

Сундукова Екатерина Леонидовна

**ФАКТОРЫ РИСКА РАННЕГО ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ
СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И
ОЖИРЕНИЕМ**

14.01.08 – педиатрия

Автореферат

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель:

д-р мед. наук, профессор

Ровда Юрий Иванович

Официальные оппоненты:

д-р мед. наук, профессор

Ковалев Игорь Александрович

д-р мед. наук, доцент

Игишева Людмила Николаевна

Ведущая организация: ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Росздрава

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2010 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава по адресу: 634045, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава.

Автореферат разослан «_____» _____ 2010 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Л.И. Тюкалова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В последнее время в большинстве стран мира ассоциированные с ожирением ССЗ являются одной из важнейших медико-социальных проблем (Дедов И.И., 2006, Ройтберг Г.Е., 2007, Бутрова С.А., 2008, Шилов А.М., 2008). Неутешительным является тот факт, что прогрессирующее увеличение численности больных, страдающих ожирением, отмечается не только среди взрослого, но и среди детского и подросткового населения (Сорвачева Т.Н., 2006, Caballero В., 2007, Bessesen D.H., 2008, Леонтьева И.В., 2010). Это приводит к росту распространенности и «омоложению» связанных с избыточным весом ССЗ (гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, сахарного диабета 2 типа и др.), приводящих к ухудшению качества жизни, ранней потере трудоспособности и снижению социальной адаптации (Кисляк О.А., 2007, Zimmet P., 2007, Misra A., 2008, Ковалев И.А., 2009, Steinberger J., 2009).

У взрослых ожирение и ассоциированные с ним клиничко-метаболические нарушения относятся к ведущим модифицируемым факторам риска КВП (Дедов И.И., 2006, Ogden С.Л., 2006, Yang W., 2007, Jolliffe С.Ј., 2007, Синицын П.А., 2008). Однако в педиатрической практике часто недооценивается отрицательный вклад избыточного отложения жира в возникновение, течение и исход заболеваний, ассоциированных с его осложнениями (Дедов И.И., 2006, Недогода С.В., 2008, Ровда Ю.И., 2008, Козлова Л.В., 2009). В то время как более половины случаев ожирения взрослых, дебютировавшего в детском и подростковом возрасте, в последующем значительно повышает риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений даже при нормализации массы тела (Flier J.S., 2004, Петунина Н.А., 2007, Потемкин В.В., 2008, Шилов А.М., 2009).

Несмотря на это, в педиатрической практике до сих пор не установлены единые клиничко-метаболические маркеры поражения ССС и не изучены особенности структурно-геометрической перестройки миокарда у пациентов с избыточным отложением жира. В то время как прогрессирование процессов кардиоремоделирования без адекватной медикаментозной коррекции в последующем приводит к необратимым патоморфологическим изменениям сердца и сосудов и, как следствие, к «омоложению» всех заболеваний системы кровообращения (Кисляк О.А., 2007, Мамедов М.Н., 2007, Ковалев И.А., 2009, Леонтьева И.В., 2010).

Данный факт диктует необходимость своевременной диагностики факторов кардиоваскулярного риска, а также максимально раннего выявления начальных признаков структурно-геометрической перестройки сердечной мышцы у детей и подростков с избыточным отложением жира. С практической точки зрения, это позволит на донозологической и, возможно, потенциально обратимой стадии проводить профилактические и лечебные мероприятия, направленные на предотвращение развития необратимых изменений в ССС, тем самым улучшив прогноз основного заболевания, и, как следствие, качество и продолжительность жизни пациента.

Цель исследования: установить клинико-метаболические факторы риска раннего поражения сердечно-сосудистой системы у детей и подростков с избыточным отложением жира.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности АГ и выявить клинико-метаболические факторы риска ее развития и прогрессирования у детей и подростков с избыточным отложением жира.

2. Исследовать уровень лептина у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от типа жировоголожения и оценить сопряженность гиперлептинемии с уровнем АД, показателями углеводного, пуринового и жирового обменов.

3. Определить особенности структурно-геометрической перестройки сердечной мышцы и оценить характер сопряженности показателей эхокардиографии, отражающих процессы кардиоремоделирования, с параметрами суточного профиля АД, уровнем лептина, мочевой кислоты, показателями углеводного и жирового обменов у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением.

4. Выявить клинико-метаболические факторы риска развития гипертрофии миокарда левого желудочка у детей и подростков с избыточным отложением жира.

Научная новизна. У детей и подростков с висцеро-абдоминальным отложением жира установлены метаболические факторы риска развития, прогрессирования и стабилизации АГ, к которым относятся ГИ, гиперурикемия, гиперлептинемия и дислипидемия (ГТГ, повышение ХС ЛПНП, снижение ХС ЛПВП).

Впервые у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением изучены особенности секреции лептина в зависимости от типа жировоголожения, характера течения АГ и метаболического статуса. У детей и подростков с висцеральным ожирением выявлена сопряженность гиперлептинемии с нарушениями углеводного, пуринового, жирового обменов и развитием МС.

Впервые у детей и подростков с избыточным отложением жира изучены особенности структурно-геометрической перестройки миокарда и выявлены клинико-метаболические факторы, сопряженные с процессами кардиоремоделирования и развитием ГЛЖ.

Практическая значимость исследования. На основании полученных данных доказана целесообразность включения в группы риска развития и прогрессирования АГ детей и подростков с висцеральным жировоголожением в сочетании с ГИ, дислипидемией, гиперурикемией и гиперлептинемией.

Обосновано включение в протокол обследования детей и подростков с висцеральным ожирением (независимо от возраста и величины ИМТ, кг/м²) в сочетании с АГ, повышенной вариабельностью АД в течение суток, гиперурикемией и ГИ определение уровня лептина с целью своевременного формирования групп

риска развития МС и ранней структурно-геометрической перестройки сердечной мышцы

Доказана целесообразность включения в план диспансерного наблюдения детей и подростков с избыточным отложением жира, осложненного АГ, гиперурикемией и гиперлептинемией, проведение эхокардиографии с целью выявления начальных морфометрических изменений миокарда и ГЛЖ и последующим решением вопроса о проведении своевременной медикаментозной органопротективной терапии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Клинико-метаболическими факторами риска развития и прогрессирования АГ у детей и подростков с равномерным ожирением являются его тяжесть и степень висцерализации жировых отложений, а с висцеральным - степень тяжести ожирения, ГИ, гиперурикемия, гипертриглицеридемия, повышение уровня ХС ЛПНП, понижение уровня ХС ЛПВП и гиперлептинемия.

2. Гиперлептинемия у детей и подростков с висцеральным ожирением прямо сопряжена с АГ, ГИ, тощакковой гипергликемией, гиперурикемией и является фактором риска развития МС.

3. Клинико-метаболическими факторами риска структурно-геометрической перестройки сердечной мышцы у детей и подростков с избыточным отложением жира являются степень тяжести ожирения, высокое пульсовое давление, повышенная вариабельность АД, степень АГ и ее индекс времени в дневные часы, а также гиперурикемия и гиперлептинемия.

4. Клинико-метаболическими факторами риска развития гипертрофии миокарда левого желудочка у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением являются степень тяжести ожирения, повышенный уровень систолического АД, его высокая вариабельность днем и диастолического АД ночью, высокое пульсовое давление, гиперурикемия и гиперлептинемия.

Внедрение в практику. На основе полученных результатов исследования предложены клинико-метаболические маркеры развития и прогрессирования АГ, структурно-геометрической перестройки сердечной мышцы и гипертрофии миокарда ЛЖ у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением. Результаты исследования внедрены в работу педиатрических отделений Кемеровской областной клинической больницы. Данные об особенностях течения АГ, структурно-геометрической перестройки сердечной мышцы и клинико-метаболических факторах риска их развития включены в тематические планы лекций, семинаров и практических занятий для студентов 5-6 курсов, интернов, клинических ординаторов ГОУ ВПО Кемеровской государственной медицинской академии и сертификационного цикла усовершенствования врачей.

Апробация материалов исследования. Материалы диссертации доложены на Межрегиональной научно-практической конференции «Мединтекс» (2008), на пленарных и секционных заседаниях межрегиональных научно-практических конференций молодых ученых «Проблемы медицины и биологии», г. Кемерово

(апрель, 2008–2010 гг.); на Девятом международном конгрессе молодых ученых и специалистов «Науки о человеке», г. Томск (22-23 мая 2008 года), на врачебной конференции педиатров Кемеровской областной клинической больницы (Кемерово, 2009), на заседании кафедры госпитальной педиатрии (Кемерово 2010).

