

© Коллектив авторов, 2010

И.В. Трушкина¹, Г.П. Филиппов¹, И.В. Леонтьева²

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

¹ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, г. Томск; ²МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий, Москва

Обследованы 58 человек (37 юношей и 21 девушка, средний возраст $19,9 \pm 2,2$ лет) через 5 лет после первичного обращения с жалобами на повышение артериального давления (АД) и веса. По результатам динамического наблюдения проведен анализ факторов, которые вносят наиболее значимый вклад в формирование метаболического дисбаланса. Для идентификации группы пациентов с риском развития метаболического синдрома в молодом возрасте использовали метод пошаговой логистической регрессии. Маркерами неблагоприятного прогноза являются высокие уровни систолического АД, гипертриглицеридемия, гиперурикемия и снижение глюкозы натощак.

Ключевые слова: метаболический синдром, прогнозирование, подростки.

We examined 58 persons (37 male and 21 female) with high blood pressure and obesity 5 years late after primary treatment. We investigated the factors that contribute to the development of metabolic misbalance. For identification of patients with high risk of development metabolic syndrome in young age we used the method of stepwise logistic regression. Markers of poor prognosis are high levels of systolic blood pressure, triglycerides, uric acid and reduced fasting glucose.

Key words: metabolic syndrome, prediction, adolescents.

В последнее время отмечается пристальное внимание к метаболическому синдрому (МС) как со стороны терапевтов, так и педиатров. Среди взрослых пациентов распространенность МС составляет от 5 до 25%, причем с возрастом процент встречаемости МС увеличивается до 30–40% [1, 2]. Среди детей и подростков распространенность МС при применении разных критериев диагностики колеблется в пределах от 0,4 до 25% [3–8]. Современная концепция развития компонентов МС подразумевает наличие единого механизма формирования указанных заболеваний через процессы нейрогуморальной дисрегуляции. Началом этого континуума являются факторы риска, многие из которых присутствуют с самого раннего периода жизни. Поэтому дети и подростки представляются оптимальным контингентом для изучения ранних особенностей формирования заболеваний, входящих в реестр МС [9]. На ранних этапах все заболевания, ассоциированные с лишним весом, являются обратимыми и разработка простых и доступных методов прогнозирования течения заболевания позволит своевременно начать профилактические мероприятия по

предупреждению формирования как МС в целом, так и дальнейшего прогрессирования его компонентов.

Отсутствие единого варианта течения состояний, входящих в группу МС, говорит о том, что, по-видимому, существуют определенные маркеры, способствующие формированию полной формы МС у отдельно взятого индивидуума с эпизодами повышения артериального давления (АД) и лишним весом в анамнезе.

Диагностика ранних маркеров заболевания и «предсказание» возможности его развития позволят разработать адекватные меры по предупреждению возникновения и прогрессирования болезни [10].

Цель исследования – выявить прогностические маркеры развития МС в подростковом возрасте.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе НИИ кардиологии СО РАМН (директор – акад. РАМН Р.С. Карпов) и на кафедре госпитальной педиатрии ГОУ ВПО «СибГМУ» Росздрава (ректор – акад. РАМН В.В. Новицкий). В отделении детской кардиологии

Контактная информация:

Трушкина Ирина Владимировна – к.м.н., докторант каф. госпитальной педиатрии ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава

Адрес: 634050 г. Томск, Московский тракт, 2

Тел.: (3822) 54-04-48, E-mail: trushkinadoc@gmail.com

Статья поступила 20.04.10, принята к печати 2.06.10.

Таблица 1

Параметры разделяющей функции

Параметры	Коэффициент	Стандартная ошибка	χ^2	p
Константа	4,666	6,990	0,446	0,504
Ср САД сут	-0,225	0,0997	5,100	0,024
Ср ДАД сут	-0,111	0,110	1,011	0,315
Глюкоза	4,791	1,765	7,374	0,007
ТГ	-2,114	1,406	2,263	0,132
МК	-0,0134	0,007	3,696	0,055

НИИ кардиологии СО РАМН обследованы 58 (37 юношей и 21 девушка) тучных подростков с жалобами на повышение АД. Средний возраст на момент начала обследования составил $14,5 \pm 1,7$ лет.

Проведено комплексное обследование подростков с исследованием маркеров МС, эндотелиальной дисфункции, суточным мониторингом АД (СМАД), исследованием центральной гемодинамики по данным ЭХОКГ, антропометрией.

