

На правах рукописи

МИНЯЙЛОВА НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА

**КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ДИАГНОСТИКИ ОЖИРЕНИЯ И ЕГО РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

14.01.08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Томск – 2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Ровда Юрий Иванович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой поликлинической педиатрии
с курсом пропедевтики детских болезней

ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России Нагаева Татьяна Александровна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой педиатрии ПДО

ГБОУ ВПО ОмГМА Минздравсоцразвития России Кривцова Людмила Алексеевна

доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник отделения
ультразвуковой и функциональной диагностики

ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН

Ворожцова Ирина Николаевна

Ведущая организация: ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздравсоцразвития России

Защита состоится «_____» мая 2012 г. в _____00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России

Автореферат разослан «_____» _____ 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета



Тюкалова Л.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Клинический опыт показывает, что дети и подростки с ожирением являются гетерогенной группой, включающей больных с разными нозологическими формами и фенотипами жировоголожения, в основе патогенеза которых лежит инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия различного генеза: первичного (генетически-детерминированного) – при метаболическом синдроме и вторичного – при конституционально-экзогенном ожирении (КЭО) и гипоталамической дисфункции. Появление артериальной гипертензии у детей с ожирением является самой частой причиной обращения к врачу (Дедов И.И., 2006; Ровда Ю.И. и соавт., 2008; Завьялова Л.Г. и соавт., 2009; Eisenmann J.C., 2011; Леонтьева И.В., 2011). Полиморфизм диагнозов [переходная (осложненная) форма КЭО; дизэнцефальное ожирение; КЭО, осложненное эссенциальной (или вторичной) АГ, гипоталамический синдром], отражающих определенную схожесть клинических синдромов, доказывает отсутствие в педиатрической практике систематизированных критериев дифференциальной диагностики ожирения.

Сегодня в педиатрическом научном сообществе продолжается активная дискуссия по проблеме метаболического синдрома у детей, по-прежнему актуальны вопросы его терминологии, классификации, нозологической и дифференциальной диагностики, определения факторов риска, первичной /вторичной профилактики и лечения (Трушкина И.В., Филиппов Г.П., Леонтьева И.В., 2010; Щербакова М.Ю., Сеницын П.А., 2010; Yanovski J. A., Krakoff J., Salaita C.G. et al., 2011). Нуждаются в уточнении и систематизации существующие диагностические критерии метаболического синдрома для детей и подростков, на что указывают опубликованные противоречивые данные о его распространенности в популяции по регионам.

Также продолжается дискуссия по проблеме гипоталамического ожирения (Kelberman D., Dattani M.T., 2007; Lupi I. et al., 2008; Ресненко А.Б., 2010). По мнению M. Battista, R.D. Murray, S.R. Daniels (2009), О.В. Васюковой, А.В. Витебской (2009), А.Б. Ресненко (2010), диагноз «гипоталамический синдром пубертатного периода или гипоталамическое ожирение» не должен использоваться, а его основные симптомы (критерии диагностики) являются неспецифичными для поражения гипоталамуса и могут иметь иной генез, не связанный с первичными изменениями гипоталамо-гипофизарной зоны, и наблюдаются при других нозологиях или выступают в качестве самостоятельного диагноза. Согласно противоположной точке зрения, гипоталамическая дисфункция является нейроэндокринным расстройством неясной этиологии с выраженным полиморфизмом клинических проявлений и самостоятельной нозологической формой (Сутурина Л.В., 2002, 2011; Нефедова Ж.В., Соболева М.К., 2007; Уварова Е.В., 2010; Лабыгина А.В. и соавт., 2011). Данные противоречия подчеркивают необходимость уточнения и систематизации критериев дифференциальной диагностики, используемых для верификации диагноза гипоталамической дисфункции.

С клинико-практической точки зрения всех больных с ожирением можно разделить на три основных категории: первая – когда у пациента со значительным ожирением (2 класс и выше) имеются метаболические нарушения, и их степень логично соответствует его тяжести и прогрессирует параллельно ожирению. Данная категория больных в сознании педиатров чаще ассоциируется с экзогенно-конституциональной формой ожирения. Вторая категория – когда при умеренном ожирении (1-я, начальная 2-я степень), или на стадии избыточной массы тела, уже присутствуют метаболические нарушения, явно опережающие по тяжести степень избыточного жираотложения, что не может соответствовать его конституционально-экзогенной форме. И третья категория – когда у больного с выраженной степенью (3 класс и выше) и значительным стажем ожирения отсутствуют клинико-метаболические осложнения, или их степень минимальная, и по значимости явно уступает тяжести ожирения.

Истинному (первичному, генетически-детерминированному) метаболическому синдрому в детском /подростковом возрасте, с нашей точки зрения, соответствует именно вторая категория больных, а у первой и третьей он имеет вторичный (симптоматический) генез. В клинической практике важно отдифференцировать первичную инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторную гиперинсулинемию (ГИ) от их вторичного происхождения, поскольку прогноз и тактика лечения должны быть различны. При вторичной ИР логично акцентировать внимание на мерах по снижению массы тела, а именно, на стандартной терапии, включающей коррекцию трофологического статуса. В то время как при первичном генезе инсулинорезистентности целесообразно с более ранних сроков проводить ее патогенетическую медикаментозную коррекцию [Ровда Ю.И. и соавт., 2008; Козлова Л.В. и соавт., 2009; Леонтьева И.В., 2011; Щербакова М.Ю., 2010; Viner R.M. et al., 2011]. Несмотря на солидное количество научных работ по проблеме метаболического синдрома, вопросы дифференциальной диагностики синдрома ожирения в детском возрасте остаются открытыми.

Следует подчеркнуть и важный экономический аспект данной проблемы, касающийся возможности значительного снижения дорогостоящего обследования и лечения при своевременной оценке факторов риска, неблагоприятного прогноза, при проведении объективной дифференциальной диагностики и, следовательно, определении дифференцированного подхода к профилактике или своевременной медикаментозной коррекции патогенетической основы ожирения – первичной и вторичной инсулинорезистентности.

В связи с этим комплексное изучение системных нарушений при разных формах ожирения у детей и подростков, начиная от стадии избыточной массы тела, и определение (систематизация) их приоритетных дифференциально-диагностических критериев и факторов риска формирования ранних сердечно-сосудистых осложнений является актуальной проблемой педиатрии.

Цель исследования: установить распространенность, факторы риска, клиничко-метаболические особенности и дополнительные критерии дифференциальной диагностики различных форм ожирения у детей и подростков.

Задачи исследования:

1. На основании эпидемиологического исследования оценить распространенность ожирения, его осложненных форм (в сочетании с артериальной гипертензией), разных типов жировотложения у детей школьного возраста г. Кемерово.
2. Выявить факторы риска развития ожирения (генеалогические, социальные, генетические, пре- и постнатальные, психохарактерологические) и его различных нозологических форм у детей и подростков и оценить взаимосвязь низкой и крупной массы тела при рождении с маркерами метаболического синдрома в подростковом и юношеском возрасте.
3. Изучить клинические особенности и функциональные характеристики суточного профиля артериального давления у детей и подростков с разными формами ожирения.
4. Представить сравнительную характеристику метаболического профиля (липидного, углеводного, пуринового обменов, гомоцистеина, лептина) детей и подростков с разными нозологическими формами ожирения.
5. Охарактеризовать особенности морфометрической перестройки миокарда и оценить сопряженность показателей эхокардиографии, отражающих процессы кардиоремоделирования, с метаболическими нарушениями и параметрами суточного профиля артериального давления у детей и подростков с разными формами ожирения.
6. Определить наличие и толщину эпикардального жира и его взаимосвязь с метаболическим профилем, ассоциированным с кардиоваскулярным риском и показателями кардиоремоделирования у детей и подростков с разными формами избыточного жировотложения.
7. На основании полученных данных систематизировать и предложить дополнительные критерии дифференциальной диагностики различных нозологических форм ожирения и определить факторы риска развития кардиальных осложнений у детей и подростков в зависимости от типа жировотложения.

