

© Коллектив авторов, 2008

*Н.Н. Миняйлова, Е.Л. Сундукова, Ю.И. Ровга*

## ГИПЕРЛЕПТИНЕМИЯ И ЕЕ КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ ПРИ СИНДРОМЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Кафедра госпитальной педиатрии ГОУ ВПО Кемеровской государственной медицинской академии Росздрава, г. Кемерово, РФ

Авторы изучали особенности секреции лептина у 86 детей и подростков с избыточной массой тела (МТ) и ожирением в зависимости от его тяжести и формы жиросотложения. Проведена оценка сопряженности гиперлептинемии с основными компонентами метаболического синдрома (МС). У 53% исследуемых регистрировалась лептинорезистентность. Независимо от типа жиросотложения были получены положительные статистически значимые корреляции между уровнем лептина и индексом МТ, окружностью талии (ОТ) и окружностью бедер (ОБ). При верхнем жиросотложении получены корреляционные связи гиперлептинемии с индексом ОТ/ОБ, с уровнем систолического и диастолического артериального давления, иммунореактивно-го инсулина, гиперурикемией и тощаковой гликемией. Выявлены качественные различия в характере течения артериальной гипертензии в зависимости от формы жиросотложения и концентрации лептина. Полученные результаты позволяют предположить, что гиперлептинемия у детей и подростков с избыточной МТ участвует в формировании или прогрессировании МС и сопряженных с ним заболеваний.

*Ключевые слова:* метаболический синдром, лептин, лептинорезистентность, артериальная гипертензия, инсулин, дислипидемия, гиперурикемия, дети и подростки.

Peculiarities of leptin secretion were studied in 86 children and adolescents with excessive body weight (BW) and with obesity in dependence of its severity and on type of adipopexis. Authors estimated correlation of hyperleptinemia with main components of metabolic syndrome (MS). Leptin resistance was determined in 53% of examined patients. Positive correlations of serum leptin level with body mass index, waist and hip circumference (WC and HC) were statistically significant in every type of adipopexis. Correlation of hyperleptinemia with WC/HC ratio, with systolic and diastolic blood pressure, with level of immunoreactive insulin, with hyperuricemia and with fast glycemia was detected in patients with upper type of adipopexis. Examination showed qualitative differences in character of arterial hypertension in dependence on type of adipopexis and on leptin level. Results of examination suppose that hyperleptinemia in children and adolescents with excessive BW takes place in forming and progress of MS and MS-associated diseases.

*Key words:* metabolic syndrome, leptin, leptin resistance, arterial hypertension, insulin, dyslipidemia, hyperuricemia, children and adolescents.

Метаболический синдром (МС), или синдром инсулинорезистентности (ИР), и ассоциированные с ним заболевания являются основной причиной ранней инвалидизации и летальности у лиц, страдающих избыточной массой тела (МТ) и ожирением. По данным Росстата («Социально-экономи-

ческое положение России, январь – август 2006 г.» VIII. – Росстат, 2006), ожидаемая продолжительность жизни населения в России составила 65,3 года (мужчин – 58,9 года, женщин – 72,4 года), что соответствует 136-му месту у мужчин и 91-му – у женщин среди 192 стран-членов ООН [1]. Такая

### **Контактная информация:**

*Миняйлова Наталья Николаевна* – к. м. н., доц. каф. госпитальной педиатрии ГОУ ВПО Кемеровской государственной медицинской академии Росздрава  
Адрес: 650029 г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а  
Тел.: (8394) 239-65-34, E-mail: [sundukova@kemcity.ru](mailto:sundukova@kemcity.ru)  
Статья поступила 19.12.08, принята к печати 10.06.09

низкая продолжительность жизни в нашей стране связана с высоким уровнем ранней смертности мужчин. По данным ВОЗ (2006), в долевом участии среди 10 главных факторов риска общей летальности три ведущих места занимают артериальная гипертензия (АГ) (35,5%), высокое содержание холестерина в крови (23%) и высокий индекс МТ (ИМТ) (12,5%). Следует подчеркнуть, что все они являются основными составляющими МС.

Согласно аналитическим данным 10 национальных эпидемиологических исследований, распространенность МС среди взрослых составляет 15–25%, а среди детей и подростков от 5 до 17 лет 45 млн имеют ожирение, 29–30% – МС [1]. Прогностически неблагоприятное значение имеет не только прогрессирующая прибавка МТ, но и висцеро-абдоминальный (верхний, абдоминальный, центральный, висцеральный, туловищный) тип жировоголожения, который у взрослых является ведущим клиническим симптомом МС. К другим его проявлениям относятся первичная ИР, компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ), АГ, нарушение углеводного обмена (гипергликемия натощак – ГН, нарушение толерантности к глюкозе – НТГ), постпрандиальная гипергликемия, сахарный диабет (СД) 2-го типа, атерогенная дислипидемия (гипертриглицеридемия – ГТГ, гиперхолестеринемия – ГХС, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности – ХС ЛПВП и повышение уровня холестерина низкой и очень низкой плотности – ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП), гиперандрогения у женщин, микроальбуминурия, провоспалительное и протромботическое состояния (повышение уровня фибриногена, увеличение скорости агрегации тромбоцитов, нарушение фибринолиза вследствие повышения активности ингибитора активатора плазминогена) [2]. На современном этапе к составляющим МС добавлена гиперурикемия (ГУ), которая, являясь фактором атеро- и диабетогенного риска, способствует развитию эндотелиальной дисфункции, формированию, прогрессированию и стабилизации АГ, а также раннему поражению органов-мишеней, или «субклиническому поражению органов» (название изменено на 13-м конгрессе Европейского общества по АГ – Европейского общества кардиологов (ЕОАГ/ЕОК, 2007) [3].