Публикации:

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, две из которых в журналах, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации:

Диссертация изложена на 184 страницах компьютерного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, приложения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 134 отечественных и 122 зарубежных источников. Работа содержит 29 таблиц и 9 рисунков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основную группу исследования составили 119 детей и подростков (55 девочек и 64 мальчика) в возрасте 8-16 лет (средний возраст $12,8 \pm 1,4$ лет), из них 37 человек с избыточной массой тела (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$ в пределах 75 - 97-го перцентиля) и 82 – с ожирением (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2 > 97$ -го перцентиля). Удельный вес детей препубертатного возраста (8–9 лет) составил 16,8% ($n=20$), подростков (10–16 лет) – 83,2% ($n=99$). Критериями включения пациентов в исследование являлось отсутствие острых инфекционных или обострения хронических заболеваний, предшествующей метаболической и гипотензивной терапии в течение не менее 6 месяцев. Пациенты с вторичным ожирением и симптоматической АГ из исследования были исключены.

Для достижения поставленной цели основная группа исследования была поделена на две подгруппы в зависимости от типа жировоголожения. 1-ю составили 82 (68,9%) человека (36 девочек и 46 мальчиков) с висцеро-абдоминальным жировоголожением, диагностированным у детей и подростков 8-15 лет при превышении ОТ 90-го перцентиля (IDF, 2007), а у пациентов 15-16 лет - при соотношении ОТ/ОБ $> 0,85$ – у девочек и $> 0,9$ – у мальчиков. 2-ю подгруппу (впоследствии обозначенную как подгруппа с равномерным ожирением) составили 37 (31,1%) человек с глутео-фemorальным и равномерным жировоголожением (19 девочек и 18 мальчиков), диагностированным у пациентов 8-15 лет при ОТ < 90 -го перцентиля, а у пациентов 15-16 лет - при соотношении ОТ/ОБ $< 0,85$ – у девочек и $< 0,9$ – у мальчиков. Достоверного различия по половой и возрастной структуре подгруппы не имели: в 1-й - соотношение мальчиков и девочек составило 1,3 : 1, а во 2-й – 0,9 : 1 ($p=0,45$). В свою очередь, удельный вес детей 8-9 лет в 1-й подгруппе составил 19,5% ($n=16$), а во 2-й – 10,8% ($n=4$), $p=0,24$, а подростков 10–16 лет – 80,5% ($n=66$) и 89,2% ($n=33$) соответственно ($p=0,24$).

Необходимо отметить, что, как в 1-й, так и во 2-й подгруппе, средние значения ИМТ достоверно не отличались между собой, составив $28,2 \pm 5,6$ и $28,1 \pm 4,9$ $\text{кг}/\text{м}^2$ соответственно ($p>0,05$). Это позволило считать обозначенные подгруппы

статистически сопоставимыми по одному из главных признаков, влияющему на изучаемые клиничко-метаболические нарушения.

Группу контроля составили 35 детей и подростков 8-16 лет I и II групп здоровья (средний возраст $12,7 \pm 3,4$ лет) без избытка массы тела (ИМТ < 75-го перцентиля), без АГ и метаболических нарушений.

В комплексе обследования пациентов основной и контрольной групп использовались лабораторные и инструментальные методы исследования, выполненные на базе клинической и биохимической лабораторий ГУЗ Кемеровской областной клинической больницы, Кузбасского кардиологического центра (г. Кемерово), а также специализированной городской лаборатории (Лицензия № 42-01000008) за период 2007-2010 гг.

С целью диагностики гипертензионной ретинопатии, у детей и подростков основной группы офтальмологом проводился осмотр сосудов глазного дна. I стадия (или гипертензионная ангиопатия), отражающая начальную стадию АГ, характеризовалась обратимыми функциональными изменениями, затрагивающими только сосуды сетчатки, и включала изменение соотношения калибра артерий и вен за счет сужения артериол, некоторое распрямление артериол, избыточную «штопорообразную» извитость венул – симптом Гвиста, единичные симптомы артериовенозного перекреста – симптом Салюса I степени.

II стадия гипертензионной ретинопатии (или гипертензионный ангиосклероз), соответствующая II степени АГ, характеризовалась неравномерностью калибра сосудов, местами с их запустеванием (симптом «медной проволоки»), а при выраженном склерозе сосудистой стенки – симптомом «серебряной проволоки». Вследствие склероза в местах перекреста артерий с венами наблюдаются вдавления вены в ткань сетчатки различной выраженности (симптом Салюса-Гунна I-III степени).

III и IV стадии гипертензионной ретинопатии в данном исследовании зарегистрированы не были.

Изучаемые клиничко-метаболические параметры, методы их исследования и критерии диагностики представлены в табл. 1.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием методов медицинской статистики и пакета прикладных программ Statistica 6,0 (StatSoft. Inc., США). Для оценки количественных показателей рассчитывались среднее арифметическое значение (M), его ошибка (m) и стандартное отклонение (STD). Связь между явлениями оценивалась при помощи расчетов коэффициентов корреляции: параметрического – Пирсона, непараметрического – Спирмена, с последующим определением их значимости (достоверности). Для сравнения значений показателей в группах были использованы методы параметрической и непараметрической статистики: t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера и U-критерий Манна-Уитни. Критическое значение уровня значимости принималось равным 0,05. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки вероятности отрицательного и положительного результатов исследования были использованы методы чувствительности (Se) и специфичности (Sp).

Дизайн исследования

Исследуемые клинико-метаболические параметры	Методы исследования	Критерии диагностики
Отягощенный генеалогический анамнез	Сбор анамнеза, история развития ребенка	Отягощенная наследственность по ожирению, АГ, ИБС, инфаркту миокарда, атеросклерозу, СД 2 типа, мозговому инсульту
Избыточная масса тела и ожирение	Антропометрия	ИМТ, кг/м ² в пределах 75-97-го перцентилей и ИМТ > 97-го перцентилей соответственно
Тип жировоголожения	Антропометрия, клинический осмотр	Висцеро-абдоминальный: в возрасте 8-15 лет ОТ > 90-го перцентилей (IDF, 2007); в возрасте 15-16 лет ОТ/ОБ > 0,85 у девочек и > 0,9 у мальчиков. Равномерный: в возрасте 8-15 лет ОТ < 90-го перцентилей; в возрасте 15-16 лет - ОТ/ОБ < 0,85 – у девочек и < 0,9 - у мальчиков
АГ	СМАД и измерение АД методом Короткова	САД и/или ДАД > 90-го перцентилей согласно полу, возрасту и росту
Степень АГ: - I степень - II степень	СМАД и измерение АД методом Короткова	- САД и/или ДАД ≤ 10 мм рт.ст. значения 90-го перцентилей согласно полу, возрасту и росту; - САД и/или ДАД > 10 мм рт.ст. значения 90-го перцентилей согласно полу, возрасту и росту
Характер течения АГ: - лабильная; - стабильная	СМАД	- ИВ САД и/или ДАД в пределах 25-50%; - ИВ САД и/или ДАД > 50%
Нарушение циркадного ритма АД: 1.«dipper» 2.«non-dipper» 3.«over-dipper» 4.«night-peaker»	СМАД	1.СИ 10%-20% 2.СИ < 10% 3. СИ > 20% 4. СИ < 0%
ГЛЖ	ЭХО-КГ	ИММЛЖ (г/м ^{2,7}) > 99-го перцентилей
1. Тошачковая ГГл и НТГ	1.Глюкоза в капиллярной крови натощак и через 2 часа после стандартной нагрузки глюкозой	1.Гликемия натощак ≥ 5,5 ммоль/л и через 2 часа после нагрузки 7,8–11,1 ммоль/л соответственно
2.ГИ	2.ИРИ и С-пептид натощак в сыворотке крови	2. ИРИ > 25,0 мМЕ/мл и С-пептид > 3,2 нг/мл
3. Дислипидемия	3. Липидный профиль крови	3. ОХС > 5,2 ммоль/л; ТГ ≥ 1,3 ммоль/л; ХС ЛПВП ≤ 1,3 ммоль/л – у девочек и ≤ 1,03 ммоль/л – у мальчиков; ХС ЛПНП > 3,5 ммоль/л, КА > 3,0
4. ГУ	4. МК сыворотки крови	4. 8–11 лет – > 305 мкмоль/л; 12–16 лет – > 330 мкмоль/л – у мальчиков и > 320 мкмоль/л – у девочек
5. Гиперлептинемия	5. Лептин сыворотки крови	5. Установлена в ходе исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные генеалогического анамнеза показали, что отягощенная наследственность по ожирению прослеживалась у 78,2% пациентов основной группы и с висцеральным жиротложением - в 1,3 раза чаще, чем с равномерным. Кроме того, при висцеро-абдоминальном ожирении наследственность достоверно чаще была отягощена по заболеваниям, ассоциированным с атеросклеротическим поражением сосудов и синдрому ИР, а именно: ишемической болезни сердца (33,3%), инфаркту миокарда (20,2%), мозговому инсульту (76,9%) и СД 2 типа (42,6%). По гипертонической болезни наследственность с одинаковой частотой прослеживалась, как у гипертоников с висцеральным, так и с равномерным ожирением: в 85,3% и 84,6% случаев соответственно ($p=0,93$).