Научная новизна

Впервые изучена распространённость избыточной МТ и ожирения, его осложнённых форм (в сочетании с АГ), различных типов жировотложения и их сопряженность со степенью ожирения у детей и подростков г. Кемерово. Выявлено, что распространенность ИМТ более 85-го перцентиля составила 20,5%, а ожирения в сочетании с АГ – 7,0%.

Проведен сравнительный анализ и определена дифференциально-диагностическая значимость факторов риска, клиничко-метаболических показателей и психохарактерологических особенностей у детей и подростков с различными формами ожирения. Впервые установлена высокая

сопряженность с фактом ожирения 4-х HLA-антигенов гистосовместимости (A3, A11, A28, B5), гаплотипа A3-B5, аффективно-экзальтированной и гипертимной акцентуаций характера; наличия завышенной самооценки и эмоционально-личностных характеристик с доминирующим высоким уровнем личностной и реактивной тревожности, имеющей прямую сопряженность со степенью гиперурикемии. Присутствие и формирование данных характеристик от момента рождения позволило рассматривать их как факторы риска развития ожирения в донозологической стадии.

Впервые определена равнозначная ассоциативная связь низкой (≤ 2500 г) и крупной (≥ 4000 г) МТ при рождении с формированием в подростковом возрасте избыточной МТ и ожирения с висцеро-абдоминальным жиротложением, артериальной гипертензией, с гиперинсулинемией, повышением С-пептида, гипертриглицеридемией и НМЦ.

Установлено, что у подростков с ожирением, имеющих низкую МТ при рождении относительный риск развития МС почти в 2 раза выше по отношению к рожденным с крупной (≥ 4000 г) и средней массой (3100-3800 г). Выявлено, что избыточная МТ, артериальная гипертензия и их сочетание в возрасте 17-29 лет имеют ассоциативную связь, как с крупной, так и низкой МТ при рождении.

Приоритетными являются данные о наличии у девочек-подростков с ожирением дифференцированной сопряженности менструальной дисфункции с фенотипом жиротложения и степенью ожирения. Для висцеро-абдоминальной формы характерно формирование гипоменструального синдрома, пролонгированное становление менархе, гипертестостеронемия в сочетании с гиперлептинемией на стадии избыточной МТ и начальной степени ожирения, а при равномерной и глутеофеморальной форме данные нарушения сопряжены с его прогрессированием и высокой степенью.

Новыми являются данные о взаимосвязи формирования морфофункциональной перестройки миокарда и ГЛЖ у детей и подростков с избыточным жиротложением с индексом времени гипертензии в дневные часы, высоким пульсовым давлением, вариабельностью систолического АД днем и диастолического АД ночью и метаболическими нарушениями – гиперурикемией (особенно ≥ 360 мкмоль/л), гиперлептинемией с уровнем более 26 нг/мл и их сочетанием с висцеро-абдоминальным жиротложением и гипергомоцистеинемией с уровнем ≥ 10 мкмоль/л. Обосновано с точки зрения методов доказательной медицины, что перечисленные показатели у детей и подростков с избыточной МТ и ожирением могут рассматриваться в качестве факторов риска ранней морфофункциональной перестройки сердечной мышцы.

Впервые обосновано, что гиперлептинемия (с уровнем лептина ≥ 26 нг/мл), соответствующая лептинорезистентности, сопряжена с формированием и/или прогрессированием МС и может служить дополнительным предиктором его развития или диагностическим критерием в детском и подростковом возрасте.

Установлено, что гипергомоцистеинемия у детей и подростков имеет прямую взаимосвязь с тяжестью ожирения, ассоциированными с инсулинорезистентностью метаболическими нарушениями и индексом массы миокарда левого желудочка без дифференцированной сопряженности с фенотипом ожирения и не может служить определяющим фактором или дифференциально-диагностическим критерием его конкретной нозологической формы.

Впервые обосновано, что отложение жира в эпикарде, визуализируемого с использованием стандартной ЭХО-КГ, независимо от тяжести ожирения и его фенотипического варианта, является объективным диагностическим критерием системного висцерального жиротложения у детей старше 11 лет, а толщина эпикардального жира 0,2 см и более – прогностическим маркером высокого риска развития МС и ранних сердечно-сосудистых осложнений (получен Патент РФ на изобретение № 2427319 от 27.08.2011. «Способ диагностики висцерального жиротложения методом эхокардиографии у детей и подростков»).

Впервые установлено, что у детей и подростков с избыточным жиротложением толщина эпикардального жира имеет прямую сопряженность с АГ, ее стабильным течением, с ассоциированными с инсулинорезистентностью клинико-метаболическими нарушениями, а также параметрами эхокардиографии, отражающими процессы структурно-геометрической перестройки и формирующейся гипертрофии миокарда левого желудочка.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные данные о распространенности избыточной МТ, разных типов жиротложения, ожирения и его осложненных форм (в сочетании с артериальной гипертензией) послужат теоретической основой для обоснования необходимости организации в регионе специализированной медицинской помощи и реабилитации для детей и подростков с осложненными формами ожирения.

Новые факторы риска развития ожирения (носительство HLA-антигенов гистосовместимости A28, B5, гаплотипа A3-B5, психохарактерологические и эмоционально-личностные особенности), метаболического синдрома, установленные приоритетные и дополнительные дифференциально-диагностические критерии разных нозологических форм ожирения (КЭО, гипоталамической дисфункции, МС) у детей и подростков могут быть рекомендованы к использованию в клинической практике.

Разработан способ диагностики системного висцерального жиротложения у детей и подростков на основании визуализации отложений эпикардального жира на передней стенке правого желудочка с использованием эхокардиографии (Патент РФ на изобретение № 2427319).

Результаты настоящего исследования доказывают, что в процессе дифференциальной диагностики разных форм ожирения у детей и подростков следует оценивать соответствие между степенью клинико-метаболических состояний /осложнений (АГ, дислипидемии, гиперурикемии,

дисметаболизма углеводов, гиперлептинемии, ГИ, гиперандрогения у девочек) и фактической тяжестью ожирения. Согласно полученным результатам, для МС (в условиях висцеро-абдоминального жиротложения) характерным является формирование перечисленных нарушений на стадии избыточной МТ и опережение их по значимости (тяжести) относительно фактической степени ожирения. Для гипоталамической дисфункции и КЭО формирование ассоциированных с ИР клинико-метаболических нарушений связано с высокой степенью и прогрессированием ожирения, а их выраженность соответствует тяжести избыточного жиротложения. Со стороны гипоталамо-гипофизарных нарушений при проведении дифференциальной диагностики следует учитывать, что при МС и КЭО их формирование прямо сопряжено с прогрессирующей тяжестью ожирения, а для гипоталамической дисфункции типично появление данных нарушений при начальном ожирении, которое не зависит от его степени.

Обоснована целесообразность проведения эхокардиографии у детей и подростков с ожирением (независимо от его степени) и висцеро-абдоминальным жиротложением на стадии избыточной МТ, осложненными АГ, гиперурикемией и гиперлептинемией, с целью своевременной диагностики отклонений морфометрических показателей (или начальных морфофункциональных изменений) сердечной мышцы и решения вопроса о целесообразности проведения органопротективной коррекции на донозологической стадии.