В настоящее время доказано, что метаболически активная жировая ткань висцеральной области из-за обильной васкуляризации, наличия множества рецепторов синтезирует большое количество биологически активных веществ и гормонов, среди которых одним из наиболее значимых является лептин. Результаты немногочисленных исследований свидетельствуют, что у взрослых, страдающих ожирением, гиперлептинемия имеет ассоциативную связь с ведущими компонентами МС, в частности с ГИ, тощаковой гипергликемией, ГТГ, АГ, относящимся к основным факторам риска развития и прогрессирования сердечно-со-

судистых осложнений. На основании этого не исключено, что у взрослых гиперлептинемия является еще одним сопряженным с МС компонентом и вносит определенный вклад в формирование кардиоваскулярной патологии (гипертрофии миокарда левого желудочка с развитием миокардиальной дисфункции), а, следовательно, и в определение прогноза МС, который более чем в 60% случаев берет свое начало в детском и подростковом возрасте [4].

Данных о взаимосвязи лептина с клинико-метаболическими критериями МС и кардиоваскулярными осложнениями у детей и подростков в доступной нам литературе не найдено.

Кроме того, опубликованные нормативные показатели лептинемии, согласно различным методикам его определения, разработаны только для лиц старше 18 лет и составляют у женщин 1,1 – 27,6 нг/мл, у мужчин – 0,5 – 13,8 нг/мл (США) и 7,36±3,73 нг/мл у женщин и 3,84±1,79 нг/мл у мужчин (по методике DRG Leptin (Sandwich) ELISA EIA-2395, Германия). Эти половые различия, по мнению ряда авторов, связаны со стимулирующим эффектом эстрогенов и прогестерона и подавляющим действием андрогенов [5].

Цель исследования – изучить показатели уровня лептина у детей и подростков с избыточной МТ и ожирением, в том числе в зависимости от типа жировоголожения и наличия клинико-метаболических нарушений; оценить взаимосвязи гиперлептинемии с основными составляющими МС у детей: АГ (уровнем систолического АД – САД и диастолического АД – ДАД), дислипидемией, показателями углеводного обмена, ГУ.

#### Материалы и методы исследования

Проводилось одномоментное (поперечное) исследование на базе детских кардиогематологического и нефрологического отделений областной клинической больницы (ОКБ) г. Кемерово за период 12.2006 – 06.2008 гг. Поводом обращаемости за медицинской помощью являлись АГ и прогрессирующее ожирение. Основную группу составили 86 человек (41 девочка и 45 мальчиков).

Критериями включения в исследование являлись следующие: дети препубертатного возраста – 9–10 лет (18,6%) и подростки 11–16 лет (81,4%) (средний возраст всех обследуемых составил 12,9±2,2 года), с ИМТ (кг/м<sup>2</sup>) >75-го перцентиля согласно возрасту, полу и росту; из них 62,8% (54 чел.) с ожирением (ИМТ>97-го перцентиля) и 37,2% (32 чел.) – с избытком МТ (ИМТ в пределах 75–97-го перцентиля); отсутствие предшествующей метаболической и гипотензивной терапии в течение не менее 4 недель до начала обследования, а также отсутствие острых или обострение хронических заболеваний.

Оценивали тип жировоголожения (ожирения) по индексу отношения окружности талии (ОТ) (см) к окружности бедер (ОБ) (см). При значениях ОТ/ОБ>0,85 у девочек и >0,9 – у мальчиков диагностировали висцеро-абдоминальное ожирение, а индекс ОТ/ОБ менее ука-

