ми (соки, печенье, хлеб, картофель) во 2-м полугодии жизни.

Воздействия неблагоприятных факторов в критические периоды жизни (в первую очередь внутриутробный и ранний постнатальный) имеют долговременные последствия для здоровья и жизни человека. Известным фактом является то, что использование в период введения прикорма диеты с высоким содержанием углеводов приводит к пожизненному увеличению активности ферментов синтеза ХС и других липидов [8]. Большинство исследователей считают, что неблагополучие в период внутриутробного и раннего постнатального развития способствуют возникновению феномена метаболического импринтинга [9].

Таким образом, развитие МС у детей и подростков обусловлено сочетанием генетических и преморбидных факторов. Истоки формирования патологических процессов в рамках МС закладываются в детском возрасте и тесно связаны со здоровьем родителей, течением внутриутробного периода жизни и характером вскармливания на первом году жизни.

Выводы

1. Частота МС среди детей и подростков с О составляет 53%. Тяжелую форму МС имели 24,5% больных, среднетяжелую – 67,9%, легкую (неполную) – 7,6% пациентов.

2. Наиболее значимыми неблагоприятными преморбидными факторами в развитии МС у детей являются генетическая предрасположенность, патологическое течения беременности и родов у матери, нерациональное вскармливание на первом году жизни.

3. Наличие О, ГБ и СД2 у близких родственников способствует ранней манифестации МС и проявлению его в тяжелой форме.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Либерман И.С.* // Рос. кардиологический журнал. – 2002. – №1. – С. 23–27.

2. *Балаболкин М.И.* // Сахарный диабет. – 2002. – №1(14). – С. 10.

3. *Гинзбург М.М., Крюков Н.Н.* Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. – М., 2002.

4. *Mehmet Keskin et al.* // Pediatrics. – 2005. – №4. – P. 500–503.

5. *Одуд Е.А., Бородина О.В., Тимофеев А.В.* // Фарматека. – 2006. – №8. – С. 11.

6. Metabolic Syndrome in Childhood: Association With Birth Weight, Maternal Obesity and Gestational Diabetes Mellitus. // Pediatrics. – 2005. – Vol. 115, №3. – P. 290–296.

7. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report Series no. 854. – Geneva, WHO, 1995.

8. *Нетребенко О.К.* // Педиатрия. – 2005. – №5. – С. 29–32.

9. *Lucas A.* // J. Nutr. – 1998. – Vol. 128, №2. – P. 401–406.

© *Коллектив авторов, 2006*

И.В. Плотникова, Т.Е. Суслова, Н.М. Желтоногова, И.В. Трушкина, И.А. Ковалев

МАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПОДРОСТКОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск, РФ

Обследован 91 подросток с артериальной гипертензией (АГ) в возрасте от 12 до 18 лет. Больные с вторичными формами АГ в исследование не включались. У 22,2% подростков с эссенциальной АГ (ЭАГ) и у 5,4% с лабильной АГ (ЛАГ) была выявлена следующая комбинация маркеров метаболического синдрома (МС): АГ+гиперурикемия+гипергликемия. Мономаркеры МС были выявлены у 66,6% подростков с феноменом «гипертонии белого халата», у 78,3% – с ЛАГ. У пациентов с ЭАГ только 7,4% подростков не имели диагностических признаков МС, кроме АГ. Таким образом, ранняя диагностика и лечение МС на стадии развития обменных нарушений позволит предотвратить возникновение таких грозных заболеваний, как АГ, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа.

Authors examined 91 adolescents aged 12–18 years with arterial hypertension (AH). Patients with secondary AH were excluded from study. 22% of adolescents with essential AH (EAH) and 5.4% of adolescents with labile AH (LAH) had next markers of «metabolic syndrome» (MS): AH+ hyperuricemia + hyperglycemia. MS monomarkers were detected in 66.6% of adolescents with "white coat hypertension" and in 78.3% of adolescents with LAH. Patients with EAH had no other MS diagnostic signs besides AH only in 7.4% of cases. Thus early diagnosis and treatment of MS on stage of metabolic disorders assists to prevent development of such severe diseases as AH, coronary heart disease, diabetes mellitus type II.

