyroid function in children's simple obesity // *Horm Res.* — 2007. — V. 68 (suppl 1). — P. 133.
 14. Makarova Y., Karlovich N., Boiko J.. Influence of insulin resistance severity on thyroid function in obese children // *Horm Res.* — 2007. — V. 68 (suppl 1). — P. 127.

РЕЗЮМЕ

Лечение метаболического синдрома у детей с использованием препарата Гепадиф®

Н.Б. Зелинская, Т.М. Бегутова

Лечение детей с метаболическим синдромом (МС) должно быть комплексным и включать диетическое питание, достаточные физические нагрузки, назначение метформина и гепатопротектора с эффективным комплексным и метаболическим действием. Использование препарата Гепадиф® в сочетании с метформином способствует достоверному улучшению показателей ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, С-пептида, лептина, липидного обмена, уровня АД. У детей с МС уровень ТТГ находился в пределах нормы, но был достоверно выше, чем у здоровых детей.

Ключевые слова: метаболический синдром, дети, лечение, гепатопротекторы, Гепадиф.

SUMMARY

Metabolic Syndrome treatment in children with the Gepadif® use

N. Zelinska, T. Begutova

Children with the metabolic syndrome (MS) treatment of must be complex and include a dietary feed, sufficient physical activity, setting of metformin and hepatoprotector with an effective complex and metabolic action. The use of Gepadif® in combination with metformin promotes the reliable improvement of BMI, WC, C-peptide, Leptin, lipid profile, blood pressure. For children with MS the TSH level was within the norm limits but was for certain higher, than for healthy children.

Key words: metabolic syndrome, children, treatment, Gepadif.

Дата надходження до редакції 28.03.2008 р.