Таблица 1

**Средние величины клинико-метаболических показателей у наблюдаемых больных в зависимости от типа ожирения**

Показатели	1-я группа (n=61)	2-я группа (n=25)
Возраст, годы	12,81±1,9	13,21±1,35
Рост, м	1,57±0,11*	1,64±0,11
Масса, кг	71,16±9,1	71,87±6,2
Мальчики/девочки	27 / 34	13 / 12
Соотношение дети 9–10 лет/ подростки 11–15 лет	13 / 48	4 / 21
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,02±1,83	27,05±2,95
ОТ, см	91,22±7,02*	83,65±5,3
ОБ, см	95,44±8,4*	99,9±6,9
ОТ/ОБ	0,95±0,04*	0,84±0,03
Ср. САД, мм рт. ст.	134,42±4,61	133,09±4,41
Ср. ДАД, мм рт. ст.	82,66±1,85	82,71±3,43
ИВ САД, %	65,2±8,5	56,2±9,0
ИВ ДАД, %	14,7±2,1	12,6±4,8
ОХС, ммоль/л	4,09±0,6	4,08±0,6
ТГ, ммоль/л	1,19±0,4*	0,76±0,2
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,23±0,4	1,4±0,3
ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, ммоль/л	2,34±0,6	2,27±0,5
Коэффициент атерогенности	2,79±0,9*	2,21±0,5
МК, мкмоль/л	364,6±10,6*	327,8±6,6
Тощаковая гликемия, ммоль/л	5,3±0,4	5,3±0,6
ИРИ, мкЕД/мл	27,18±10,7*	22,26±9,6
С-пептид, нг/мл	4,8±1,1*	3,5±0,6
НbA <sub>1c</sub> , %	5,8±0,5	5,6±0,4
Лептин, нг/мл	38,62±3,54*	31,28±5,71

Здесь и в табл. 2: \*p<0,05.

занных значений соответствовал глютеофеморальному (нижнему, феминному или равномерному) типу ожирения. В результате все обследуемые с избытком МТ и ожирением были разделены на 2 группы в зависимости от показателя индекса ОТ/ОБ: 1-я группа (61 человек) – с висцероабдоминальным ожирением (55,7% – девочек, 44,3% – мальчиков); 2-я группа (25 человек) – с глютеофеморальным (48% – девочек, 52% – мальчиков). Удельный вес детей 9–10 лет по группам составил 21,3% и 16% соответственно (p>0,05) (табл. 1).

Критериями исключения из исследования явились все вторичные формы ожирения (церебральное, гипотиреоидное, гипоовариальное, синдром/болезнь Иценко–Кушинга и др.) и симптоматическая АГ. С этой целью в протокол исследования дополнительно были включены МРТ головного мозга, в том числе с контрастированием, КТ головного мозга и надпочечников (по показаниям), ЭХО-энцефалография, оценка полей зрения, гормональный профиль (тиреотропный гормон, трийодтиронин (свободная фракция), тироксин, кортизол, адренокортикотропный гормон, прогестерон, эстрадиол, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, проведение дексаметазонового теста по показаниям, ультразвуковое исследование органов малого таза, дуплекссканирование сосудов почек и др.).

Группу контроля составили 29 человек в возрасте 9–15 лет (средний возраст 12,6±3,4 года) без избытка МТ (ИМТ<75-го перцентиля), без АГ и клинико-метаболических нарушений.

Протокол лабораторного обследования включал оценку следующих показателей: липидного профиля (общий холестерин – ОХС, триглицериды – ТГ, холестерин липопротеидов высокой плотности – ХС ЛПВП, холестерин липопротеидов низкой и очень низкой плотности – ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, коэффициент атерогенности), углеводного обмена (тощаковая гликемия, иммунореактивный инсулин – ИРИ, С-пептид, гликозилированный гемоглобин – НbA<sub>1c</sub>, измерение уровня глюкозы в ходе 2-часового перорального теста на толерантность к глюкозе – нагрузку глюкозой проводили из расчета 1,75 г/кг (но не более 75 г) в 200 мл водного раствора). Для определения ИРИ, С-пептида, НbA<sub>1c</sub> использовали иммуноферментный метод с использованием наборов «Diagnostic» (США). Оценка результатов проводили в соответствии с рекомендациями Федеральной целевой программы «Сахарный диабет» (2003, 2006) и критериями Национальной образовательной программы США по высокому холестерину у детей (NCEP ATR III). МС диагностировали согласно последнему протоколу международного Консенсуса по детско-

му ожирению (2006) на основании следующих диагностических критериев: висцеро-абдоминальное ожирение, уровень ТГ  $\geq 1,3$  ммоль/л (независимо от пола), уровень ХС ЛПВП  $\leq 1,3$  ммоль/л – у девочек и  $\leq 1,03$  ммоль/л – у мальчиков, АГ (уровень АД  $> 90$ -го перцентиль для данного роста, возраста и пола), гликемия натощак  $\geq 5,5$  ммоль/л.

Уровень мочевой кислоты (МК) определяли на автоматическом биохимическом анализаторе COBAS-MIRAS (фирма «Хоффман-Ла-Рош», Австрия). За ГУ принимали значения МК  $\geq 310$  мкмоль/л [6].

Определение концентрации лептина в сыворотке крови проводили натощак иммуноферментным методом с применением набора реагентов фирмы DRG Leptin (Sandwich) ELISA EIA-2395, Германия.

Средние величины клинико-метаболических показателей у детей основной группы в зависимости от типа жировоголожения представлены в табл. 1.