Установленные механизмы участия гиперурикемии, гиперлептинемии, лептинорезистентности, гипергомоцистеинемии, особенностей суточного ритма течения АГ и отложения эпикардального жира в формировании структурно-геометрической перестройки сердечной мышцы и ГЛЖ расширили диагностические возможности по выявлению факторов риска и прогнозированию кардиоремоделирования в детском и подростковом возрасте.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Дети и подростки с диагнозами «конституционально-экзогенное ожирение» и «гипоталамическая дисфункция», врачом-верифицированными по традиционным клинико-диагностическим критериям, являются гетерогенной группой, в состав которой входят больные с первичной инсулинорезистентностью (фактическим или потенциальным метаболическим синдромом) и ИР вторичного генеза. Критериями дифференциальной диагностики конституционально-экзогенного ожирения, гипоталамической дисфункции и метаболического синдрома являются критические факторы анте- и постнатального периода, параметры физического развития при рождении, возрастные сроки дебюта и стаж ожирения, форма жиротложения, разная степень сопряженности с фенотипом и тяжестью ожирения диэнцефальных нарушений, дисфункции овариально-менструального цикла, дислипидемии, гиперинсулинемии,

гиперурикемии, нарушений углеводного обмена и лептинорезистентности.

2. Факторами риска развития ожирения, артериальной гипертензии и метаболического синдрома в подростковом и юношеском возрасте являются низкая масса тела (менее 2500 г) и макросомия при рождении, носительство антигенов гистосовместимости HLA-A3 и HLA-A11; носительство антигенов HLA- A28, B5 и гаплотипа A3-B5 относится к факторам риска развития ожирения у детей Кузбасса.
3. Новым способом диагностики системного висцерального ожирения у детей и подростков является визуализация методом эхокардиографии эпикардального жира толщиной от 0,2 см и более по передней стенке правого желудочка.
4. Клинико-метаболическими факторами риска морфометрической перестройки миокарда и гипертрофии левого желудочка у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением являются: висцерализация ожирения, нарастающая степень и стабильный характер течения артериальной гипертензии, гиперурикемия, гиперлептинемия с уровнем ≥ 26 нг/мл, гипергомоцистеинемия ≥ 10 мкмоль/л, наличие континуума метаболического синдрома, отложение эпикардального жира толщиной 0,2 см и более. Гиперлептинемия, соответствующая по уровню лептинорезистентности, ассоциирована с формированием и/или прогрессированием метаболического синдрома и может служить дополнительным биомаркером и/или предиктором его развития в детском и подростковом возрасте.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты настоящего исследования используются в работе Областного детского кардиологического центра (ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница»); детского нефрологического и кардиологического отделения (ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница»); отделения детской кардиологии Кемеровского кардиологического диспансера; соматического и поликлинического отделения МБУЗ ГКБ № 7 г. Кемерово; поликлинического отделения МБУЗ ДКБ № 2 г. Кемерово. Материалы проведенных исследований используются в учебном процессе и учебно-методической работе на кафедре госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО КемГМА Минздравсоцразвития России. Получен Патент на изобретение № 2427319 «Способ диагностики висцерального ожирения методом эхокардиографии у детей и подростков» (зарегистрировано в Государственном реестре изобретений РФ 27.08.11.).

Апробация материалов диссертации. Материалы исследования доложены и обсуждены на межрегиональных научно-практических конференциях: «Новые технологии муниципального здравоохранения (г. Томск, 2002), «Юбилейная конференция Областной клинической больницы № 1» (г. Кемерово, 2004), «Конференция, посвященная 50-летию научно-

практической деятельности профессора Л.М. Казаковой» (г. Кемерово, 2003), «Мединтекс» (г. Кемерово, 2006, 2010), Первый Всероссийский конкурс инновационных разработок в педиатрии «Педиатрия XXI века» (г. Москва, 2006), Конференция детских кардиологов (г. Кемерово, 2007), «Проблемы медицины и биологии» (г. Кемерово, 2009, 2010), XIII Конгресс педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» (г. Томск, 2009), IX международный Конгресс молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» (г. Томск, 2008), врачебная клиническая конференция педиатров Кемеровской областной клинической больницы (г. Кемерово, 2010-2012 гг.), «Актуальные вопросы педиатрии» (г. Кемерово, 2010), городские и областные клинические конференции педиатров (г. Кемерово, 2008, 2010, 2011), VII Всероссийский семинар памяти профессора Н.А. Белоконь «Детская кардиология в аспекте междисциплинарных связей» (г. Уфа, 2011), IV съезд кардиологов Сибирского федерального округа «Сердечно-сосудистые заболевания: от первичной профилактики до высоких технологий в повседневной практике» (22-23 сентября 2011 г.), XV Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция: Многопрофильная больница: проблемы и решения (г. Ленинск-Кузнецкий, 8-9 сентября 2011 г.), проблемная комиссия по педиатрии, расширенное заседание кафедры госпитальной педиатрии КемГМА (г. Кемерово, 2011, 2012).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 59 печатных работ, из них 13 статей в журналах, рекомендуемых ВАК РФ, и 8 статей в рецензируемых журналах. Представлена работа «Донозологическая и дифференциальная диагностика метаболического синдрома и других форм ожирения у детей и их реабилитация» на Первый Всероссийский конкурс инновационных разработок в педиатрии «Педиатрия XXI века». Издано 1 учебное пособие с грифом УМО МЗ РФ (УМО – 81-Д; 27.02.06) «Метаболическая аномалия конституции: нервно-артритический диатез (пуриноз); гиперурикемия и сопряженные с ней заболевания (подагра, уратная нефропатия, артериальная гипертензия, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа)».

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 396 страницах компьютерного текста, состоит из 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы, включающего 225 отечественных и 150 зарубежных источников и приложения. Работа иллюстрирована 44 рисунками и содержит 81 таблицу.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В результате одномоментного эпидемиологического исследования школьников 7-15 лет г. Кемерово (методом стратифицированной случайной 10%-ной репрезентативной выборки, которая составила 3538 человек) повышенный ИМТ (≥ 85 перцентилья на фактический рост) выявлен у 20,5% (n=725). Распространенность ожирения (ИМТ > 97 перцентилья) среди школьников г. Кемерово составила 13,8% (487/3538) и соответствовала

популяционному уровню России (8-12%), но среди подростков оказалась несколько выше, чем в среднем по России (17,9% против 5,0-14%). Последний факт объясняется значительными колебаниями опубликованных статистических данных (от 2-5,5 до 12-14%), возможно, связанными с отсутствием четких критериев величины верхних нормативных значений МТ.

У каждого третьего обследуемого с избыточным жиротложением регистрировалось повышение САД>95 перцентиля (34,1%), что статистически значимо выше, чем в общей популяции школьников (распространенность АГ в г. Кемерово – 13,6%), с гендерным различием (у мальчиков АГ диагностирована в 3 раза чаще). По типу жиротложения наиболее распространённым было равномерное ожирение (61%), затем висцеро-абдоминальное (почти 32%), и реже диагностировалось глутеофemorальное (около 7%); I-II степени ожирения более характерны для равномерной и висцероабдоминальной форм, а III-IV – для глутеофemorальной.

Гетерогенность структуры нозологической популяции детей и подростков (с ИМТ>85-97 перцентиля) отражена на рис 1.