В исследование включались подростки в возрасте 11–18 лет с экзогенно-конституциональным ожирением (ЭКО) и эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ). Все пациенты и их родители после проведения первичного обследования получили подробные разъяснения о характере заболевания, возможных причинах и последствиях. Проведены беседы по немедикаментозному лечению АГ, необходимости снижения веса и даны рекомендации по питанию и двигательной активности. Особое внимание уделяли отказу от курения и употребления спиртных и газированных напитков. Родители получили исчерпывающую информацию о необходимости изменения традиций питания в семье и консультаций с психотерапевтом. Отмечены низкая отзывчивость родителей на полученные рекомендации, нежелание менять устоявшиеся стереотипы жизни. При наличии вегетативной дисфункции дополнительно назначали кардиометаболическую терапию (поливитамин, магне В6, милдронат, препараты, улучшающие микроциркуляцию). Гипотензивная терапия назначалась по строгим показаниям с учетом рекомендаций ВНОК. Контрольное обследование проведено через 5 лет в отделении артериальных гипертензий НИИ кардиологии СО РАМН. Средний возраст пациентов на момент обследования составил $19,9 \pm 2,2$ лет.

Для построения прогностической модели использовали метод логистической регрессии с расчетом отношения шансов (ОШ) исходов заболевания. Для определения характеристик полученной модели рассчитывали чувствительность и специфичность модели. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимали равным 0,05 [11, 12].

По результатам динамического наблюдения мы провели анализ факторов, которые вносят наиболее значимый вклад в формирование метаболического дисбаланса по данным 5-летнего проспективного наблюдения за подростками с лишним весом и фактом зарегистри-

рованного повышения АД в анамнезе. Для идентификации группы пациентов с риском развития МС в молодом возрасте мы сделали попытку выявить прогностические маркеры, для чего использовали метод пошаговой логистической регрессии. В качестве предикторов (независимых переменных) для построения модели выбрали следующие показатели: 1) среднее систолическое АД (САД) за сутки по результатам СМАД; 2) среднее диастолическое АД (ДАД) за сутки по результатам СМАД; 3) уровень глюкозы в сыворотке крови натощак; 4) липидный спектр сыворотки крови: общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП); 5) уровень мочевой кислоты (МК); 6) уровень фактора Виллебранда (ФВ).

В качестве зависимой переменной мы использовали признак положительной динамики (снижение веса не менее чем на 10% от исходного, снижение уровня АД, улучшение его циркадного профиля, нормализацию биохимических маркеров МС) и признак отрицательной динамики (увеличение индекса Кетле не менее чем на 2 пункта, повышение средних цифр АД и индекса времени, ухудшение суточного профиля АД, прогрессирование маркеров метаболического дисбаланса).

Результаты и их обсуждение

По результатам обследования в катанезе пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 32 пациента с положительной динамикой (значение зависимой переменной = 1), а во 2-ю – 26 пациентов с отрицательной (значение зависимой переменной = 0).

В результате построения логистической модели (коэффициенты были оценены итерационным

Таблица 2

ОШ анализируемых параметров

Параметры	ОШ	95% -ДИ
Ср САД сут	0,798	0,674–0,945
Ср ДАД сут	1,117	0,927–1,345
Глюкоза	120,494	6,112–2375,313
ТГ	0,121	0,011–1,2970
МК	0,987	0,975–0,998

Таблица 3

**Соотношение между результатами прогностического теста
и реальными событиями**

Динамика	Классификация ОШ: 2,1000 Процент верных: 63,41%		
	предсказание отрицательное	предсказание положительное	% правильных предсказаний
Отрицательная	5	10	33,33
Положительная	5	21	80,76

методом Розенброка) была определена разделяющая функция (p):

$p = e^{4,7-0,225 \cdot \text{среднее САД} + 0,11 \cdot \text{среднее ДАД} - 2,1 \cdot \text{ТГ} + 4,8 \cdot \text{глюкоза} - 0,0134 \cdot \text{МК}} / 1 + e^{4,7-0,225 \cdot \text{среднее САД} + 0,11 \cdot \text{среднее ДАД} - 2,1 \cdot \text{ТГ} + 4,8 \cdot \text{глюкоза} - 0,0134 \cdot \text{МК}}$, где e – основание натурального логарифма, приблизительно равно 2,718.

Число p , получаемое по этой формуле, можно интерпретировать как вероятность положительной динамики. За точку деления было выбрано значение $p=0,5$:

- $p < 0,5$ – отрицательный прогноз: развитие МС;
- $p > 0,5$ – прогноз: положительная динамика, ожирение и метаболический дисбаланс будут носить регрессирующий характер.