Верификацию АГ осуществляли на основании 3-кратного «офисного» измерения АД (с интервалом 7–10 дней) и суточного мониторирования АД (СМАД) с использованием аппарата BPLabWin-2. Для анализа результатов СМАД использовали перцентильные таблицы АД у детей и подростков в зависимости от пола, возраста и роста. АГ диагностировали согласно «Рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков», разработанным Всероссийским научным обществом кардиологов (ВНОК) и Ассоциацией детских кардиологов России (2003, 2007) [7].

В основной группе АГ регистрировалась у 65 человек (75,6%), а ее удельный вес по типам жировоголожения представлен в табл. 2.

Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы Statistica 6.0. Вычисляли следующие показатели: средние арифметические значения (M), стандартная ошибка средней (m). Для оценки связи между явлениями использовали коэффициент корреляции r Пирсона. Значимость различий между группами проверяли с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Критическое значение уровня значимости всюду принимали равным 0,05. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждения

В связи с отсутствием детских нормативов лептина мы исследовали его средний уровень в сыворотке крови у практически здоровых детей и подростков контрольной группы, который составил  $6,7 \pm 1,5$  нг/мл, причем у девочек он был в 2 раза выше, чем у мальчиков ( $7,9 \pm 1,8$  против  $3,6 \pm 1,7$  нг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ). Учитывая полученные результаты, гиперлептинемия в основной группе была диагностирована у 94,2% (81 чел.), а в группе контроля – у 13,8% (4 чел.) ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

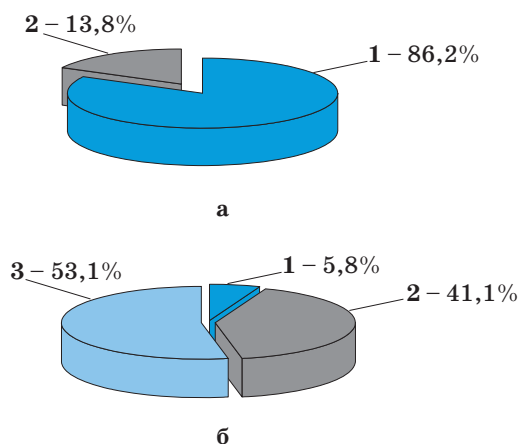
Средний уровень лептина у больных с избытком МТ ( $25,6 \pm 7,1$  нг/мл) и ожирением ( $40,0 \pm 12,7$  нг/мл) был достоверно выше, чем у детей с гиперлептинемией при нормальной МТ ( $10,8 \pm 4,5$  нг/мл,  $p < 0,05$ ).

Представленные выше половые различия уровня лептина, а также особенности его секреции в зависимости от стадии пубертата характерны только для детей и подростков с нормальной МТ [8]. По мнению ряда авторов, у детей, имеющих

Таблица 2

### Сравнительный анализ средних концентраций лептина у исследуемых с висцероабдоминальной и глютеофеморальной формами жировоголожения в зависимости от наличия клинико-метаболических нарушений, входящих в МС

Висцероабдоминальная форма (n=61)					
Диагностические критерии МС у детей (согласно проекту международного Консенсуса, 2006)	n	%	ИМТ, кг/м <sup>2</sup> M±m	Средний уровень показателя M±m	Лептин, нг/мл M±m
АГ: САД $\geq 95$ -го перцентиль ДАД $\geq 95$ -го перцентиль	49	80,3	28,69±4,7	140,4±2,08 83,83±1,9	44,71±4,07*
ГТГ (ТГ $\geq 1,3$ ммоль/л)	14	22,95	30,93±5,9	1,90±0,47	42,32±3,41
ГТГ (ОХС $\geq 5,2$ ммоль/л)	7	11,5	33,07±4,08	5,49±0,19	42,84±5,3
Снижение ХС ЛПВП (девочки $< 1,3$ ммоль/л, мальчики $< 1,03$ ммоль/л)	24	39,3	30,62±6,50	0,9±0,19	38,84±2,89*
ГН $\geq 5,5$ ммоль/л / НТГ	23	37,7	29,82±5,28*	6,05±0,48	46,38±2,88*
ГУ $> 320$ мкмоль/л	32	52,5	29,98±5,59*	388,29±6,86*	40,26±3,29
Глютеофеморальная форма (n=25)					
АГ: САД $\geq 95$ -го перцентиль ДАД $\geq 95$ -го перцентиль	16	64	27,55±3,14	145,84±9,7 85,35±9,00	30,38±4,27
ГТГ (ТГ $\geq 1,3$ ммоль/л)	1	6,25	–	–	–
ГТГ (ОХС $\geq 5,2$ ммоль/л)	2	8	–	–	–
Снижение ХС ЛПВП (девочки $< 1,3$ ммоль/л, мальчики $< 1,03$ ммоль/л)	6	24	28,74±3,85	0,98±0,16	35,95±4,84
ГН $\geq 5,5$ ммоль/л / НТГ	8	32	26,01±2,55	5,94±0,29	23,23±5,49
ГУ $> 320$ мкмоль/л	10	40	27,13±3,35	342,12±15,46	41,24±8,60



**Рис. 1.** Распространенность гиперлептемии у детей и подростков с нормальной МТ (а) и с избыточной МТ и ожирением (б).

1 – нормальный уровень лептина, 2 – гиперлептемия, 3 – ЛР.