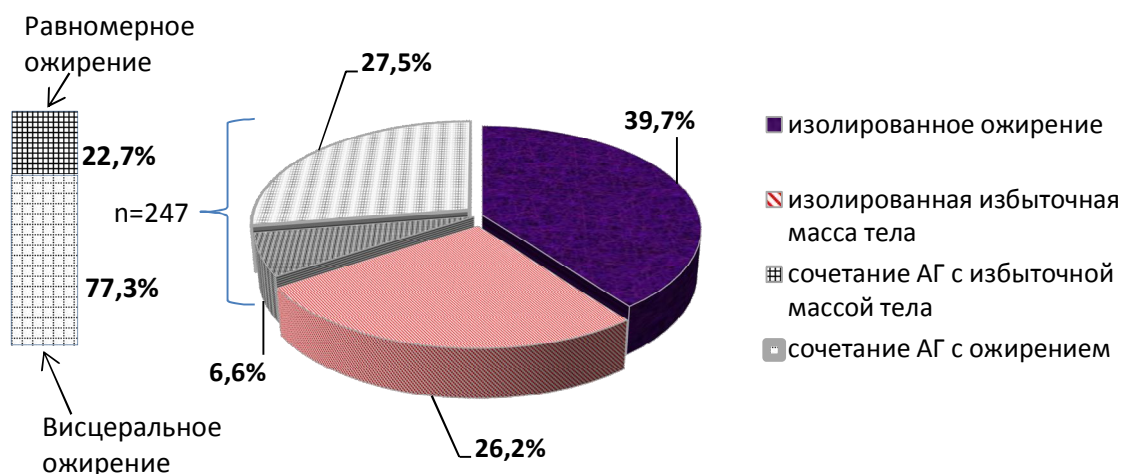


Рис. 1. Структура репрезентативной выборки обследуемых школьников с избыточным жиротложением

Для достижения поставленной цели проводилось проспективное продольное исследование за период 1999-2010 гг. Репрезентативная выборка составила 285 детей и подростков в возрасте 8-16 лет с ИМТ>85 и >97 перцентилей, у которых предварительно диагностированы три самостоятельные нозологические формы ожирения и сформированы соответственно 3 группы: 1 группу составили 97 человек с КЭО (простой и переходной формой); 2 группу – 60 обследуемых с ГД на фоне ожирения; 3 группу – 128 человек с МС. Критерии включения в группы и дизайн исследования представлены в таблицах 1, 2, 3.

Таблица 1

Критерии включения детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением в группы

| Исследуемые группы | n | Критерии включения |
|--|-----|--|
| 1 группа (КЭО, простая и переходная формы) | 97 | <ul style="list-style-type: none"> • Возраст 8–15,5 лет • ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) > 85-го перцентиля • Исходное САД и/или ДАД \leq 95 перцентиля (согласно полу, возрасту, росту) • Исключение вторичных форм ожирения • Исключение симптоматической АГ • Отсутствие клинических признаков патологии промежуточного мозга и гипоталамо-гипофизарно-эндокринной дисрегуляции |
| 2 группа (ГД) | 60 | <ul style="list-style-type: none"> • Возраст 8–16 лет • ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) > 85-го перцентиля • Наличие в анамнезе этиологических факторов поражения диэнцефальной зоны (нейроинфекции, черепно-мозговой травмы, тяжелого стресса) • Наличие одного или нескольких клинических критериев патологии промежуточного мозга и гипоталамо-гипофизарно-эндокринной дисрегуляции • Наличие нейровегетативных расстройств • Наличие мотивационных нарушений |
| 3 группа (МС) | 128 | <ul style="list-style-type: none"> • Возраст 8–16 лет • ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) > 85-го перцентиля • Исключение вторичных форм ожирения • Исключение симптоматической АГ • Отсутствие предшествующей метаболической и гипотензивной терапии в течение не менее 6 месяцев • Диагностика МС согласно критериям Протокола Международного консенсуса по ожирению у детей (2006): <ul style="list-style-type: none"> - у пациентов 8-15 лет $\text{ОТ} \geq 90$-го перцентиля, у подростков 15-16 лет индекс $\text{ОТ}/\text{ОБ} > 0,85$ – для девочек и $> 0,9$ – для мальчиков - САД и/или ДАД > 90-го перцентиля (согласно полу, возрасту, росту) - 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 - уровень тощаковой гликемии $\geq 5,5$ ммоль/л |

В первую группу дети отбирались по традиционным клинко-диагностическим критериям простой и переходной формы КЭО, предложенными Е.А. Беюл (1976), Ю.А. Князевым и А.В. Картелишевым (1982), А.И. Клиориным (1989). Артериальная гипертензия диагностировалась согласно рекомендациям Ассоциации детских кардиологов России и ВНОК (2007, 2009).

Для отбора больных во вторую группу использовались следующие клинко-диагностические критерии гипоталамо-гипофизарной дисфункции:

- Наличие гипоталамических знаков:

- симптомы вторичного гиперкортицизма (нейротрофические изменения кожи – ярко-красные, багровые и цианотичные стрии, стойкая артериальная гипертензия, гирсутизм);
- истинная гинекомастия у мальчиков;
- явная асимметрия АД (>10 мм рт.ст.);
- нарушение терморегуляции (хронический субфебрилитет, при условии исключения очагов хронической инфекции);
- хроническая головная боль напряжения;
- мотивационные нарушения (булимия, сниженная насыщаемость, гиперфагическая реакция на стресс, полидипсия);
- нарушение функции половых желез у девочек [НМЦ по типу гипоменструального синдрома, олигоменореи, аменореи вторичной и первичной, ювенильные маточные кровотечения, длительное установление ритма менархе (более 6 мес.)].
- Отягощенная наследственность по ГС или ПЮД (в том числе настоящая беременность у матери, протекающая на фоне ГС).
- Наличие у ребенка в анамнезе черепно-мозговой травмы и/или нейроинфекции, тяжёлого стресса, родовой травмы головы и шейного отдела позвоночника, тяжёлой асфиксии в родах.
- Быстрое прогрессирование ожирения (+8-10 кг и более в течение 1 года) и нарастание нейроэндокринных расстройств с наступлением пубертата.
- Выраженные вегетативные расстройства, вплоть до вегетососудистых кризов, чаще симпато-адреналового или смешанного генеза.

В группу с ГД были включены дети и подростки с повышенным ИМТ и обязательным наличием нейровегетативных расстройств, в совокупности с двумя вышеперечисленными клиническими признаками (в любом их сочетании).

Тип жиросотложения, как критерий отбора детей и подростков в группы КЭО и ГД, сознательно не использовался, его дифференциально-диагностическая ценность установлена в процессе исследования.

Диагноз МС верифицировался при наличии висцеро-абдоминального жиросотложения (или ОТ \geq 90 перцентиле) и любых 2-х других из вышеперечисленных диагностических критериев (табл. 1).

Гиперурикемия, как критерий отбора в группу МС на первоначальном этапе не использовалась, ее дифференциально-диагностическая значимость установлена в ходе исследования.

Критериями исключения из исследования являлись:

- Все вторичные формы ожирения (церебральное, гипотиреоидное, гипоовариальное, синдром/болезнь Иценко-Кушинга);
- симптоматическая АГ (нефрогенная, эндокринная, кроме ожирения, кардиоваскулярная, нейрогенная, экзогенная);
- больные с декомпенсацией сопутствующей патологии, способной повлиять на физическое развитие и результаты исследования;

- наличие острых инфекционных и обострения хронических заболеваний;
- наличие метаболической и гипотензивной терапии в любой дозе в предшествующие не менее 6 месяцев перед включением в исследование;
- возраст младше 8-ми лет и старше 16,5 лет;
- несогласие пациента и/или его родителей участвовать в исследовании.