Во всех развитых странах, в том числе и в России, увеличивается число лиц с артериальной гипертензией (АГ), ожирением и сахарным диабетом (СД). В последние годы все чаще приходится слышать об эпидемии метаболического синдрома (МС). Учитывая его явные неблагоприятные прогностические последствия, очевидна необходимость принятия чрезвычайных мер по его диагностике, лечению и профилактике. МС называют синдромом современного уровня жизни. Избыточное поступление калорий с пищей, богатой жирами и углеводами, формирование положительного энергетического баланса, а также психоэмоциональный стресс играют важную роль в развитии патологических состояний, являющихся факторами риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности – АГ, инсулинорезистентности (ИР) и гиперурикемии. Среди взрослых пациентов распространенность МС составляет от 5% до 20% [1, 2]. Нарушения, объединенные рамками МС, длительное время протекают бессимптомно, нередко начинают формироваться в подростковом возрасте, задолго до клинической манифестации СД 2-го типа, АГ и атеросклеротических поражений сосудов. Разумеется, не все компоненты МС встречаются одновременно. В связи с этим в подростковом возрасте целесообразно исследовать отдельные признаки МС и их сочетания.

Цель исследования – оценить частоту встречаемости маркеров МС у подростков с АГ.

Материалы и методы исследования

Обследован 91 подросток с АГ в возрасте от 12 до 18 лет (15,5 ±2,2 года), из них 58 (63,7%) юношей и 33 (36,3%) девушки.

Всем пациентам на амбулаторном этапе проводили суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием монитора АД Medilog Oxford (Англия) по общепринятой методике [3].

С учетом показателей СМАД и клинической картины заболевания подростки были разделены на 3 группы: 1-я – 27 пациентов с феноменом «гипертонии белого халата» (ГБХ) (29,7%), 2-я – 37 подростков с лабильной АГ (ЛАГ) (40,6%) и 3-я – 27 больных с эссенциальной АГ (ЭАГ) (29,7%). Контрольную группу составили 20 здоровых подростков. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Больные с вторичными формами АГ в исследование не включались. Выбор группы подросткового возраста основан на том, что в период перестройки организма начинают проявляться ранее скрытые заболевания. Это тот возраст, когда вмешательство в начальный период болезни позволяет избежать его трансформацию в такие серьезные заболевания как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, СД и др.

Выявление маркеров МС проводили на основании рекомендаций Комитета экспертов по диагностике, оценке и лечению гиперхолестеринемии у взрослых Национального института здоровья США, согласно которым в критерии МС входят абдоминальный тип ожирения, гиперурикемия, гипертриглицеридемия, сниженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), АГ, гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе. При этом наличие любых 3 и более признаков, на основании этих рекомендаций у взрослых, позволяет констатировать наличие МС [4]. Помимо вышеперечисленных маркеров МС, мы изучали уровень кортизола (К), фактора Виллебранда (ФВ) в сыворотке крови. Это связано с тем, что ряд кардиологических школ считают, что нарушения гемостаза, дисфункция эндотелия (ДЭ) играют значимую роль в формировании МС и вправе могут считаться маркерами МС [1].

Уровень общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови определяли ферментативным методом на автоанализаторе FP-901 («Labsystems», Финляндия) с использованием реактивов фирмы «Biocon» (Германия). В качестве контрольного материала использовали реактивы той же фирмы. Уровень холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), индекс атерогенности (ИА) определяли расчетным путем [5].

Активность ФВ определяли in vitro с помощью набора реагентов фирмы «Технология стандарт» (г. Барнаул). Метод основан на способности ФВ вызывать агглютинацию тромбоцитов в присутствии ристомицина. Уровень глюкозы в крови определяли с помощью набора реактивов «Новоглюк-К,М» фирмы «Вектор-бест» (г. Новосибирск). Определение концентрации глюкозы проводили по конечной точке. При оценке теста толерантности к глюкозе определяли концентрацию глюкозы в цельной крови натощак, а также через 60 и 120 мин после сахарной нагрузки. Определение уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови проводили энзиматическим колориметрическим методом без депротеинизации с использованием набора реагентов фирмы «Biocon» (Германия). Расчет проводили в мкмоль/л. Учитывая данные литературы, как отечественных, так и зарубежных авторов, за верхнюю границу нормы МК у юношей принимали значения 300 мкмоль/л, у деву-

шек – 276 мкмоль/л [6]. Исследование уровня К проводили in vitro радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов «РИО-Кортизол-ПР».