В основной группе оценка сопряженности степени тяжести ожирения с клинико-метаболическими нарушениями выявила наличие линейных корреляционных взаимосвязей между ИМТ и ОТ ($r=0,67$; $p=0,001$), ОТ/ОБ ($r=0,24$; $p=0,009$), уровнями САД ($r=0,47$; $p=0,001$) и ДАД ($r=0,38$; $p=0,001$), концентрацией МК в сыворотке крови ($r=0,47$; $p=0,001$), показателями липидного спектра - ОХС ($r=0,23$; $p=0,015$) и ТГ ($r=0,27$; $p=0,007$), а также тощаковой гликемией ($r=0,25$; $p=0,007$) и уровнем ИРИ ($r=0,41$; $p=0,032$). При этом данные корреляции были более значимы при висцеральном ожирении, чем при равномерном. Так, в 1-й подгруппе ИМТ коррелировал с ОТ ($r=0,80$; $p=0,001$), ОТ/ОБ ($r=0,46$; $p=0,001$), с показателями САД ($r=0,57$; $p=0,001$), ДАД ($r=0,55$; $p=0,001$), уровнем МК ($r=0,63$; $p=0,001$), ОХС ($r=0,41$; $p=0,04$) и тощаковой гликемией ($r=0,34$; $p=0,002$). Полученные результаты говорят о прямой сопряженности степени тяжести ожирения с характером висцерализации жировых отложений, уровнем АД, ГУ, дислипидемией и тощаковой ГГл. Структура диагностики клинико-метаболических нарушений, ассоциированных с избыточным отложением жира, представлена на рис. 1.

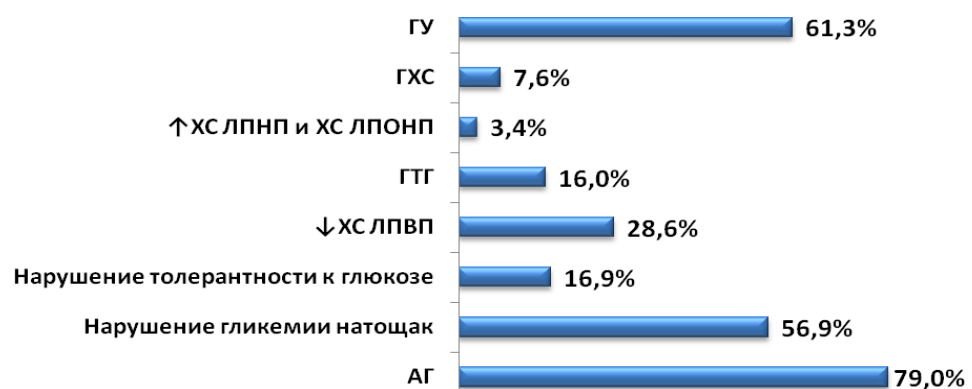


Рисунок 1. Структура диагностики клинико-метаболических нарушений у детей и подростков с избыточным отложением жира.

Согласно мнению большинства исследователей, клинико-метаболические осложнения ожирения начинают формироваться только с наступлением пубертата, однако в данном исследовании они были документированы уже у половины (55,0%)

детей препубертатного периода, и все эти пациенты имели верхний тип жировоголожения.

Независимо от возраста первым клиническим осложнением избыточного веса является АГ, степень и характер течения которой значительно влияют на дальнейший прогноз ожирения и определяют вероятность развития ранних сердечно-сосудистых осложнений. У детей и подростков основной группы АГ была документирована у 79,0% (n=94) обследуемых без достоверных различий в зависимости от типа жировоголожения: в 82,9% (n=68) случаев - при висцеральном и в 70,3% (n=26) - при равномерном ожирении (p=0,121). Однако средние уровни САД / ДАД у гипертоников 1-й подгруппы был достоверно выше, чем 2-й: 146,0±13,7 / 88,8±7,1 мм рт.ст. против 131,9±6,5 / 81,9±7,3 мм рт.ст. соответственно (p=0,001). В свою очередь, в основной группе уровень АД был линейно сопряжен со стадией ожирения (r=0,38; p=0,02), а САД / ДАД - с его тяжестью (ИМТ, кг/м²) (r=0,47; p=0,001 / r=0,38; p=0,001) и степенью висцерализации жировых отложений (r=0,39; p=0,001 / r=0,33; p=0,001).

У детей и подростков с избыточным отложением жира были выявлены следующие особенности АГ: АГ II степени диагностировалась в 6,8 раз чаще (87,2%), чем I (12,8%), и при верхнем типе жировоголожения - чаще, чем при равномерном: в 92,6% (n=63) и 73,1% (n=19) случаев соответственно (p=0,013). Стабильная АГ регистрировалась в 1,5 раза чаще (60,6%), чем лабильная (39,4%), и также при висцеральном ожирении - чаще, чем при равномерном: в 70,6% (n=48) против 34,6% (n=9) случаев соответственно (p=0,002). По структуре доминирующие позиции занимала систоло-диастолическая АГ (60,6%; n=57) (средние показатели ИВ САД составили 56,9±9,2%, а ИВ ДАД – 31,6±7,5%), которая при висцеральном ожирении диагностировалась в 2 раза чаще, чем при равномерном: в 70,6% (n=48) против 34,6% (n=9) случаев соответственно (p=0,002). В свою очередь, изолированная систолическая АГ была выявлена у 39,4% (n=37) гипертоников основной группы (средний показатель ИВ САД – 59,7±5,6%), из них 65,4% (n=17) имели равномерное ожирение. Изолированной диастолической АГ зарегистрировано не было.

В основной группе параметры СМАД, отражающие «качество» течения АГ, были линейно сопряжены с метаболическими показателями. Так, прямые достоверные корреляционные связи были получены между средним уровнем САД днем и содержанием ТГ (r=0,56; p=0,02), ХС ЛПНП (r=0,43; p=0,011) и МК (r=0,53; p=0,02); а также между ИВ САД днем и уровнем МК (r=0,52; p=0,047). Обратная корреляция определялась между средним уровнем ДАД днем и постпрандиальной гликемией (r= - 0,55; p=0,003). При висцеральном жировомложении среднесуточные уровни САД и ДАД прямо коррелировали с тощачковой гликемией (r=0,22; p=0,047 и r=0,26; p=0,019 соответственно), уровень САД днем – с ТГ (r=0,66; p=0,012), а уровни САД в дневные и ночные часы находились в обратной взаимосвязи с ХС ЛПВП (r= - 0,63; p=0,014 и r= - 0,66; p=0,019 соответственно). Кроме того, ИВ ДАД находился в прямой взаимосвязи с уровнями ИРИ (r=0,47; p=0,001) и С-пептида (r=0,38; p=0,002), а ИВ САД в дневные и ночные часы - с содержанием МК в сыворотке крови: r=0,56; p=0,04 и r=0,54; p=0,004 соответственно. При равномерном жировомложении достоверных корреляционных взаимосвязей между

метаболическими показателями и параметрами СМАД не определялось. Из полученных результатов следует, что у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением (преимущественно с висцеро-абдоминальным жиротложением) нарушения углеводного, жирового и пуринового обменов, лежащие в основе развития синдрома ИР, были сопряжены с формированием, стабилизацией и прогрессированием АГ.

В настоящее время у взрослых к новым независимым факторам риска развития ранних сердечно-сосудистых осложнений относят повышение уровня пульсового давления и вариабельности АД, которые в основной группе были диагностированы в 42,9% (n=51) и 39,5% (n=17) случаев соответственно, и при висцеральном ожирении - достоверно чаще (в 58,8% и 46,7% случаев), чем при равномерном (в 42,3% и 23,1% случаев соответственно, $p=0,05$). При этом независимо от типа жиротложения на развитие данных гемодинамических нарушений доминирующее влияние оказывали повышение и характер суточной организации САД, чем ДАД. Так, в основной группе средний уровень пульсового давления достоверно коррелировал со среднесуточным уровнем САД ($r=0,56$; $p=0,047$) и его ИВ ($r=0,62$, $p=0,008$); при висцеральном ожирении - с вариабельностью САД в ночные часы ($r=0,68$; $p=0,002$) и его СУП ($r=0,58$; $p=0,005$), а при равномерном - с ВУП САД ($r=0,53$; $p=0,004$) и его вариабельностью в ночные часы ($r=0,54$; $p=0,023$). Кроме того, в основной группе уровень среднего пульсового давления был сопряжен со степенью тяжести ожирения ($r=0,84$; $p=0,002$), величиной ОТ ($r=0,62$; $p=0,003$) и метаболическими показателями: МК ($r=0,66$; $p=0,005$) и ТГ ($r=0,54$; $p=0,01$), и эти корреляции имели место только при висцеральном ожирении.