Если показатели $p < 0,5$, вероятность развития МС более 50% и, наоборот, если значения $p > 0,5$, вероятность развития МС невелика и метаболический дисбаланс будет носить регрессирующий характер.

Из коэффициентов этой модели можно сгенерировать прогностический индекс для того, чтобы определить вероятность неблагоприятного прогноза заболевания для конкретного пациента. Параметры разделяющей функции представлены в табл. 1.

Относительные шансы анализируемых параметров (табл. 2) продемонстрировали, что при снижении уровня средних цифр САД за сутки на 1 мм рт. ст. шанс отрицательной динамики с увеличением веса и развитием МС снижается на 20% (ОШ=0,80, 95%-ДИ 0,67–0,94), а снижение уровня МК сыворотки крови на 1 мкмоль/л уменьшает шанс развития МС в молодом возрасте на 1% (ОШ=0,986; 95%-ДИ 0,975–0,998).

Особую роль в развитие метаболического дисбаланса вносят нарушения углеводного обмена. Выявлена интересная закономерность: снижение уровня глюкозы натощак является фактором риска развития метаболических расстройств и

ожирения в будущем ($p=0,007$; ОШ=120; 95%-ДИ 6–2375). Вероятно, уровень тощачевого сахара отражает эндокринную активность поджелудочной железы, и низкие уровни глюкозы натощак свидетельствуют о гиперинсулинемии, которая в дальнейшем приводит к формированию инсулинорезистентности.

Соотношение между результатами прогностического теста и реальным прогрессирующим или регрессирующим развитием МС продемонстрировано в табл. 3.

Таким образом, чувствительность метода (по отношению к предсказанию отрицательной динамики) составила 33%, специфичность – 84%. Модель является, скорее, специфичной, нежели чувствительной, что говорит о том, что модель не склонна к гипердиагностике отрицательной динамики. В связи с недостатком данных не было возможности выполнить проверку предсказательной способности модели на выборке, которая не участвовала в построении модели.

Заключение

По данным проспективного 5-летнего наблюдения, маркерами неблагоприятного прогноза развития МС являются высокие уровни САД, гипертриглицеридемия, гиперурикемия и снижение уровня глюкозы натощак. Для определения вероятности развития МС в молодом возрасте у пациентов с лишним весом рекомендуется использование персонифицированной прогностической модели, для использования которой необходимо оценить у подростка уровень средних цифр САД и ДАД за сутки по данным СМ АД, определить содержание ТГ, глюкозы и МК в сыворотке крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Lorenzo C.* Geographic variations of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Educational Program- Adult treatment Panel III definitions of the metabolic syndrome in nondiabetic subjects. *Diabetes Care.* 2006; 29 (3): 685–691.
2. *Liao D.* The prevalence and severity of white matter lesions, their relationship with age, ethnicity, and cardiovascular disease risk factors: the ARIC Study. *Neuroepidemiology.* 1997; 16 (3): 149–162.
3. *Grenrodic SM.* Definition of metabolic syndrome. *Circulation.* 2004; 109: 433–438.
4. *Li YP.* Disease risks of childhood obesity in China. *Biomed. Environ. Sci.* 2005; 18 (6): 401–410.
5. *Jolliffe CJ, Janssen J.* Development of Age-Specific Adolescent Metabolic Syndrome Criteria That is Linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation Criteria. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 891–898.
6. *Mancia G.* Metabolic syndrome in the Pressiori Arteriose Monitorate E Loro Associazione (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension.* 2007; 49: 40–47.
7. *Dubose KD.* Prevalence of the metabolic syndrome in elemen-

tary school children. *Acta Paediatrica*. 2006; 95 (8): 1005–1011.

8. *Соболева М.К. и др.* Маркеры метаболического синдрома у детей и подростков с артериальной гипертензией различного генеза. *Педиатрия*. 2004; 3: 23–28.

9. *Маколкин В.И., Подзолков В.И.* Гипертоническая болезнь. М.: Русский врач, 2000.

10. *Шендеров Б.А.* Базовые механизмы регуляции гомеостаза и их модуляция нутриентами. *Клин. мед.* 2004; 3: 14–19.

11. *Freedman DS, Khan LK, Dietz WH et al.* Relationship of Childhood Obesity to Coronary Heart Diseases Risk Factors in Adulthood: The Bolgalusa Heart Study. *Pediatrics*. 2001; 108 (3): 712–718.

12. *Hardy R, Wadsworth M, Kuh D.* The influence of childhood weight and socioeconomic status on change in adult body mass index in a British national birth cohort. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000; 24: 725–734.