ожирение, подобных различий в концентрации лептина не отмечается, что, вероятно, связано с нарушением метаболизма половых гормонов и с относительной гиперсекрецией эстрогенов при избытке МТ у мальчиков [8, 9]. В нашем исследовании в основной группе концентрация лептина у детей 9–10 лет оказалась выше ( $28,2 \pm 11,5$  нг/мл), чем у подростков 11–15 лет ( $39,3 \pm 12,7$  нг/мл;  $p < 0,05$ ), но достоверных половых различий в его уровне также не выявлено ( $38,8 \pm 7,1$  нг/мл – у мальчиков и  $38,8 \pm 5,2$  нг/мл – у девочек,  $p > 0,05$ ).

Согласно данным литературы, у взрослых с ожирением уровень лептина прямо коррелирует с индексом и процентом избытка МТ. В нашем исследовании в основной группе получена прямая статистически значимая корреляционная связь между лептином и ИМТ ( $r = 0,62$ ;  $p = 0,001$ ), при этом у больных с висцеральным жиротложением корреляция по силе была выше, чем с глютеофеморальным ( $r = 0,65$ ;  $p = 0,001$  и  $r = 0,36$ ;  $p = 0,008$  соответственно).

Дополнительно исследовали частоту встречаемости лептинорезистентности (ЛР), поскольку существует мнение, что повышение концентрации лептина в сыворотке крови до 25–30 нг/мл связано с ожирением, а при более высоких его показателях развивается ЛР (по аналогии с ИР). В результате дальнейшее нарастание гиперлептемии не сопровождается параллельным увеличением его концентрации в ткани мозга, следовательно, лептин утрачивает свое подавляющее влияние на синтез нейропептида Y (повышающего аппетит) и стимулирующее – на продукцию пептидов с аноректическим действием (кортикотропин-рилизинг-гормона, меланинстимулирующий гормона), что, вероятно, играет дополнительную роль в развитии ожирения и формирования его осложнений за счет нарушения регуляции пищевого поведе-

ния. В нашем исследовании состояние ЛР (оценивали уровень лептина сыворотки  $\geq 26$  нг/мл) в основной группе встречалось у 43 детей (53%) (средний уровень лептина составил  $57,5 \pm 3,2$  нг/мл), из них 36 больных ожирением (средний уровень лептина  $56,7 \pm 7,7$  нг/мл) и 7 – с избытком МТ (средний уровень лептина  $45,9 \pm 13,5$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). Распространенность ЛР в основной группе представлена на рис. 1. Следует отметить, что при абдоминальном типе жиротложения ЛР регистрировалась у 57,4% больных, что в 1,8 раза чаще, чем при глютеофеморальном – 32% ( $p < 0,05$ ) (средний уровень лептина  $58,4 \pm 6,2$  и  $54,6 \pm 8,3$  нг/мл соответственно,  $p > 0,05$ ). В свою очередь, у больных в условиях ЛР в 2 раза чаще, чем при гиперлептемии  $< 26$  нг/мл, документирован полный симптомокомплекс метаболических нарушений (в 40% и 21,95% случаев соответственно,  $p < 0,05$ ).

Несмотря на то что жировая клетчатка висцероабдоминальной области является наиболее метаболически активной, до настоящего времени остается спорной зависимость между уровнем лептина и формой жиротложения, как у взрослых, так и у детей. В данном исследовании при абдоминальном отложении жира средний уровень лептина оказался достоверно выше, чем при глютеофеморальном:  $38,6 \pm 3,5$  и  $31,3 \pm 5,7$  нг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

При этом влияние степени ожирения на величину лептина в обеих группах равнозначно, поскольку средний уровень ИМТ не имел достоверных различий. Следует отметить, что в основной группе независимо от типа жиротложения получены положительные статистически значимые корреляции между лептином и ОТ ( $r = 0,52$ ;  $p = 0,001$ ), лептином и ОБ ( $r = 0,48$ ;  $p = 0,001$ ), а прямая взаимосвязь уровня лептина с индексом ОТ/ОБ – только при висцеральном ожирении ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,04$ ).

Согласно данным последних исследований, у взрослых с избыточной МТ уровень лептина коррелирует с уровнем САД, но при этом не указывается при какой форме отложения жира [10]. В педиатрической практике данных, касающихся взаимосвязи лептемии с показателями АД, в настоящее время не найдено. Несмотря на то что в нашем исследовании при обоих типах жиротложения средние показатели САД/ДАД были практически равны (табл. 1), выявлена достоверная прямая корреляция лептина как с САД, так и с ДАД только при висцероабдоминальном ожирении:  $r = 0,36$ ,  $p = 0,01$  и  $r = 0,54$ ,  $p = 0,002$  соответственно.