Наряду с этим, у гипертоников основной группы повышенная вариабельность САД в течение суток диагностировалась почти в 2 раза чаще ДАД: в 44,2% против 23,3% случаев соответственно. При этом вариабельность АД имела сопряженность не только со среднесуточным уровнем САД ($r=0,34$; $p=0,028$ - днем и $r=0,62$; $p=0,005$ - ночью) и его ИВ гипертонии ($r=0,59$; $p=0,004$), но и с характером его организации в течение суток: с СИ САД ($r=0,57$; $p=0,01$) и ВУП САД ($r=0,48$; $p=0,006$ - с вариабельностью САД днем и $r=0,55$; $p=0,02$ - ночью). Также в основной группе вариабельность САД в дневное и ночное время прямо коррелировала с уровнем ТГ ($r=0,44$; $p=0,001$ и $r=0,54$; $p=0,03$ соответственно), а вариабельность ДАД ночью - обратно с понижением ХС ЛПВП ($r=-0,35$; $p=0,044$), и эти корреляции определялись только при висцеральном ожирении.

Согласно данным литературы, у взрослых нарушение суточных колебаний АД (повышение или понижение его ночного уровня, а также величина и скорость утреннего подъема) так же, как и повышение пульсового давления и вариабельности АД, тесно коррелирует с поражением ССС и рассматривается в качестве независимого фактора риска ранних кардиоваскулярных осложнений. У гипертоников основной группы нарушение циркадной организации АД в 69,8% (n=30) случаев было характерно для САД; в 25,6% случаев - для сочетанного нарушения СИ САД и ДАД. Изолированного нарушения СИ ДАД выявлено не было.

Ведущее место в структуре нарушений циркадного ритма, как систолического, так и диастолического АД занимал вариант «non-dipper» с СИ <

10% (в 63,3% и 45,5% случаев соответственно), характеризующийся недостаточным снижением АД в ночные часы. Чрезмерное ночное снижение АД (тип «over-dipper» с СИ > 20%) было диагностировано в 26,7% случаев – для изолированного нарушения САД и в 10,0% случаев – для сочетанной рассогласованности САД и ДАД. При этом вариант «over-dipper» был характерен только для пациентов с висцеральным ожирением. Самый прогностически неблагоприятный вариант нарушения циркадного ритма АД, отличающийся стойкой ночной гипертензией («night-peaker» с СИ < 0%), был диагностирован в 10,0% случаев для САД и в 27,3% - для САД и ДАД одновременно. И все эти пациенты имели прогрессирующее морбидное ожирение.

У гипертоников основной группы СИ САД и ДАД прямо коррелировал с ТГ ($r=0,57$; $p=0,024$ и $r=0,56$; $p=0,027$ соответственно) и обратно - с уровнем постпрандиальной гликемии ($r = - 0,48$; $p=0,018$ и $r = - 0,45$; $p=0,029$ соответственно). В свою очередь, при висцеральном ожирении (в отличие от равномерного) СИ САД также имел прямую линейную сопряженность с уровнем ТГ ($r=0,66$; $p=0,034$) и обратную - с постпрандиальной гликемией ($r = - 0,62$; $p=0,017$), а СИ ДАД – только с уровнем ТГ ($r=0,64$; $p=0,028$).

Анализ организации ритма АД в утренние часы показал, что у гипертоников основной группы повышение ВУП ДАД диагностировалось в 2 раза чаще (58,2%), чем САД (23,0%), в то время как повышение СУП АД с одинаковой частотой регистрировалась, как для САД, так и для ДАД: в 53,5% и 55,8% случаев соответственно. При висцеральном ожирении нарушение утренней динамики АД (увеличение ВУП ДАД и СУП САД и ДАД) диагностировалось, в среднем, в 2 раза чаще, чем при равномерном.

Корреляционный анализ, проводимый в основной группе, выявил линейную сопряженность вариабельности САД днем с ВУП САД ($r=0,48$; $p=0,006$), величиной и скоростью утреннего подъема ДАД ($r=0,5$; $p=0,007$ и $r=0,36$; $p=0,035$ соответственно); вариабельности САД ночью – с ВУП САД ($r=0,55$; $p=0,02$); вариабельности ДАД днем – с ВУП ДАД ($r=0,48$; $p=0,006$) и вариабельности ДАД ночью – с ВУП САД ($r=0,51$; $p=0,024$). Кроме того, ВУП САД прямо коррелировала с ИРИ ($r=0,56$; $p=0,041$), С-пептидом ($r=0,49$; $p=0,045$), уровнем МК ($r=0,66$; $p=0,039$) и обратно - с постпрандиальной гликемией ($r = - 0,44$; $p=0,01$), а ВУП ДАД находилась в прямой зависимости от уровня МК ($r=0,66$; $p=0,039$).

Достоверные признаки гипертензионной ретинопатии были документированы у 69,1% ($n=65$) пациентов с повышенным АД, из них большинство (90,7%; $n=59$) имели I (функциональную, обратимую) стадию, или гипертензионную ангиопатию, представленную преимущественно извитостью сосудов и нарушением артерио-венозного соотношения. II стадия гипертензионного поражения сосудов сетчатки, представленная формирующимся ангиосклерозом и симптомом Саллюса-Гуна I степени, была диагностирована у 9,3% ($n=6$) обследуемых. При этом стаж АГ при II стадии гипертензионной ретинопатии был достоверно выше, чем при I: $2,4 \pm 0,2$ против $1,9 \pm 0,6$ года соответственно, $p=0,04$.

Несмотря на то, что ангиопатия сетчатки по гипертоническому типу говорит в пользу I степени АГ, более чем у половины обследуемых с I стадией гипертензионной ретинопатии (56,9%) АГ носила стабильное течение и у

большинства (83,1%) имела II степень. Возможно, данный феномен отражает наличие в детском возрасте резервных компенсаторных механизмов сосудистой стенки вследствие ее повышенной функциональной лабильности.

На сегодня у взрослых доказано влияние повышенного уровня лептина на формирование нарушений углеводного, жирового обмена и развитие синдрома ИР, а также обоснована сопряженность гиперлептинемии с развитием миокардиальной дисфункции у пациентов с избыточным отложением жира (Кучер А.Г., 2005, Афанасьев Д.Э., 2006, Стародубова А.В., 2009). В педиатрической практике до сих пор не разработаны общепринятые нормативы содержания лептина в сыворотке крови, и клиническая значимость гиперлептинемии в детском и подростковом возрасте до конца не изучена.

Средний уровень лептина ($M \pm STD$) у детей и подростков контрольной группы составил $6,1 \pm 1,3$ нг/мл, и у девочек он был в 2 раза выше, чем у мальчиков: $7,7 \pm 1,6$ против $3,4 \pm 1,2$ нг/мл соответственно ($p < 0,001$). Возможно, это, по мнению Mantzoros С. (1999), Панкова Ю.А. (2003), Щеплягиной Л.А. (2005), связано со стимулирующим действием эстрогенов на секрецию лептина и подавляющим - андрогенов. Исходя из полученных значений средней концентрации лептина у детей и подростков с нормальной массой тела ($\pm 2STD$), в основной группе гиперлептинемия была диагностирована у 94,2% ($n=81$) пациентов из 86 обследуемых. В отличие от группы контроля, гендерных различий в среднем уровне лептина у пациентов с повышенным ИМТ выявлено не было: у мальчиков он составил $36,8 \pm 7,1$ нг/мл, у девочек - $38,8 \pm 5,2$ нг/мл ($p=0,97$). По мнению ряда авторов, это связано с дисметаболизмом половых гормонов и с относительной гиперсекрецией эстрогенов при ожирении у мальчиков (Mantzoros С., 1999, Бородина О.В., 2003, Панков Ю.А., 2003).

Средние уровни лептина у пациентов с избыточной массой тела ($25,6 \pm 7,1$ нг/мл) и ожирением ($40,0 \pm 12,7$ нг/мл) были достоверно выше, чем у детей и подростков контрольной группы, имеющих гиперлептинемию ($10,8 \pm 4,5$ нг/мл), $p < 0,05$. Это связано с влиянием избытка жировых отложений на секрецию лептина и подтверждается полученной в основной группе прямой корреляцией между ИМТ и лептином: $r=0,62$; $p=0,001$, которая при висцеральном ожирении была в 1,8 раза выше, чем при равномерном: $r=0,65$; $p=0,001$ и $r=0,36$; $p=0,008$ соответственно.