Основные базы для проведения исследования

- ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, кафедра госпитальной педиатрии;
- ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница (КОКБ)», детское кардиогематологическое и нефрологическое отделения, отделение функциональной диагностики;
- Клиническая, биохимическая, радиоизотопная, медико-генетическая лаборатории ГБУЗ КОКБ;
- Кузбасский кардиологический центр, отделение детской кардиологии, г. Кемерово;
- МБУЗ «Детская клиническая больница № 7», г. Кемерово;
- МБУЗ «Детская городская клиническая больница № 2», г. Кемерово;
- Общеобразовательные средние школы, гимназия №1 и №62, классический лицей, г. Кемерово;
- Специализированная городская лаборатория (лицензия №42-01000008), г. Кемерово;
- Лаборатория иммуногистохимии и канцерогенеза Института экологии человека СО РАМН, г. Кемерово;
- Лаборатория современных медицинских технологий Северо-Западного Консорциума (лицензия ЛО-42-01-000721), г. Кемерово;
- МУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр», клинико-диагностическая лаборатория (лицензия №42-01-000465), г. Кемерово.

Типы исследования

- *одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование* детской популяции 7-15 лет методом стратифицированной случайной 10%-ной репрезентативной выборки (3538 чел.);
 - *проспективное продольное исследование* за период 1999-2010 гг., при котором репрезентивная выборка составила 285 человек 8-16 лет;
 - *проспективное (когортное) исследование случай-контроль*: 150 подростков 12-16 лет с различной МТ при рождении;
 - *одномоментное исследование*: 148 подростков (анкетированы с использованием характерологического опросника Леонгарда);
 - *одномоментное исследование*: у 163 чел. оценивалось ПП с использованием модифицированного опросника DEBQ (Голландия).
 - *одномоментное исследование* методом случайной выборки: проведено анкетирование и скрининг-обследование 446 респондентов 17-29

лет с регистрацией значений МТ при рождении, оценкой фактического роста, массы тела, ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), уровня САД /ДАД.

Таблица 2

Дизайн исследования
(клинико-anamnestические и функциональные показатели)

| Показатели | | Методы исследования | Критерии диагностики |
|---|-----------------|--|--|
| Генеалогический анамнез | 285 | Анализ амбулаторной карты, анамнеза жизни, история развития ребенка | Отягощенная наследственность по ожирению, ассоциированным с ИР гиперурикемией заболеваниям |
| Оценка морфотипа и массы тела при рождении | 285 | Анализ амбулаторной карты, классификация морфотипов Ю.А. Князева (1993) | пахисомия (МТ >N, длина тела= N) гиперсомия (длина и МТ > N) низкая МТ при рождении ($\leq 2500\text{г}$) крупная МТ при рожд. ($\geq 4000\text{г}$) |
| Оценка ФР расчет SDS роста = $(x - M)/SD$ x- показатель роста м-среднеарифметич. показ-ль, SD-станд.откл. | 285 | Центильные таблицы Dr. Michel Sempre' et al. (1997) под редакцией проф. Н.П. Шабалова (2-е издание, 2009) | ФР среднее: SDS роста от -1 до +1 ниже средн.: SDS роста > от -1 до -2 выше средн.: SDS роста > от +1 до +2 низкое: SDS роста > -2 высокое: SDS роста > +2 |
| Оценка ПР: наружные половые органы, ВПП внутренние гениталии гонады гинекомастия | 285 | Шкала Таннера (5степеней) УЗИ органов малого таза УЗИ тестикул (по показаниям) УЗИ грудных желез | - инвертированный пубертат - ЗПР, ускоренное ПР - истинная, ложная гинекомастия - УЗИ-признаки СПЯ (\uparrow объема яичников, утолщение капсулы, множественные субкапсулярные фолликулы $d \geq 5$ мм и кисты) |
| Характер течения АД: - лабильная; - стабильная | 65 | СМАД | - ИВ САД и/или ДАД 25-50%; - ИВ САД и/или ДАД > 50% |
| Нарушение циркадного ритма АД: 1.«dipper» 2.«non-dipper» 3.«over-dipper» 4.«night-peaker» | 65 | СМАД | 1.СИ 10%-20% 2.СИ < 10% 3. СИ > 20% 4. СИ < 0% |
| Структурно-геометрические параметры сердца: - ГЛЖ | 119 | ЭХО-КГ, расчет ОТСЛЖ, ММЛЖ (г) по формуле R. Devereux (1995), ИММЛЖ ($\text{г}/\text{м}^{2,7}$) по формуле S.R. Daniels (1999) | сердечно-сосудистое ремоделирование - ИММЛЖ ($\text{г}/\text{м}^{2,7}$) > 99-го перцентиля (согласно перцентильным значениям ИММЛЖ, $\text{г}/\text{м}^{2,7}$ у здоровых детей и подростков S.R. Daniels, 1999) |
| Эпикардальный жир | 37 | ЭХО-КГ | Визуализировался как echo-free пространство на передней стенке правого желудочка |
| Психохарактерологические особенности | 148 74 76 | -Характерологический опросник К.Леонгарда, -тест самооценки личности по Будасси, -тест Ч.Д. Спилбергера | - выявление акцентуаций характера, - определение уровня тревожности (личностной, ситуационной) - определение уровня самооценки |
| Типы (расстройства) пищевого поведения | 163 | Спец.модифицированные голландские опросники DEBQ, T. Van Strien и соавт., A.J. Stunkard (оценка в баллах) | Типы нарушения пищевого поведения: - экстернальное (N – 2,68 балла) - эмоциогенное (N – 2,03 балла) - ограничительное (N – 2,43балла) |

Таблица 3

Дизайн исследования (метаболические показатели)

| Показатели | n | Методы исследования | Критерии диагностики |
|---|-----|---|--|
| Оценка ИР и ГИ | 185 | - С-пептид сыворотки крови натощак | - С-пептид > 3,2 нг/мл |
| | 170 | - ИРИ крови | - ИРИ > 25,0 мМЕ/мл |
| | 170 | - индекс Саго | - индекс Саго ≤ 0,33 |
| | 170 | - индекс НОМА _R | - индекс НОМА _R > 2,5 |
| Оценка углеводного обмена: - НГН - НТГ | 244 | ОГТТ с нагрузкой глюкозы в дозе 1,75 г/кг, (не более 75 г) | - Гликемия натощак ≥ 5,5 ммоль/л - Глюкоза крови через 2 часа после нагрузки: 7,8–11,1 ммоль/л |
| Синдром гиперандрогении: - клинический - гормональный | 60 | - Шкала Ферримана-Голлвея (44 балла) - Оценка менстр. цикла - гормональный профиль на 5-8 день цикла (ЛГ, ФСГ, индекс ЛГ/ФСГ, Т _{общ.} , ДЭА-С) - УЗИ органов малого таза | - Нарушения менструальной функции (гипоменструальный тип) - андрогензависимая дерматия - симптомы вирилизации - ИРИ > 13 мМЕ/мл - ЛГ/ФСГ > 2,5-3 - Т _{общ.} > 2,7 нмоль/л - > ДЭА-с - УЗИ-признаки СПЯ |
| Оценка жирового обмена-дислипидемия (гХС, гТГ, ↓ ХС ЛПВП - ↑ ХС ЛПНП) | 228 | Липидный профиль крови | 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 |
| Гиперурикемия | 285 | МК сыворотки крови | 7–11 лет: > 305 мкмоль/л; 12–16 лет: >330 мкмоль/л (мальчики); > 320 мкмоль/л (девочки) |
| Гиперлептинемия | 86 | Лептин сыворотки крови (ИФА) | Установлено в ходе исследования |
| Гипергомоцистеинемия | 62 | Гомоцистеин сыворотки крови (ИФА) | Установлено в ходе исследования |
| Дополнительный гормональный профиль | 67 | ТТГ, ТЗ _{общ.} , Т ₄ , СТГ, пролактин, кортизол, 17-оксипрогестерон (ИФА) | - гиперкортицизм - гиперпролактинемия - гиперандрогения (надпочечниковая) - гипотиреоз |
| Исследование антигенов гистосовместимости HLA | 124 | HLA-типирование – стандартный удлинённый микролимфоцитотоксический тест | - Выявлен 31 антиген локусов А и В - Высокая частота гаплотипов А2В12, А9В5, А3В5 |