Для диагностики избытка массы тела (МТ) и ожирения использовали перцентильные таблицы для соответствующего пола, роста и возраста [3]. С целью качественной оценки выраженности ожирения использовали индекс массы тела (ИМТ – индекс Кетле, кг/м^2) и индекс отношения окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ) для детей с избытком (МТ).

Данные анализа представлены в виде M±SD, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение. Проверку на нормальность проводили с применением критерия Шапиро–Вилка. При проведении сравнений независимых выборок применяли непараметрический аналог дисперсионного анализа – Н-критерий Краскала–Уоллиса и, при достоверных межгрупповых различиях, для попарных сравнений использовали Z- критерий Краскала–Уоллиса [7].

Результаты и их обсуждение

В последние годы в большинстве стран мира, в том числе и в нашей стране, значительно увеличилось количество лиц, с ожирением, и это определило возросшую распространенность МС. Ожирение способствует развитию АГ, нарушению липидного спектра, развитию ИР [1]. У лиц с ожирением заметно повышается риск сердечно-сосудистых заболеваний. В нашем исследовании подростков с высокой степенью ожирения не было, так как мы попытались проанализировать группы пациентов, максимально исключив любые признаки, которые могли бы объяснить начало формирования ЭАГ. При анализе физического развития пациентов мы не обнаружили достоверных различий по МТ среди девушек. Индивидуальный анализ показал, что 2 девушки с ЭАГ имели избыточную МТ, причем распределение жира было по висцеральному типу, когда основная масса жировой ткани распределена на передней брюшной стенке. У юношей имелось достоверное увеличение средних значений МТ и индекса Кетле от 1-й к 3-й группе ($p<0,007$ и $p<0,002$ соответственно). Избыток МТ, с распределением жира по висцеральному типу, отмечен у 12 (44,4%) юношей. Среди подростков с феноменом «ГБХ» избыточная МТ была выявлена у 16,2% обследованных, в группе пациентов с ЛАГ – у 18,9%, а у подростков с ЭАГ избыточную МТ имели более половины пациентов (51,9%).

Андроидный тип ожирения формируется в результате развития гиперкортицизма, при котором снижается чувствительность гипоталамо-гипофизарной зоны к тормозящему влиянию К [8]. В исследованиях ряда авторов продемонстрирована выраженная зависимость степени проявления метаболических нарушений и степени увеличения К плазмы [8, 9]. У подростков в период полового созревания отмечается резкий всплеск гормональной активности, в том числе отмечается и значительный рост К в сыворотке крови. Данные исследования уровня К в сыворотке крови в исследуемых группах приведены в табл. 1.

По мере стабилизации АГ отмечается увеличение уровня К в сыворотке крови. Наиболее высокие средние значения К данного показателя обнаружены у пациентов с ЭАГ. Удельный вес пациентов с уровнем К, превышающим нормальные значения, в группе с ЭАГ составил 74%. Среди подростков с ЛАГ таких пациентов было 59,5%, а в группе с феноменом «ГБХ» – только 37%. Как видно из табл. 1, высокие цифры уровня К в сыворотке крови были выявлены и в группе контроля, что, по-видимому, связано с преобладанием гиперсимпатикотонии, которая характерна для пубертатного периода, а К является одним из маркеров данного состояния.

Таблица 1

Уровень кортизола сыворотки крови у подростков с АГ

Группы обследованных	Кортизол, нмоль/л
ГБХ (n=27)	607,3±254,15*
ЛАГ (n=37)	767,54±356,31
ЭАГ (n=27)	946,58±460,69
Контрольная группа n=20	901,46±420,52

* $p<0,05$ при сравнении показателей у больных с ГБХ и ЭАГ.