АГ у детей и подростков с избыточной МТ и ожирением является первым и наиболее часто регистрируемым клиническим проявлением МС (в 75,6–77% случаев) [11]. Одной из задач исследования являлась оценка уровня лептина у детей-гипертоников с разными формами жиротложения (табл. 2).

В результате средняя величина лептина оказалась статистически значимо выше у детей с АГ при висцеральном ожирении ( $44,7 \pm 4,1$  против  $30,4 \pm 4,3$  нг/мл при глютеофеморальном,  $p < 0,05$ ). При этом показатели ИМТ в этих подгруппах не имели между собой достоверных различий и, следовательно, не могли оказать избирательного влияния на концентрацию лептина в сыворотке крови. Средние уровни САД и ДАД в этих группах также не имели достоверного различия (табл. 2), тем не менее при разных формах отложения жира выявлены статистически значимые качественные отличия в характере течения АГ. Так, у «гипертоников» с висцероабдоминальным ожирением в отличие от глютеофеморального отмечался более ранний возраст дебюта АГ ( $11,3 \pm 1,1$  лет против  $13,2 \pm 0,9$  лет,  $p < 0,05$ ), более длительный стаж заболевания к моменту исследования (в среднем  $26 \pm 4,3$  против  $17 \pm 2,1$  мес,  $p < 0,05$ ), достоверно чаще выявлялась гипертоническая ангиопатия сетчатки ( $90,2\%$  против  $56\%$ ,  $p < 0,05$ ), а также в 1,6 раза чаще регистрировалась ЛР ( $59,2\%$  против  $37,5\%$ ,  $p > 0,05$ ). Следует отметить, что у больных с АГ и ЛР, имеющих висцеральное жиротложение, получена прямая корреляционная связь лептина со средним ночным уровнем ДАД ( $r = 0,59$ ;  $p = 0,01$ ), повышение которого является одним из ведущих факторов в формировании раннего поражения органов-мишеней или субклинического поражения органов.

Кроме того, по результатам СМАД, как при висцероабдоминальном, так и при глютеофеморальном ожирении доминировала систолическая АГ (средние индексы времени – ИВ – САД –  $65,2\%$  и  $56,2\%$ ,  $p > 0,05$ ; а ИВ ДАД –  $14,7\%$  и  $12,6\%$  соответственно,  $p > 0,05$ ). Но при висцеральном отложении жира стабильная АГ (ИВ САД  $> 50\%$ ) регистрировалась в 2 раза чаще – в  $80\%$  случаев против  $40\%$  при глютеофеморальном ( $p < 0,05$ ). При этом у «гипертоников» с абдоминальным ожирением как при стабильной, так и лабильной АГ средний уровень лептина ( $37,3 \pm 4,5$  и  $25,3 \pm 5,5$  нг/мл соответственно) оказался достоверно выше аналогичных показателей у детей с глютеофеморальным ожирением ( $17,3 \pm 4,8$  и  $8,2 \pm 6,8$  нг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ). В свою очередь, независимо от типа жиротложения выявлена прямая сопряженность лептина с характером течения гипертонии, а именно: его средняя величина при стабильных формах АГ оказалась в 1,5 и в 2 раза выше, чем при лабильных.

На основании вышеизложенного можно предположить, что у детей и подростков при избыточной МТ и ожирении лептин вносит определенный вклад в формирование, характер течения и стабилизацию АГ, а, возможно, и в более ранний дебют поражения органов-мишеней, и его влияние имеет доминирующий характер при висцероабдоминальном жиротложении. Роль гиперлептинемии



Рис. 2. Роль гиперлептинемии в патогенезе АГ при ожирении и МС.

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

в патогенезе АГ у больных ожирением и МС представлена на рис. 2.

Учитывая, что лептин является гормоном жировой ткани, логично предположить формирование его взаимосвязей в первую очередь с показателями липидного обмена, так как при нарушении действия лептина (в условиях ЛР) увеличивается образование ТГ и активируется неокислительный путь метаболизма свободных жирных кислот, приводящий к развитию липотоксических нарушений, конечным результатом которых является формирование МС [4]. Согласно данным немногочисленных источников, у взрослых с избытком МТ выявлена положительная корреляционная связь лептинемии с ГТГ и обратная связь с ХС ЛПВП [12]. Оба показателя служат критериями МС и в детском возрасте и, по нашим результатам, выявляются при нем в  $37,8\%$  и  $64,9\%$  случаев соответственно.

В данном исследовании независимо от формы жиротложения корреляции лептинемии с параметрами липидного профиля не получено, но при абдоминальной форме имеется тенденция к формированию прямой взаимосвязи уровня лептина с триглицеридемией, ОХС и обратной – с ХС ЛПВП. Вероятно, вышеуказанные ассоциации формируются с течением времени и стажем ожирения. Необходимо отметить, что, по результатам исследования нашей кафедры (2003–2008 гг.), среди детей и подростков с ожирением (липидный профиль исследовали у 129 чел.) дислипидемия регистрируется в  $59\%$  случаев, и в подавляющем большинстве

она дебютирует именно с изолированного снижения уровня ХС ЛПВП (у 52,6% исследуемых).