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica (версия 6.1. лицензионное соглашение VXXR006B092218FAN11). Для формирования базы данных использовали программу Microsoft Office Excel – 2003 (лицензионное соглашение 74017-640-0000106-57177). Характер распределения переменных величин в совокупностях определялся с помощью критерия Шапиро-Уилка или построения гистограмм. В ряде случаев использован количественный метод оценки: если $s < M/2$ – распределение считалось симметричным. При нормальном распределении использовали параметрические критерии, в случаях ненормального распределения – непараметрические. Для описания

количественных данных при нормальном распределении использовали среднее значение, стандартную ошибку средней величины и стандартное отклонение (M, m, Std), при отличном от нормального – медианы (Me) и интерквартильный размах (LQ; UQ) - 25-й – 75-й процентиля. Качественные бинарные признаки представлены в виде относительной частоты (%) и ее 95% ДИ /95% CI . В случаях распределения, отличного от нормального, использовали: для зависимых выборок – критерий Вилкоксона (T), критерий знаков и для независимых – критерий Манна-Уитни (U), а также дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Связь между явлениями (порядковыми признаками) оценивалась по коэффициенту корреляции: параметрическому – Пирсона, непараметрическому – Спирмена.

Сравнение выборочной относительной частоты с популяционной (ожидаемой) проводилось с использованием Z-критерия или расчета по выборке 95% ДИ. Сравнение групп по бинарному признаку или сравнение относительных частот внутри одной группы или двух независимых группах проводилось с использованием 2-стороннего критерия значимости или точного двустороннего критерия Фишера. Если абсолютные частоты в 4-х-польных таблицах сопряженности составляли менее 10, то использовался критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Критическое значение уровня статистической значимости принимали при $p < 0,05$.

Влияние факторов риска оценивали посредством множественной логистической регрессии, для определения вероятности использовали расчет отношения шансов (ОШ) и относительного риска (ОР), методы чувствительности (Se) и специфичности (Sp). 95% ДИ для ОШ вычислялся по методу Woolf; 95% ДИ для ОР вычислялся по методу Katz.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ основных клинико-анамнестических данных детей и подростков трёх групп показал, что они сопоставимы по территориальной принадлежности, социальному уровню, возрастному и половому составу, по ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) (что отражало корректность проводимой статистической обработки данных), но отличались по структуре отягощённой наследственности (по эндокринопатиям, маркёрам нарушения пуринового обмена, «производным» ИР), особенностям анте- и постнатального периода, структуре МТ при рождении, средним срокам дебюта и «стажа» ожирения.

Оценка генеалогического анамнеза показала, что у пробандов с МС статистически значимо чаще по линии матери встречались гестационный СД, НМЦ и СПЯ на фоне ожирения, что подтверждает современную концепцию: МС \leftrightarrow ГИ \leftrightarrow ИР \leftrightarrow гиперандрогения у женщин \leftrightarrow СПЯ; также ожирение и ГБ по двум линиям родства одновременно и ожирение изолированно по отцовской линии, нарушение пуринового обмена (МКБ, уратная нефропатия, артропатии и/или подагра) и сочетание заболеваний развернутого симптомокомплекса МС (ожирение, ГБ, ИБС, инсульт, СД 2 типа и др.). У обследуемых с КЭО чаще регистрировалась отягощенная наследственность изолированно по ожирению (без явных сосудистых и обменных осложнений). У больных с ГД в наследственности доминировало ожирение в

сочетании с АГ и церебральными сосудистыми осложнениями и ГСПП по материнской линии.

Относительный риск развития МС в возрасте старше 9 лет, включая пубертатный, при наличии отягощенной наследственности изолированно по ожирению, оказался выше на 41% (Se – 54%, Sp – 98%; $p=0,058$), а при сочетании в наследственности сопряженных с ИР заболеваний – почти в 5 раз выше относительно лиц без отягощенной наследственности (Se – 80%, Sp – 72%; $p=0,000$). Логистический регрессионный анализ подтвердил данную закономерность.

Объективные отличия в ante- и постнатальном периоде имела группа с ГД, которая характеризовалась более высокой частотой отягощающих факторов и осложнений (средняя кратность превышения составила почти 2-2,5 раза): критический возраст матери (≥ 35 лет) и отца – ≥ 50 лет к моменту настоящей беременности и родам, профессиональные вредности матери, гестозы I и II половины беременности, хроническая внутриутробная гипоксия плода, тяжёлая асфиксия в родах, перинатальное поражение ЦНС, родовая травма головы и шейного отдела позвоночника, пренатальная гипотрофия (преимущественно 1 степени, без критически низкой МТ), более значимая гипоксия в родах. Данные факторы могли способствовать формированию стойких функциональных и микроорганических нарушений лимбической системы ребенка с последующим развитием гипоталамо-гипофизарной дисфункции.

В группе МС регистрировался максимальный удельный вес матерей с патологически высоким набором массы (более 12 кг) во время беременности, недоношенности II степени, низкой (менее 2500 г) МТ при рождении, которая составила почти 15% и была статистически значимо выше (в 3,7 и 2,2 раза), чем при КЭО и ГД, и в 2,5 раза выше популяционного уровня России (до 6%, Z-критерий=0,007; $p=0,0056$). У 84% детей с МТ при рождении ≤ 2500 г в возрасте от 9 до 14 лет верифицирован полный континуум МС. Расчет относительного риска и логистический регрессионный анализ подтвердил, что низкая МТ при рождении ассоциирована с формированием МС в возрасте 9-16 лет (вероятность события: $P=0,815$), Se - 81,5%, Sp – 59%.

Гиперсомия при рождении, регистрируемая среди больных МС, в 5 и 2,5 раз чаще, чем при КЭО и ГД, наряду с пренатальной паратрофией, вероятно, тоже является морфологическим субстратом гиперцеллюлярного ожирения и относится к ранним и достоверным прогностическим признакам развития ожирения и МС в подростковом возрасте. Установлено, что риск развития МС в школьном возрасте (включая подростковый) у лиц, имеющих гипер-/макросомию при рождении, объективно выше ($OR=1,8$; 95% ДИ – [2,95; 4,96]), чем у рожденных с нормосомией ($OR=4,2$; 95% ДИ – [1,73; 10,1], $bi=1,43$, $p=0,001$). Согласно логистическому регрессионному анализу, макросомия при рождении ассоциирована с изучаемым событием (формированием МС в возрасте 9-16 лет), вероятность события: $P=0,751$; Se - 58%, Sp - 75%.

У детей с КЭО общая частота осложнений анте- и постнатального периодов была статистически значимо ниже, чем у больных с ГД и МС.