Одним из наиболее важных компонентов МС является ИР [1, 8]. Под ИР следует понимать нарушение биологического действия инсулина, сопровождающееся снижением потребления глюкозы тканями и приводящее к хронической компенсаторной гиперинсулинемии. Долгое время ИР компенсируется избыточной продукцией инсулина, поэтому нарушение гликемического контроля манифестирует не сразу. По мере истощения функции β–клеток поджелудочной железы наступает декомпенсация углеводного обмена, сначала в виде увеличения гликемии натощак, нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), а затем и развития СД 2-го типа [1]. Косвенным признаком ИР может служить НТГ. В нашей работе НТГ были выявлены у 26% подростков с ЭАГ. Среди пациентов с ЛАГ НТГ обнаружено в 8,1% случаев, причем у одного юноши в последующем диагностирован СД 2-го типа. При феномене «ГБХ» только 3,7% обследуемых имели НТГ.

ИР сопряжена с повышенным уровнем свободных жирных кислот (СЖК). В ответ на повышение уровня СЖК в печени активируется продукция ЛПОНП и синтез сложных эфиров холестерина. Повышение образования богатых ТГ липопротеинов и уменьшенное их расщепление липопротеинлипазой сопровождаются гипертриглицеридемией, которая

обычно наблюдается у больных с МС. Повышенная концентрация ТГ вызывает снижение уровня ХС-ЛПВП. Эти процессы изменяют структуру ХС-ЛПНП, увеличивая количество наиболее атерогенных плотных частиц ХС-ЛПНП небольшого размера.

В табл. 2 представлены данные по оценке уровня липидов крови в группах наблюдения.

Анализ средних значений показателей липидного спектра в исследуемых группах не выявил выраженных изменений. Однако обращает на себя внимание достоверное увеличение уровня ОХ и ХС-ЛПНП по мере увеличения степени выраженности АГ. Также установлены достоверные межгрупповые различия между контрольной группой и пациентами с ЭАГ по уровню ХС-ЛПВП. При проведении индивидуального анализа различные типы дислипидемий обнаружены у 8 (29,6%) подростков в группе с феноменом «ГБХ», у 12 (32,4%) – в группе с ЛАГ и у 10 (37%) пациентов с ЭАГ.

К концу XX века сформировалась научная концепция, согласно которой хроническая бессимптомная гиперурикемия является компонентом МС [10]. С педиатрической точки зрения, наиболее интересен тот факт, что гиперурикемия может задолго предшествовать клиническим проявлениям АГ [6, 11]. Развитие учения о подагре в течение последнего столетия показало, что подагра является метаболическим заболеванием сродни СД, где нарушение одного обменного компонента ведет к возникновению каскада патогенетических реакций и в итоге приводит к изменению всех других видов обмена [10].

В нашем исследовании гиперурикемия документирована у 20 (74%) подростков с ЭАГ, у 27 (73%) – с ЛАГ и у 11 (40,7%) пациентов с феноменом «ГБХ». Средние значения МК сыворотки крови у подростков с АГ приведены в табл. 3. Наиболее высокие уровни МК (до 508,6 мкмоль/л) в сыворотке крови были выявлены у пациентов с ЛАГ. Надо отметить тот факт, что самые высокие цифры МК отмечены у тех подростков, у которых в дальнейшем развилась ЭАГ. В группе контроля только у 2 подростков зарегистрирована бессимптомная гиперурикемия. Причем все дети имели нормальную функцию почек.

Таким образом, достаточно большое количество детей с повышенным АД имели бессимптомную гиперурикемию, что позволяет предположить увеличение ее уровня уже на ранних этапах формирования АГ. В практической работе этот биохимический индикатор можно использовать как критерий для формирования группы риска по АГ.

Наличие тесной взаимосвязи между метаболическими нарушениями и кардиоваскулярными заболеваниями не вызывает сомнения [12].

Некоторые авторы полагают, что ДЭ, вероятно, является интегральным аспектом синдрома ИР и способствует ее усугублению, увеличению реактивности сосудов, формированию АГ, что ведет к кардиоваскулярным осложнениям [1, 12].

Таблица 2

Липидный спектр сыворотки крови у подростков с АГ

Липидный спектр	ГБХ (n=27)	ЛАГ (n=37)	ЭАГ (n=27)	Контрольная группа (n=20)
Общий холестерин, ммоль/л	3,96±0,82[1),2)]	4,57±0,81	4,83±0,59	3,1±0,52
ТГ, ммоль/л	1,06±0,29	1,17±0,26	1,32±0,41	0,95±0,36
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,47±0,47[1),2)]	2,72±0,69	2,98±0,54	2,44±0,32
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,24±0,24[2)]	1,29±0,23[2)]	1,27±0,35[2)]	1,32±0,24
ЛПНП/ЛПВП	2,09±0,63	2,14±0,49	2,55±0,98	–

Здесь и в табл. 4: $p<0,05$: [1)] при сравнении показателей у больных ГБХ и ЭАГ, [2)] при сравнении показателей у больных АГ и подростков контрольной группы.