В ходе исследования была установлена прямая сопряженность секреции лептина с висцеральным ожирением. Это подтверждалось более высоким средним уровнем гиперлептинемии в 1-й подгруппе ($38,6 \pm 3,5$ нг/мл), чем во 2-й ($31,3 \pm 4,7$ нг/мл, $p < 0,001$), и полученными только при висцеральном жиросотложении прямыми статистически значимыми корреляциями лептина с ОТ ($r=0,62$; $p=0,001$) и индексом ОТ/ОБ ($r=0,39$; $p=0,04$).

У взрослых пациентов с избыточным отложением жира значимую роль в развитии клинико-метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением, наряду с ИР, играет лептинорезистентность, диагностируемая при уровне лептина более 25-30 нг/мл (Mantzoros С., 1999, Кучер А.Г., 2005, Perego L., 2005). В основной группе лептинорезистентность, оцениваемая по уровню лептина в сыворотке ≥ 26 нг/мл, была документирована у каждого 2-го пациента - 52,3% (средний уровень

лептина - $57,5 \pm 3,2$ нг/мл), и при висцеральном ожирении - практически в 1,5 раза чаще (56,9%), чем при равномерном (38,1%), $p=0,14$.

У пациентов с АГ средний уровень лептина был достоверно выше ($39,0 \pm 4,4$ нг/мл), чем с нормальными показателями АД ($29,7 \pm 3,8$ нг/мл, $p < 0,001$), и лептинорезистентность у пациентов с АГ регистрировалась в 1,8 раза чаще, чем в отсутствии таковой: в 59,7% ($n=37$) против 33,3% ($n=8$) случаев соответственно ($p=0,03$).

В основной группе были получены достоверные прямые корреляции среднесуточных уровней САД и ДАД с уровнем лептина ($r=0,27$; $p=0,027$ и $r=0,25$; $p=0,028$ соответственно), которые прослеживались только при висцеральном ожирении: $r=0,4$; $p=0,02$ – с уровнем САД и $r=0,35$; $p=0,009$ – с уровнем ДАД. Кроме того, у гипертоников 1-й подгруппы уровень гиперлептинемии был достоверно выше ($42,3 \pm 11,4$ нг/мл), чем при нормальном АД ($28,1 \pm 7,0$ нг/мл, $p < 0,05$), в то время как во 2-й подгруппе между данными категориями пациентов статистически значимых различий в концентрации лептина не отмечалось: $32,7 \pm 2,8$ и $26,8 \pm 2,5$ нг/мл соответственно ($p > 0,05$). У мальчиков-гипертоников средний уровень лептина в сыворотке крови был в 1,4 раза выше ($54,2 \pm 6,2$ нг/мл), чем у девочек ($38,6 \pm 8,1$ нг/мл, $p < 0,001$), и у всех мальчиков с повышенным АД была документирована лептинорезистентность, в то время как у девочек – только в 41,9% ($n=18$) случаев.

У пациентов со II степенью АГ средняя концентрация лептина в сыворотке крови была достоверно выше ($40,8 \pm 9,9$ нг/мл), чем с I ($32,1 \pm 7,5$ нг/мл, $p=0,044$), и лептинорезистентность при II степени АГ регистрировалась в 1,4 раза чаще, чем при I: в 62,3% и 44,4% случаев соответственно, $p=0,316$. При стабильной гипертензии средний уровень лептина был выше, и лептинорезистентность диагностировалась чаще, чем при лабильной: $42,7 \pm 10,2$ против $32,9 \pm 6,2$ нг/мл ($p=0,008$) и 62,8% против 52,6% случаев соответственно ($p=0,453$). В то же время, при изолированной систолической и при систоло-диастолической АГ уровень лептина не имел статистически значимых различий ($34,1 \pm 12,1$ и $34,6 \pm 8,8$ нг/мл соответственно), однако лептинорезистентность чаще диагностировалась при сочетанном повышении САД и ДАД (71,4%), чем при изолированном повышении САД (50,0%), $p=0,093$. Полученные результаты сравнительного и корреляционного анализа свидетельствуют, что у детей и подростков с избыточным отложением жира гиперлептинемия сопряжена с развитием, прогрессированием и стабилизацией АГ, и степень этой сопряженности возрастает при висцеро-абдоминальном ожирении.

В основной группе уровень лептина был прямо взаимосвязан с ИРИ ($r=0,5$; $p=0,04$) и содержанием МК в сыворотке крови ($r=0,34$; $p=0,008$), и средний уровень гиперлептинемии у пациентов с ГИ и гиперурикемией был достоверно выше ($67,2 \pm 11,2$ и $41,9 \pm 11,4$ нг/мл соответственно), чем при нормальном метаболизме ИРИ ($22,8 \pm 9,4$ нг/мл, $p=0,002$) и МК ($32,1 \pm 6,1$ нг/мл, $p=0,031$).

Несмотря на то, что лептин является гормоном жировой ткани, достоверных корреляционных взаимосвязей между уровнем лептина и показателями жирового обмена получено не было. Однако у пациентов с дислипидемией средний уровень гиперлептинемии был достоверно выше ($47,4 \pm 9,5$ нг/мл), чем с нормолипидемией ($35,0 \pm 6,1$ нг/мл, $p=0,039$), и лептинорезистентность была документирована в 1,9 раза чаще, чем у таковых с нормальными показателями липидного спектра крови: в

34,8% и 18,8% случаев соответственно ($p=0,06$). Возможно, сопряженность гиперлептинемии с дислипидемией увеличивается с возрастом и зависит от стажа ожирения.

Сравнительный анализ среднего уровня лептина ($M\pm m$), нг/мл у детей и подростков основной группы в зависимости от наличия клинико-метаболических нарушений представлен в табл. 2.

Таблица 2

Сравнительный анализ среднего уровня лептина ($M\pm m$), нг/мл у детей и подростков с избыточным отложением жира в зависимости от наличия клинико-метаболических нарушений.

Признак	Средний уровень лептина при наличии признака	Средний уровень лептина при отсутствии признака
↑САД	38,8±12,3*	29,8±8,6
↑ДАД	44,1±13,0*	31,7±8,6
ГИ	67,2±11,2*	22,8±9,4
Тошачковая ГГл	39,5±12,1	33,6±9,4
НТГ	36,5±7,2	34,4±5,6
Дислипидемия	47,4±9,5*	35,0±6,1
ГУ	41,9±11,4*	32,1±8,1

Необходимо отметить, что достоверная линейная взаимосвязь лептина с метаболическими показателями прослеживалась только у пациентов с висцеральным ожирением, а именно: с уровнем ИРИ ($r=0,75$; $p=0,012$), тошачковой гликемией ($r=0,37$; $p=0,001$) и МК ($r=0,49$; $p=0,023$).

Согласно Протоколу Международного консенсуса по ожирению у детей (2006), диагноз «метаболический синдром» был правомочен у 69,5% ($n=57$) пациентов с висцеральным жиротложением, и средний уровень лептина у них был в 1,6 раза выше, чем у пациентов с равномерным ожирением, имеющих аналогичные клинико-метаболические нарушения: 43,5±8,8 против 28,0±9,4 нг/мл соответственно ($p<0,05$). При этом полный симптомокомплекс МС в 3 раза чаще был документирован у пациентов с лептинорезистентностью, чем с гиперлептинемией: в 75,4% ($n=43$) и 24,6% ($n=14$) случаев соответственно ($p=0,039$). Полученные результаты проведенных ранее сравнительного и корреляционного анализов, а также достоверно более высокий уровень лептина и процент диагностики лептинорезистентности при МС свидетельствуют о сопряженности гиперлептинемии с формированием и/или прогрессированием синдрома ИР в детском и подростковом возрасте.

Независимо от возраста к ранним признакам поражения ССС в условиях сочетания избыточного отложения жира и АГ относят процессы сердечно-сосудистого ремоделирования. В основной группе ИМТ достоверно коррелировал с размером ЛП ($r=0,62$; $p=0,04$), ПЖ ($r=0,45$; $p=0,032$), ЛЖ КСР ($r=0,45$; $p=0,001$), ЛЖ КДР ($r=0,49$; $p=0,002$), ЛЖ КСО ($r=0,52$; $p=0,007$), ЛЖ КДО ($r=0,54$; $p=0,007$), ТЗСЛЖ ($r=0,43$; $p=0,012$), МЖП ($r=0,46$; $p=0,02$), УО ($r=0,46$; $p=0,04$), ФВ ($r= - 0,35$; $p=0,008$).

Кроме того, в основной группе параметры ЭХО-КГ имели линейную взаимосвязь с уровнем АД, пульсовым давлением, вариабельностью АД в течение суток и ИВ гипертензии в дневные часы, о чем свидетельствовали достоверные корреляционные взаимосвязи параметров ЭХО-КГ с показателями СМАД, представленные в табл. 3.