Получены межгрупповые статистически значимые различия по возрасту дебюта ожирения. В группе КЭО у 83,5% пациентов избыточное жиросотложение формировалось в дошкольном (до 5-6 лет) и раннем школьном возрасте, что почти в полтора раза превышало частоту выявления больных с ГД ($p=0,000$) и МС ($p=0,0001$) в аналогичные сроки. При ГД, более чем у половины пациентов ожирение дебютировало в пре- и пубертатном возрасте (суммарно 61,7%), что почти в 3 раза чаще, чем при КЭО ($p=0,000$) и МС ($p=0,000$). Среди обследуемых с МС избыточное отложение жира у 78,9% регистрировалось с раннего возраста, при этом у каждого третьего с первых месяцев жизни имела место патологически высокая прибавка в массе или паратрофия (37,5%), что в 3,3 и 4,5 раза выше, чем у больных КЭО ($p=0,000$) и ГД ($p=0,000$).

Оценка взаимосвязи низкой (менее 2500 г) и крупной (более 4000 г) МТ при рождении с маркерами МС в подростковом и юношеском возрасте показала, что среди подростков, рожденных с низкой массой (в сравнении с рожденными с МТ 3100-3800 г – группа контроля), статистически значимо чаще регистрировались: избыточная МТ и ожирение с висцеро-абдоминальной формой жиросотложения ($p=0,05$), АГ ($p=0,05$), маркёры ИР (повышение уровня С-пептида, ГИ, гТГ, ($p=0,001-0,04$)), НОМЦ ($p=0,05$) и реже – высокое и выше среднего физическое развитие ($p=0,0009$).

У подростков, рожденных с макросомией (в сравнении с группой контроля), в 2,5 раз чаще регистрировалась АГ, избыточная МТ или ожирение ($p=0,008$), в 5 раз чаще – повышение уровня С-пептида, в 4,5 раз – ГИ, в 6,5 раз – гТГ $> 1,3$ ммоль/л, гХС и НОМЦ ($p=0,002-0,000$), и реже (в 4,5 раз) – дисгармоничное (за счет дефицита МТ) физическое развитие ($p=0,008$), также в 2 раза реже – среднее гармоничное физическое развитие ($p=0,007$).

Континуум МС (≥ 3 критериев по рекомендациям Международного консенсуса по ожирению у детей, 2006) с максимальной частотой регистрировался среди подростков, рожденных с массой > 4000 г (29,4%), что почти в 2 раза выше, чем среди рожденных маловесными ($p=0,11$) и в 5 раз выше, чем в контроле ($p=0,006$).

Среди ассоциированных с ИР клинико-метаболических показателей в пубертатном возрасте равнозначную линейную ассоциативную связь, как с низкой, так и крупной массой при рождении (в сравнении с контролем), имели следующие показатели: избыточная МТ, висцеро-абдоминальная форма отложения жира, АГ, повышение уровня С-пептида, ГИ, повышение уровня ТГ и НОМЦ.

Нарушения менструального цикла у девочек-подростков 14-16 лет с избыточным жиросотложением (вне связи с нозологической формой ожирения) диагностировались в 1,5 раза чаще (34,7%, 35/101), чем в группе сравнения (22,9%) и в популяции (20%, Z-критерий=0,035; $p=0,0028$). В структуре НОМЦ доминировал гипоменструальный синдром (77%, 95% ДИ [67,9; 86,3] против 47% в популяции, $p=0,001$), в то время как в популяции –

гипер-/полименорея: 34% против 8,6%, 95% ДИ [2,2; 15,0] ($p < 0,05$). Среди девочек с менструальной дисфункцией и избыточным жиротложением пренатальная гипотрофия и ЗВУР суммарно регистрировались статистически значимо чаще [17,2% против 6,35% в общей популяции (данные ФГУ НИИ ОММ, 2007), $p = 0,000$], что, вероятно, связано со сниженным овариальным резервом. И средний возраст дебюта менархе девочек рожденных с $МТ \leq 2,5$ кг был статистически значимо выше, чем рожденных со средней и особенно с крупной (≥ 4 кг) массой ($p = 0,000$).

Согласно полученным результатам (табл. 4) у девочек с избыточным жиротложением (преимущественно висцеро-абдоминальным) наиболее значимыми (ассоциированными с НМЦ) гормональными сдвигами являются сочетание гипертестостеронемии, абсолютной ГИ и гиперлептинемии, соответствующей по степени ЛР. При этом концентрация (Me) тестостерона в подгруппе девочек с гиперлептинемией в сочетании с НМЦ была статистически значимо выше, чем при гиперлептинемии без нарушения менструальной функции: 2,5 [0,9-3,0] против 1,23 [0,8-2,4] нг/мл, $U = 398,4$; $p = 0,01$. Корреляционные взаимосвязи тестостерона представлены в табл. 4.

Таблица 4

Корреляционные связи (по Спирмену) тестостерона с клинико-гормональными показателями у девочек с избыточным жиротложением, имеющих НМЦ по типу гипоменструального синдрома

| Показатели | R Спирмена) | t (N-2) | p |
|-------------------------|-------------|---------|--------|
| ИМТ | 0,35* | 2,0 | 0,05 |
| Окружность бедер | 0,24 | 1,3 | 0,2 |
| Окружность талии | 0,43* | 2,5 | 0,02 |
| Масса тела при рождении | 0,34 | 1,8 | 0,07 |
| Лептин | 0,43* | 2,1 | 0,04 |
| Пролактин | 0,5* | 3,3 | 0,003 |
| ФСГ | -0,08 | -0,4 | 0,69 |
| ЛГ | 0,67* | 4,1 | >0,001 |
| Индекс ЛГ/ФСГ | 0,66* | 2,9 | 0,014 |
| Кортизол | 0,73* | 5,5 | >0,001 |
| Инсулин | 0,73* | 5,57 | >0,001 |

* - статистически значимая корреляционная связь

Заслуживает внимания полученная у девочек с избыточным жиротложением линейная корреляционная связь уровня фактического тестостерона с МТ при рождении, которая прослеживалась вне связи с НМЦ ($R_s = 0,8$; $p = 0,004$) и, возможно, отражала формирование прямой зависимости между заложенным при рождении потенциальным количеством адипоцитов и последующим риском развития гиперандрогении (в пубертате). Оценка возможной взаимосвязи между МТ при рождении и развитием НМЦ в подростковом возрасте (как вероятным проявлением гиперандрогении) показала, что среди девочек с избыточным жиротложением без НМЦ большинство (71,2%; 47/66) имели средне-физиологическую массу при рождении (3100-3800 г), 16,7% (11/66) – массу при рождении более 4000 г, а 12,1% (8/66) родились с массой менее 2500 г. В то время как среди таковых с

НМЦ, менее половины имели при рождении средне-нормальную массу – 48,6% (17/35), что в полтора раза ниже относительно девочек, не имеющих НМЦ ($p=0,027$), каждая третья (37,1%; 13/35) родилась с макросомией (что в 2 раза выше по отношению к девочкам без НМЦ, $p=0,022$) и 14,3% (5/35) родились с низким весом ($\leq 2,5$ кг), $p=0,75$.

Результаты пилотного исследования случайной выборки (проведено добровольное анкетирование 446 респондентов 17-29 лет) дополнительно подтверждали, что относительный риск иметь ожирение в молодом возрасте (17-29 лет) у лиц, рожденных как с низкой, так и крупной массой, статистически значимо выше (в 2 раза), чем у рожденных с массой 3100-3800г ($OR=2,06$ и $OR=2,14$; 95%-ДИ [1,1;3,8] и [1,13;4,1]). Se – 74%, 70% и Sp – 87%, 86% соответственно. Логистический регрессионный анализ подтверждал, что низкая и крупная МТ при рождении ассоциированы с формированием ожирения (вероятность события: $P=0,729$ и $0,705$), АГ ($P=0,9$ и $0,91$) и вероятным МС (сочетание ожирения с АГ) в возрасте 17-29 лет (вероятность события: $P=0,816$ и $0,78$ соответственно).