Таблица 3

Уровень мочевой кислоты сыворотки крови у подростков

Показатель	ГБХ (n=27)	ЛАГ (n=37)	ЭАГ (n=27)	Контрольная группа (n=20)
Мочевая кислота, мкмоль/л	253,6±135,1	334,8±111,9	307,3±148,5	263,0±134,2

Таблица 4

Уровень фактора Виллебранда у подростков с АГ

Показатель	ГБХ (n=27)	ЛАГ (n=37)	ЭАГ (n=27)	Контрольная группа (n=20)
ФВ, %	88,2±31,1[1)]	99,2±35,3[2)]	115,213±45,2[2)]	68,87±18,4

Одним из общепризнанных маркеров ДЭ является ФВ [13]. Согласно данным литературы, ДЭ, степень которой определяется уровнем ФВ, не только сопровождает АГ, но и способствует механизмам ее самоподдержания и прогрессирования [13]. Средние значения уровня ФВ в сыворотке крови у подростков с АГ приведены в табл. 4.

В результате проведенного исследования отмечается достоверное увеличение уровня содержания ФВ в сыворотке крови от 1-й к 4-й группе. По-видимому, ФВ можно считать одним из прогностических маркеров формирования АГ. Кроме того, данный показатель можно отнести и к маркерам МС.

При анализе сочетаний отдельных признаков МС у 6 (22,2%) подростков с ЭАГ и у 2 (5,4%) с ЛАГ была выявлена следующая комбинация маркеров МС: «АГ+гиперурикемия+гипергликемия». Таким образом, 8 (8,8 %) пациентов с АГ имели сформированный МС уже в юношеском возрасте. Мономаркеры МС были выявлены у 18 (66,6%) подростков с феноменом «ГБХ», у 29 (78,3%) – с ЛАГ. У пациентов с ЭАГ только 2 (7,4%) подростка не имели диагностических признаков МС.

Выводы

1. У подростков уже на ранних этапах формирования АГ выявляются как мономаркеры МС, так и их сочетание.

2. Наличие маркеров МС у подростков с АГ является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

3. Ранняя диагностика и лечение МС на стадии развития обменных нарушений позволят предотвратить возникновение таких грозных заболеваний, как АГ, ишемическая болезнь сердца, СД 2-го типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О.* Метаболический синдром. – М., 2004. – 141 с.

2. *Grundy S.M.* // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 2696–2698.

3. *Александров А.А. и др.* Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Методические рекомендации для врачей. – 2-е изд, – Волгоград, 2003. – 46 с.

4. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III): final report // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 3143–3421.

5. *Friedwald W.T., Levy R.J., Fredrickson D.S.* // Clin. Chem. – 1972. – Vol. 256. – P. 2835–2838.

6. *Ровда Ю.И.* Факторы риска и их значимость в развитии артериальной гипертензии у детей: Автореф. дисс. докт. мед. наук. – Кемерово, 1995. – 48 с.

7. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. – М., 1999. – 459 с.

8. *Бупрова М.С.* // Рос. мед. журнал. – 2001. – Т. 9, №2. – С. 56–61.

9. *Hiroshi Hirose et al.* // J. Hypertns. – 1998. – Vol. 16, №12. – P. 2007–2012.

10. *Барскова В.Г., Насонова В.А.* Подагра и синдром инсулинорезистентности. – Тримм-медицина. Статьи для врачей. – (http//www.trimm.ru/content.php?group=114&PHPSESID=da00a207d2).

11. *Fred I.D., Richard J.J.* // Hypertension. – 2003. – Vol. 42. – P. 247–253.

12. *Шестакова М.В.* // Рос. мед. журнал. – 2001. – Т. 9, №2. – С. 88–93.

13. *Поливода С.Н., Черепок А.А.* // Украинский ревматологический журнал. – 2000. – №1. – С. 13–18.