Таблица 3

Корреляционный анализ параметров СМАД и показателей ЭХО-КГ (при $p < 0,05$) у детей и подростков с избыточным отложением жира

ЭХО-КГ	Сред. САД днем	Сред. ДАД днем	ИВ САД днем	ИВ ДАД днем	Вар. САД днем	Вар. ДАД днем	Сред. САД ночью	Сред. пульс давл.	Вар. САД ночью	Вар. ДАД ночью
ЛП	0,41	0,42	0,48	-	0,45	-	-	0,42	0,38	-
ЛЖ КСР	0,48	0,44	-	-	0,49	0,42	-	-	-	-
ЛЖ КДР	0,51	0,27	-	0,42	0,54	0,38	0,47	0,46	0,39	-
ЛЖ КСО	0,50	0,34	-	-	0,46	-	0,39	-	-	-
ЛЖ КДО	0,35	0,33	-	0,42	0,54	0,39	0,48	0,51	-	-
ТЗСЛЖ	0,33	0,28	0,45	-	-	-	0,43	0,33	0,41	0,45
МЖП	0,33	0,26	0,44	-	0,39	-	0,42	0,43	0,47	0,43
ПЖ	0,35	0,29	-	-	-	-	0,54	0,45	0,42	-
УО	0,48	-	-	0,55	-	-	-	0,4	-	-

Наряду с этим в основной группе параметры ЭХО-КГ имели линейную сопряженность с уровнем МК и лептина. Так, МК достоверно коррелировала с размером ЛП ($r=0,38$; $p=0,036$), КСР и КДР ЛЖ ($r=0,31$; $p=0,04$ и $r=0,32$; $p=0,034$ соответственно), а также КСО и КДО ЛЖ ($r=0,35$; $p=0,001$ и $r=0,32$; $p=0,002$ соответственно). При этом корреляции МК с показателями ЭХО-КГ прослеживались только при висцеральном ожирении: с размером ЛП ($r=0,46$; $p=0,004$), КСР ЛЖ ($r=0,44$; $p=0,011$), КДР ЛЖ ($r=0,47$; $p=0,012$), КСО ЛЖ ($r=0,47$; $p=0,003$) и КДО ЛЖ ($r=0,44$; $p=0,004$).

В свою очередь, лептин был линейно взаимосвязан с диаметром ЛП ($r=0,38$; $p=0,004$), КСО ЛЖ ($r=0,29$; $p=0,034$), ТЗСЛЖ ($r=0,34$; $p=0,011$), толщиной МЖП ($r=0,36$; $p=0,008$). При этом корреляции лептина с показателями ЭХО-КГ также определялись только при висцеральном ожирении: с размером ЛП ($r=0,39$; $p=0,028$), КСР ЛЖ ($r=0,46$; $p=0,009$), КСО ЛЖ ($r=0,45$; $p=0,01$), ФВ ($r=0,34$; $p=0,048$) и с величиной УО ($r= - 0,54$; $p=0,001$). Таким образом, с точки зрения методов медицинской статистики, у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением, в первую очередь, с висцеро-абдоминальным ожирением, формирование морфометрической перестройки миокарда сопряжено с тяжестью ожирения, высоким пульсовым давлением, повышенной вариабельностью АД в течение суток, степенью АГ и ее ИВ в дневные часы, а также гиперурикемией и гиперлептинемией.

При проведении сравнительного анализа параметров ЭХО-КГ у пациентов основной группы с группой контроля и их перцентильными распределениями в здоровой детской и подростковой популяциях (Воробьев А.С., 1999), у пациентов с

избыточным отложением жира условно было выделено 3 варианта морфометрической перестройки ССС, частота диагностики которых представлена на рис. 2.

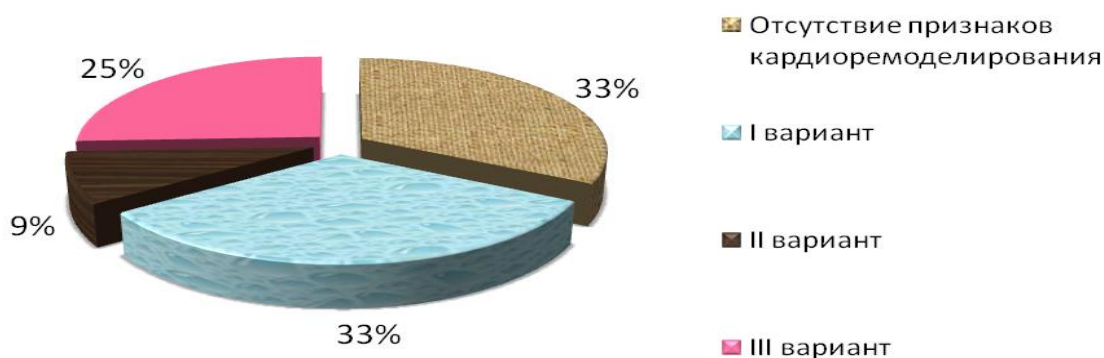


Рисунок 2. Частота диагностики установленных вариантов структурно-геометрической перестройки миокарда у детей и подростков с избыточным отложением жира.

В основу деления на подгруппы были положены основные этапы патоморфологических структурных изменений миокарда (гипертрофические, дилатационные), а также состояние его сократительной и насосной функций. Исходя из этого, I вариант сердечно-сосудистого ремоделирования характеризовался преобладанием признаков гипертрофии миокарда (за счет преимущественного увеличения ТЗСЛЖ и МЖП) над его дилатацией, о которой свидетельствовали увеличение размеров ЛП и ПЖ; II вариант - преобладанием процессов дилатации сердечной мышцы (за счет увеличения КДР и КДО ЛЖ) над ее гипертрофией (за счет увеличения ТЗСЛЖ и МЖП). Вероятно, данные эхокардиографические признаки увеличения камер сердца являлись не истинной (миогенной) дилатацией, а представляли собой компенсаторную (обратимую) реакцию сердечной мышцы (так называемую, тоногенную дилатацию), которая на фоне ожирения (в условиях перераспределения объема циркулирующей крови в сторону более энергозависимой жировой ткани) испытывает кислородный и энергетический дефицит, работая с повышенной нагрузкой. Это, в итоге, в условиях растущего детского организма приводит к появлению в миокарде дистрофических изменений, делая сокращения сердца менее полноценными. В результате часть крови после систолы остается в предсердиях и желудочках сердца, приводя к увеличению, в первую очередь, КДО ЛЖ и расширению камер сердца, или, к так называемой, тоногенной дилатации.

Для III варианта было характерно сочетание достоверных эхокардиографических признаков гипертрофии миокарда ЛЖ (в виде увеличения МЖП, ТЗСЛЖ, КСР и КДР ЛЖ) и его дилатации (за счет увеличения КДО и КСО ЛЖ, диаметров ЛП и ПЖ) с параллельным усилением сократительной способности сердца за счет увеличения УО. Средние параметры ЭХО-КГ, ОТС ЛЖ, ММЛЖ и ИММЛЖ ($\text{г/м}^{2,7}$) у пациентов с избыточным отложением жира в зависимости от установленного варианта структурно-геометрической перестройки миокарда и у детей и подростков контрольной группы представлены в табл. 3.

Таблица 3

Сравнительный анализ средних параметров ЭХО-КГ, ОТС ЛЖ, ММЛЖ и ИММЛЖ, г/м^{2,7} (M±m) у детей и подростков контрольной группы и пациентов с избыточным отложением жира в зависимости от установленного варианта структурно-геометрической перестройки миокарда.