С 2002 г., согласно рекомендациям Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ), ГУ (наряду с ИР, висцеральным ожирением, АГ, дислипидемией, нарушением углеводного обмена) относится к основным диагностическим критериям МС у взрослых. При этом ГУ является одним из ведущих факторов эндотелиальной дисфункции, проявляющейся снижением эндотелийзависимой вазодилатацией под воздействием оксида азота (NO). Основным механизмом действия ГУ заключается в избыточной продукции свободных радикалов, а оксидантный стресс и повышение оксигенации ЛПНП в стенке артерий способствуют ее структурной перестройке и прогрессированию атеросклероза. Поэтому дисметаболизм МК у взрослых рассматривается как медиатор коронарного (кардиоваскулярного) риска и нарушения мозгового кровообращения [6].

Необходимо подчеркнуть, что ГУ имеет высокую распространенность у детей и подростков с ожирением и по частоте с ней конкурирует только АГ. Согласно результатам исследования нашей кафедры (2003, 2007), у детей и подростков при ИМТ более 75-го перцентиля ГУ регистрируется в 46,5–69% случаев (против 9,6% детской популяции Кузбасса,  $p < 0,001$ ) [8, 14] и доминирует при верхнем ожирении: 52,5% против 40% – при нижнем ( $p > 0,05$ ). У «гипертоников» ее встречаемость, по результатам ранее проводимых исследований, составляет в среднем 64% (56% – у детей с гипертонией белого халата – ГВХ/»маскированной гипертонией», 64% – с лабильной АГ, 72% – при стабильной АГ) [15]. Среди исследуемых основной группы с «полным» МС у 80% документирована ГУ.

Кроме того, у детей и подростков с избыточной МТ и ожирением получена прямая взаимосвязь между лептинемией и урикемией ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,008$ ), при этом лептин достоверно коррелировал с МК только при абдоминальном ожирении ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,023$ ). Средняя величина лептина у обследуемых основной группы, имеющих ГУ ( $n = 42$ ), была достоверно выше, чем у таковых с нормальным уровнем МК ( $42,9 \pm 2,5$  и  $31,3 \pm 3,8$  нг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ). В свою очередь, у больных с нормоурикемией средние значения лептина при верхнем ожирении составили  $34,8 \pm 4,8$  нг/мл, а при нижнем –  $25,8 \pm 5,1$  нг/мл ( $p > 0,05$ ). Средние концентрации лептина у «гиперурикемиков» при разных формах отложения жира представлены в табл. 2. Следует отметить, что у детей и подростков с МС корреляция лептина с МК имела более сильную связь, чем в основной группе ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,009$ ).

В последних рекомендациях ЕОАГ-ЕОК (2007) в стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ перечень уже ранее учитываемых факторов риска пополнился ГН и

НТГ [3]. Именно данные формы нарушения углеводного обмена имеют наибольшее распространение у детей и подростков с избыточной МТ и ожирением. В нашем исследовании в основной группе они суммарно составили 46,5% (40 чел.): НТГ – 10,5%, ГН – 36%. При этом только при абдоминальном ожирении получена прямая корреляционная связь лептина с уровнем тощаковой гликемии ( $r = 0,37$ ,  $p = 0,001$ ). Средние показатели лептина у детей с ГН и НТГ, имеющих верхнее ожирение, составили  $48,4 \pm 3,0$  против  $32,9 \pm 1,8$  нг/мл – без нарушения углеводного обмена ( $p < 0,05$ ), а при глютеофеморальном –  $23,2 \pm 5,5$  против  $30,6 \pm 6,2$  нг/мл соответственно ( $p > 0,05$ ). Наряду с этим, в основной группе получена положительная корреляционная связь между уровнем лептина и ИРИ ( $r = 0,5$ ,  $p = 0,042$ ), которая при висцеральном ожирении имела высокую силу ( $r = 0,75$ ,  $p = 0,001$ ), а при нижнем – подобных ассоциаций не выявлено. В свою очередь в основной группе у детей с ГИ средний уровень лептина составил  $67,2 \pm 11,2$  нг/мл, а при нормальном уровне инсулина –  $22,8 \pm 9,4$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). У больных с ГИ с верхним ожирением средние показатели лептина находились в пределах  $78,2 \pm 15,3$  против  $45,4 \pm 10,5$  нг/мл – при нижнем типе ожирения ( $p < 0,05$ ).

Необходимо отметить, что ГТГ, ГУ, ГИ и гипергликемия являются маркерами дисфункции эндотелия, а полученные взаимосвязи вышеперечисленных показателей с лептином позволяют предположить его дополнительное влияние на формирование эндотелиальной дисфункции и сопряженных с нею заболеваний, прежде всего АГ.