Параметры ЭХО-КГ	Отсутствие ремоделирования (n=33)	Варианты структурно-геометрической перестройки миокарда			Контрольная группа (n=35)
		I (n=33)	II (n=9)	III (n=26)	
ЛП, см	2,8±0,3	3,1±0,2	3,4±0,3	3,6±0,4	2,65±0,07
КСР ЛЖ, см	2,7±0,3	2,9±0,2	3,2±0,2	3,3±0,3	2,7±0,04
КДР ЛЖ, см	4,2±0,6	4,6±0,3	5,2±0,2	5,4±0,4	4,5±0,4
КСО ЛЖ, мл	25,3±5,5	32,0±5,9	45,9±6,8	43,9±7,0	32,5±4,7
КДО ЛЖ, мл	85,4±8,1	97,7±6,5	131,0±4,7	138,7±8,6	83,2±12,2
ТЗСЛЖ, см	0,7±0,05	0,88±0,04	0,76±0,05	0,96±0,1	0,7±0,05
МЖП, см	0,7±0,1	0,84±0,07	0,75±0,04	1,2±0,2	0,7±0,02
ПЖ, см	1,4±0,2	1,5±0,2	1,73±0,5	2,0±0,6	1,2±0,04
УО, мл	60,2±7,7	65,3±7,4	73,3±2,1	89,2±6,9	58,4±3,3
ФВ, %	69,7±3,1	67,5±2,5	67,5±4,8	69,0±4,8	70,4±3,3
ММЛЖ, г	88,9±10,8	127,2±7,4	138,4±8,1	206,2±9,5	85,8±8,2
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	29,9±9,2	34,8±5,1	32,4±8,2	47,3±8,2	26,3±2,5
ОТС ЛЖ	0,36±0,07	0,37±0,01	0,29±0,02	0,36±0,04	0,32±0,1

Из полученных результатов следует, что у детей и подростков с избыточным отложением жира особенности структурно-геометрической перестройки сердечной мышцы характеризовались преобладанием гипертрофических изменений миокарда (58,4%) [как изолированных (I вариант) – 32,7%, так и в сочетании с его дилатацией (III вариант) – 25,7%], которые в 2 раза чаще встречались у пациентов с висцеральным ожирением (66,7%), чем с равномерным (34,4%). Кроме того, у мальчиков гипертрофические преобразования сердечной мышцы были документированы в 2,7 раза чаще, чем у девочек: в 45,7% против 17,0% случаев соответственно, $p < 0,001$.

Оценка сопряженности гормонально-метаболических нарушений с установленными вариантами кардиоремоделирования показала, что максимальных значений уровни лептина, МК и тощаковой гликемии (в отличие от показателей липидного спектра крови) достигали при III варианте, сочетающего признаки гипертрофии и дилатации сердечной мышцы: 55,4±7,7 нг/мл, 392,5±10,2 мкмоль/л и 5,4±0,6 ммоль/л соответственно. Учитывая, что средние уровни ИМТ (кг/м²) при установленных вариантах морфометрической перестройки миокарда не имели между собой достоверных различий, можно сделать вывод, что у детей и подростков с избыточным отложением жира гиперурикемия, гиперлептинемия и, возможно, тощаковая ГГл сопряжены с развитием кардиоремоделирования.

В основной группе ГЛЖ была документирована у 14,9% (n=15) пациентов (средний возраст 13,5±2,4 лет), из них 80% имели висцеральное ожирение, осложненное МС. В основной группе ИММЛЖ достоверно коррелировал со степенью тяжести ожирения ($r=0,53$; $p=0,012$), уровнем САД днем ($r=0,49$; $p=0,001$)

и ночью ($r=0,43$; $p=0,012$), вариабельностью САД днем ($r=0,24$; $p=0,022$) и ДАД ночью ($r=0,22$; $p=0,03$), ИВ САД в дневные часы ($r=0,35$; $p=0,001$), уровнем пульсового давления ($r=0,32$; $p=0,003$), а также метаболическими показателями: МК ($r=0,29$; $p=0,03$) и лептином ($r=0,36$; $p=0,013$). В свою очередь, ММЛЖ достоверно коррелировала с ИМТ ($r=0,51$; $p=0,01$), уровнем САД днем и ночью ($r=0,65$; $p=0,001$ и $r=0,6$; $p=0,01$ соответственно), ИВ САД ($r=0,46$; $p=0,002$) и вариабельностью САД ($r=0,52$; $p=0,027$) в дневные часы, пульсовым давлением ($r=0,49$; $p=0,003$), МК ($r=0,3$; $p=0,02$) и уровнем лептина ($r=0,33$; $p=0,012$). На основании полученных результатов можно сделать вывод, что потенциальными клинико-метаболическими факторами риска гипертрофии миокарда ЛЖ у детей и подростков с избыточным отложением жира являются степень тяжести ожирения, повышение САД, высокая вариабельность САД днем и ДАД ночью, высокое пульсовое давление, а также метаболические нарушения - гиперурикемия и гиперлептинемия.

Учитывая, что в педиатрической практике ИММЛЖ ($\text{г/м}^{2,7}$) $>$ 99-го перцентиля наиболее точно отражает процессы гипертрофии миокарда ЛЖ, следовательно, параметры ИММЛЖ ($\text{г/м}^{2,7}$), находящиеся в пределах 95-99-го перцентиля, свидетельствуют о «пограничном» состоянии ЛЖ при переходе в фазу гипертрофии. Результаты сравнительного анализа, проведенного в основной группе, показали, что подгруппы с явной ГЛЖ и с погранично высоким значением ИММЛЖ ($\text{г/м}^{2,7}$) имели одинаковую частоту диагностики клинико-метаболических нарушений (рис. 3) - систоло-диастолическую форму, стабильный характер и II степень АГ, ГУ, лептинорезистентность, дислипидемию - и их степень выраженности, которые, с точки зрения методов медицинской статистики, были линейно сопряжены с ИММЛЖ ($\text{г/м}^{2,7}$), а, следовательно, вносили определенный вклад в формирование гипертрофической перестройки сердечной мышцы.

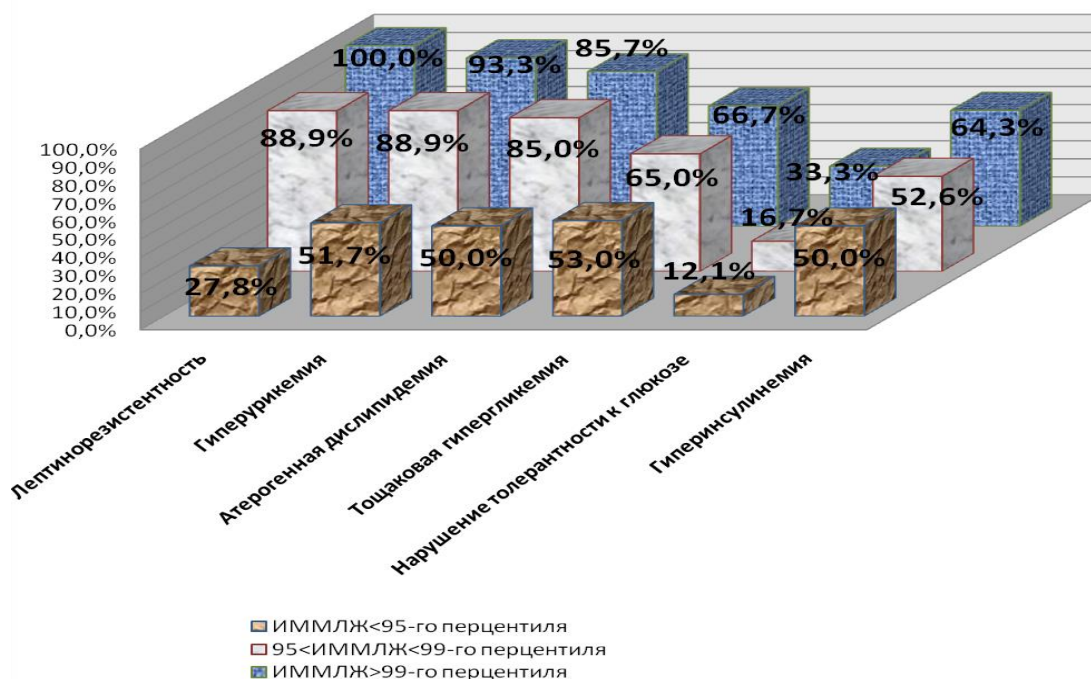


Рисунок 3. Частота диагностики метаболических нарушений у детей и подростков с избыточным отложением жира в зависимости от перцентильного значения ИММЛЖ ($\text{г/м}^{2,7}$).

Другими словами, подгруппа с погранично высокими значениями ИММЛЖ испытывала те же патогенетические и метаболические влияния, что и подгруппа с ГЛЖ. Данный факт диктует необходимость целенаправленного выделения в клинической практике подгруппы с погранично высокими параметрами ИММЛЖ, г/м^{2,7} (в пределах 95-99-го перцентиля) как группу высокого риска развития ГЛЖ с возможным обозначением её как «предгипертрофия» с целью своевременного проведения адекватной медикаментозной коррекции на стадии еще обратимых изменений в сердечной мышце.

Используемые в данной работе тесты чувствительности и специфичности показали, что одновременно высокочувствительными и высокоспецифичными были следующие факторы риска развития ГЛЖ: АГ (Se 66,6%; Sp 80,4%), гиперурикемия (Se 71,4%; Sp 64,2%), гиперлептинемия (с уровнем лептина более 26 нг/мл) (Se 57,0%; Sp 67,5%), а также их сочетание (Se 92,3%; Sp 90,0%). Полученные результаты исследования позволяют сделать вывод, что данные клинико-метаболические нарушения (особенно их сочетание) обладают высокой чувствительностью и специфичностью, и, с практической точки зрения, могут рассматриваться в качестве факторов риска развития ГЛЖ у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод, что факторы риска поражения ССС у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением можно разделить по трем клиническим «направлениям»: факторы риска развития, стабилизации и прогрессирования АГ, факторы риска формирования структурно-геометрической перестройки сердечной мышцы и факторы риска развития гипертрофии миокарда ЛЖ.

Выводы

1. Особенности артериальной гипертензии у детей и подростков с избыточным отложением жира являются преобладание ее II степени, стабильного характера течения и систоло-диастолической формы, а также рассогласованность циркадной организации систолического артериального давления. Клинико-метаболическими факторами риска развития и прогрессирования артериальной гипертензии у детей и подростков с равномерным ожирением являются его тяжесть и степень висцерализации жировых отложений, а с висцеральным - степень тяжести ожирения, гиперинсулинемия, гипертриглицеридемия, повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности, понижение холестерина липопротеидов высокой плотности, гиперурикемия и гиперлептинемия.

2. Уровень лептина у детей и подростков с избыточным отложением жира прямо взаимосвязан с тяжестью ожирения и висцеральным жиросотложением, при котором гиперлептинемия прямо сопряжена с уровнем артериального давления, концентрацией иммунореактивного инсулина, мочевой кислотой, тощаковой гликемией и может являться фактором риска развития метаболического синдрома.

3. Особенности структурно-геометрической перестройки сердечной мышцы у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением представлены преобладанием гипертрофических изменений миокарда (58,4%), как изолированных, так и в сочетании с признаками компенсаторной дилатации.

4. Показатели эхокардиографии, отражающие процессы кардиоремоделирования, у детей и подростков с избыточным отложением жира прямо сопряжены с тяжестью ожирения, высоким пульсовым давлением, повышенной вариабельностью артериального давления в течение суток, степенью артериальной гипертензии и ее индексом времени в дневные часы, а также гиперурикемией и гиперлептинемией.

5. Клинико-метаболическими факторами риска гипертрофии миокарда левого желудочка у детей и подростков с избыточным отложением жира являются степень тяжести ожирения, повышенный уровень систолического артериального давления, его высокая вариабельность днем и диастолического артериального давления ночью, высокое пульсовое давление, гиперурикемия и гиперлептинемия.

Практические рекомендации

1. В план обследования детей и подростков с висцеральным жиротложением (независимо от возраста и величины индекса массы тела) в сочетании с артериальной гипертензией, повышенной вариабельностью артериального давления в течение суток, гиперурикемией и гиперинсулинемией необходимо включать определение концентрации лептина сыворотки крови с целью формирования группы высокого риска развития метаболического синдрома и ранней структурно-геометрической перестройки сердечной мышцы.

2. В план диспансерного наблюдения детей и подростков с избыточным отложением жира в сочетании с артериальной гипертензией, гиперурикемией, гиперинсулинемией и гиперлептинемией необходимо включать проведение эхокардиографии с целью ранней диагностики структурно-геометрической перестройки миокарда и гипертрофии левого желудочка с последующим решением вопроса о целесообразности проведения своевременной медикаментозной коррекции.

3. Дети и подростки с избыточной массой тела и ожирением, имеющие погранично высокие значения индекса массы миокарда левого желудочка (в пределах 95-99-го перцентиля), и пациенты с гипертрофией левого желудочка нуждаются в идентичных реабилитационных мероприятиях вследствие равнозначной частоты диагностики клинико-метаболических нарушений.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Анамнестические и клинико-метаболические особенности ожирения в детском и подростковом возрасте / Е.Л. Сундукова, Н.Н. Миняйлова, Ю.Н. Шишкова и др. // XII Международная специализированная выставка-ярмарка «Мединтекс»: Сборник материалов научно-практических конференций. – Кемерово, 2010. – С. 87-88.

2. Взаимосвязь лептина с некоторыми параметрами метаболического синдрома у детей и подростков / Н.Н. Миняйлова, Е.Л. Сундукова, Ю.И. Ровда и др. // V Всероссийский Конгресс «Детская кардиология». - Москва, 2008. – С. 224-226.

3. Взаимосвязь уровня гомоцистеина крови с нарушением пуринового обмена и метаболическим синдромом у детей и подростков / Ю.Н. Шишкова, Н.Н. Миняйлова, Е.Л. Сундукова, Е.Г. Крыжановских // XII Международная

специализированная выставка-ярмарка «Мединтекс»: Сборник материалов научно-практических конференций. – Кемерово, 2010. – С. 86-87.

4. Гиперлептинемия как один из дополнительных маркеров метаболического синдрома у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением / Е.Л. Сундукова, Н.Н. Миняйлова, Ю.И. Шишкова и др. // Papers of the XIV International Scientific Conference «Family health in the XXI century», part II. – Rimini-Perm, 2010. – p.413-414.

5. Диагностика висцерального (эпикардального) жиросотложения методом эхокардиографии у детей и подростков / Е.Л. Сундукова, Н.Н. Миняйлова, Ю.И. Ровда и др. // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2009. - №4 (39). - С. 36–40.

6. Значение гиперлептинемии у детей и подростков с ожирением в сочетании с артериальной гипертензией / Н.Н. Миняйлова, Е.Л. Сундукова, Ю.И. Ровда, Т.С. Хоботкова // X Международная специализированная ярмарка-выставка «Мединтекс»: сборник материалов научно-практических конференций. – Кемерово, 2008. – С. 48-49.

7. Миняйлова, Н.Н. Гиперлептинемия и ее клинико-метаболические ассоциации при синдроме инсулинорезистентности у детей и подростков / Н.Н. Миняйлова, Е.Л. Сундукова, Ю.И. Ровда // Педиатрия. – 2009. - №6 (88). - С. 6–13.

8. Миняйлова, Н.Н. Роль гиперлептинемии в формировании артериальной гипертензии у детей и подростков с ожирением в зависимости от типа жиросотложения / Н.Н. Миняйлова, Е.Л. Сундукова, Ю.И. Ровда // XI Международная специализированная ярмарка-выставка «Мединтекс»: сборник материалов научно-практических конференций. – Кемерово, 2009. – С. 10-11.

9. Сундукова, Е.Л. Влияние лептина на клинико-метаболические процессы организма, развитие ожирения и синдрома инсулинорезистентности / Е.Л. Сундукова, Н.Н. Миняйлова, Ю.И. Ровда // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2008. - №1 (32). – С. 17-22.

10. Сундукова, Е.Л. Гиперлептинемия как фактор риска развития структурно-функциональной перестройки миокарда у детей и подростков с ожирением / Е.Л. Сундукова, Н.Н. Миняйлова, Ю.И. Ровда // XI Международная специализированная ярмарка-выставка «Мединтекс»: сборник материалов научно-практических конференций. – Кемерово, 2009. – С. 5-6.

11. Сундукова, Е.Л. Стратификация риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом / Е.Л. Сундукова, Н.Н. Миняйлова, Е.Г. Бунина // IX Международный конгресс молодых ученых «Науки о человеке». - Томск, 2008. – С. 47-48.

12. Сундукова, Е.Л. Физиологические и эндокринологические аспекты жировой ткани, количественные и топографические методы ее диагностики в клинической практике / Е.Л. Сундукова, Н.Н. Миняйлова, Ю.И. Ровда // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2009. - №3 (38). - С. 3–8.

13. Факторы риска развития первичной артериальной гипертензии у детей и подростков / Е.Г. Бунина, Н.Н. Миняйлова, Ю.И. Ровда, Е.Л. Сундукова // Врач. – 2010. - №1. - С. 40-43.

Список использованных сокращений

АД – артериальное давление
АГ – артериальная гипертензия
ВУП САД – величина утреннего подъема систолического АД
ВУП ДАД - величина утреннего подъема диастолического АД
ГГл – гипергликемия
ГИ – гиперинсулинемия
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ГТГ - гипертриглицеридемия
ГУ – гиперурикемия
ГХС - гиперхолестеринемия
ДАД – диастолическое артериальное давление
ИВ – индекс времени
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела
ИРИ – иммунореактивный инсулин
КА – коэффициент атерогенности
КВП – кардиоваскулярная патология
КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка
КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
МС – метаболический синдром
МК - мочевая кислота
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
НГН – нарушение гликемии натощак
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
ОБ – окружность бедер
ОТ – окружность талии
ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка
ОХС – общий холестерин
САД – систолическое артериальное давление
СИ – суточный индекс
СУП САД – скорость утреннего подъема систолического АД
СУП ДАД - скорость утреннего подъема диастолического АД
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССС – сердечно-сосудистая система
ТГ – триглицериды
ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
УО – ударный объем
ФВ – фракция выброса
ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ЭХО-КГ - эхокардиография