В результате верификации диагноза МС у детей и подростков основной группы с учетом рекомендаций Международной диабетологической федерации (2001, 2005) и ВНОК (2007), полный его симптомокомплекс ( $\geq 5$  критериев) регистрировался в 23,3% случаев. В то же время диагностика МС на основании критериев протокола международного Консенсуса по детскому ожирению (2006) увеличила кратность его выявления почти в 2 раза (43%). Частота выявления клинико-метаболических критериев МС у исследуемых основной группы представлена на рис. 3.

Средний уровень лептина у детей с полным МС, включающим висцероабдоминальное ожирение, составил  $54,6 \pm 4,6$  нг/мл (ИМТ  $30,1 \pm 5,7$  кг/м<sup>2</sup>) и оказался достоверно выше (даже с учетом влияния на его величину ИМТ), чем в группе с нижним или равномерным ожирением в сочетании с аналогичными метаболическими нарушениями ( $26,5 \pm 9,2$  нг/мл,  $p < 0,05$ ), ИМТ при этом составил  $28,7 \pm 2,4$  кг/м<sup>2</sup> ( $p > 0,05$ ).

### Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что независимо от пола у детей и подростков с ожирением гиперлептинемия имеет

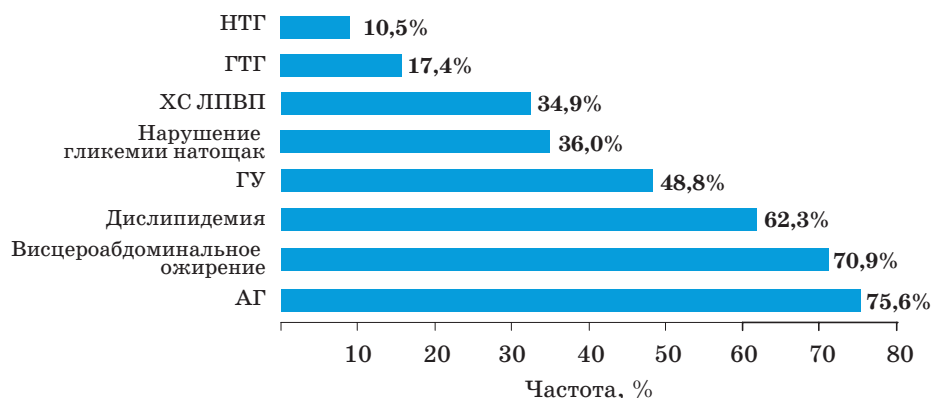


Рис. 3. Частота выявления клинико-метаболических критериев МС у наблюдаемых больных.

высокую с ним сопряженность, особенно при висцероабдоминальном жиротложении. Не исключается влияние гиперлептинемии и ЛР на процессы формирования АГ, сроки ее дебютирования, качество течения и стабилизации, которое носит доминирующий характер также при верхнем отложении жира. Выявленные у детей и подростков ассоциативные взаимосвязи лептина с уровнем

САД, ДАД, ГУ, тощачковой гликемией, инсулином и дислипидемией преимущественно при верхнем типе ожирения позволяют говорить о влиянии гиперлептинемии на формирование и/или прогрессирование синдрома ИР и сопряженных с ним заболеваний, что дополнительно подтверждает достоверно более высокий уровень лептина при полном симптомокомплексе МС.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Приоритетный национальный проект «Здоровье». Демографические показатели здоровья населения России (методическое пособие). М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2006: 3–7.
2. Всероссийское научное общество кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2007; 6 (прилож. 2): 6–12.
3. Подзолков В.И. Новое в диагностике и лечении артериальной гипертензии: по материалам последних рекомендаций ESH/ESC. Фарматека, 2007; 19: 28–38.
4. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: «МИА», 2006.
5. Horlick M, Rosenbaum M, Nicolson M et al. Effect of puberty on the relationship between circulating leptin and body composition. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000; 85: 2509–2518.
6. Ровда Ю.И., Казакова Л.М., Миняйлова Н.Н. Метаболическая аномалия конституции у детей: нервно-артритический диатез (пуриноз); гиперурикемия и сопряженные с ней заболевания (подагра, уратная нефропатия, артериальная гипертензия, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа). Кемерово: «Мастерская цвета», 2008.
7. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков: рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов и Ассоциации детских кардиологов России. М.: Никомед, Сервье, 2007.
8. Kiess W, Galler A, Reich A et al. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence. Obesity Rev. 2001; 2 (1): 29–36.
9. Бородина О.В., Одуд Е.А., Тимофеев А.В., Касаткина Э.П. Особенности секреции лептина у детей и подростков. Пробл. эндокринологии, 2003; 49 (5): 20–23.
10. Кучер А.Г., Смирнов А.В., Каюков И.Г. и др. Лептин – новый гормон жировой ткани: значение в развитии ожирения, патологии сердечно-сосудистой системы и почек. Нефрология. 2005; 9 (1): 9–19.
11. Бунина Е.Г. Нестабильные формы артериальной гипертензии у подростков как фактор риска ее прогрессирования: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Кемерово, 2007.
12. Терещенко И.В. Лептин и его роль в организме. Пробл. эндокринологии, 2001; 47 (4): 40–47.