Среди возможных факторов риска развития ожирения в Кузбасском регионе (при оценке распределения HLA-антигенов в фенотипе обследованных, в сравнении с контролем) установлена вероятная ассоциативная связь ожирения в Кузбассе с 4-мя HLA-антигенами (с учетом их значительной Se и Sp): A3, A11, A28, B5 и одним гаплотипом A3-B5, имеющим наибольшую гаплотипическую частоту (53,4/1000 человек) и показатель неравновесного сцепления ($\Delta=36/1000$). Антигены A3 и A11 являлись перекрестными для ожирения и первичной АГ и, согласно расчетам ОШ, ОР (95% ДИ) и логистическому (нелинейному) регрессионному анализу были ассоциированы с развитием МС в возрасте 8-15 лет. Возможными антигенами резистентности к ожирению предлагаются A24 и B15.

Определен специфический психохарактерологический облик детей и подростков с ожирением, характеризующийся неустойчивым, аффективным, неадекватно-положительным эмоциональным статусом [согласно доминирующим аффективно-экзальтированной (почти 30%, $p=0,000$) и гипертимной (24%, $p=0,004$) акцентуациям] (рис.2) в отличие от детей с нормальной МТ, у которых доминировали относительно более стабильные и уравновешанные типы акцентуаций (демонстративный – 28,5%, неакцентуированный – 15,4%).

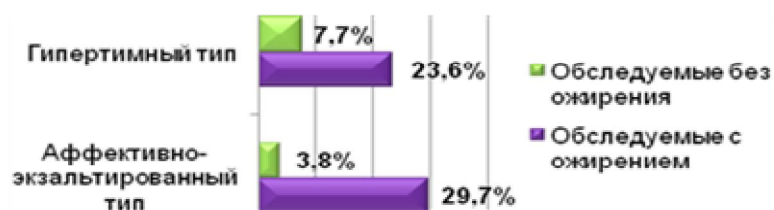


Рис. 2. Относительная частота наиболее распространенных акцентуаций у детей и подростков с ожирением в сравнении с группой контроля (при нормальной массе тела)

Эмоционально-личностные характеристики отражали наличие завышенной самооценки (55%, согласно коэффициенту корреляции рангов), с высоким и умеренным уровнем личностной (73,7% и 26,3%) и реактивной тревожности (39,5% и 52,5% соответственно), последняя имела прямую сопряженность с уровнем ГУ ($r_s=0,35$; $p=0,047$). По мере нарастания категории реактивной тревожности (низкая → умеренная → высокая) прямо пропорционально увеличивался уровень МК (Ме МК 313 [299-352] → 363 [322-427] → 402 [351-434] мкмоль/л), что, возможно, является клиническим (психологическим) отражением нейротропного действия МК. Наиболее распространенными формами нарушения пищевого поведения у подростков с ожирением являлись ограничительное (62,6%) и экстернальное (26,4%). Эмоциогенное ПП, которое (по немногочисленным источникам) встречается у 60% взрослых с ожирением и почти у половины детей (46,3%), в настоящем исследовании диагностировалось только у 11% ($p=0,000$), что подтверждает определение «неэффективного ограничительного ПП», отсутствие правильного пищевого стереотипа и свидетельствует о возможно значимой роли психосоматической концепции в генезе прогрессирования ожирения и обоснования низкой комплаентности его терапии.

В педиатрической практике стрии традиционно связывают с формированием ГД. Несмотря на высокую относительную частоту стрий при ожирении (по группам: КЭО – 20,6%, ГД – 86,7%, МС – 42,9%), констатация их изолированного формирования в клинической практике (без других диэнцефальных симптомов) не является дифференциально-диагностическим критерием ГД. Оценка значимости наиболее часто сопровождающих ожирение клинических симптомов, ассоциированных с патологией диэнцефальной области (согласно логистическому нелинейному регрессионному анализу) показала, что наличие стрий у детей /подростков с ИМТ более 97-го перцентиля имеет низкую ассоциативную связь с диагностикой гипоталамической дисфункции (вероятность события составила: $P=0,23$; Sp – 25,4%, Se – 47%). При изолированных нейротрофических изменениях кожи относительный риск был лишь на 20% выше ($ОШ = 1,2$; Se – 66%, Sp – 40%), а при диагностированной изолированной внутричерепной гипертензии – на 30% выше, чем при отсутствии таковых (Se – 67%, Sp – 42%). При одновременном наличии в клинике нейротрофических изменений кожи, мотивационных нарушений и внутричерепной гипертензии относительный риск диагностики ГД был повышен в 4 раза ($ОШ=4,7$; $ОР=1,6$, Se – 85%, Sp – 55,1%, вероятность события: $P=0,824$). Вегетативные дисфункции (от перманентных нарушений до пароксизмальных расстройств/ вегетовисцеральных кризов) также имели высокую ассоциативную связь с диагностикой ГД, при которой они регистрировались в 3 и 5 раз чаще, чем при КЭО ($p=0,000$) и МС ($p=0,000$).

Результаты сравнительного анализа распределения симптомов, характеризующих возможное поражение (дисфункцию) диэнцефальной области в изучаемых группах, представлены в таблице 5.

Таблица 5

Характеристика относительной частоты (Р) и 95% СІ клинико-диагностических критериев гипоталамической дисфункции в трёх исследуемых группах

| Клинические признаки | КЭО (n=97) | | ГД (n = 60) | | МС (n = 128) | |
|---|------------|-------------------------------|-------------|------------------------------|--------------|-----------------------------|
| | n | Р [95% СІ] (на 100 детей)* | n | Р [95% СІ] (на 100 детей) | n | Р [95%СІ] (на 100 детей) |
| Стрии | 20 | 20,6 [11,0-29,0]* | 52 | 86,7 [78,1-95,3]* | 55 | 43,0 [38,0-47,8]* |
| Гиперпигментация кожи | 17 | 17,5 [9,0-26,0]* | 13 | 21,7 [9,7-33,7]* | 48 | 37,5 [28,3-46,7]* |
| «Черный акантоз» (acanthosis nigricans) | - | - | 7 | 11,7 [2,0-21,4] | 43 | 33,6 [24,7-42,5]* |
| Нарушение терморегуляции | 10 | 10,3 [3,2-17,4] | 37 | 61,7 [47,9-75,5]* | 11 | 8,6 [3,0-14,2] |
| Внутричерепная гипертензия | - | - | 42 | 70,0 [57,0-83,0]* | 19 | 14,8 [7,9-21,7] |
| Мотивационные расстройства | 7 | 7,2 [1,1-13,3] | 41 | 68,3 [55,0-81,6]* | 39 | 30,5 [21,8-39,2]* |
| Вегетативные нарушения | 19 | 19,6 [10,8-28,4] * | 60 | 100 [98,5; -]* | 48 | 37,5 [28,3-46,7]* |

*- показатель достоверен с доверительной вероятностью 95%

Важной особенностью для дифференциальной диагностики представленных форм ожирения являлось то, что при КЭО и МС формирование перечисленных диэнцефальных симптомов имело прямую сопряженность с тяжестью ожирения, в то время как при ГД она отсутствовала.

Доминирующую ассоциативную связь с МС у обследуемых имели нигроидный акантоз и АГ с ее отличительными от других нозологических форм ожирения характеристиками. Так, нигроидный акантоз, который, согласно современной концепции, служит дерматологическим маркером выраженной ИР, диагностирован у каждого третьего с МС (33,6%), что почти в 3 раза выше, чем при ГД ($p=0,005$, а при КЭО данный симптом не регистрировался ($p=0,000$)).

АГ являлась вторым по частоте (после ожирения) клиническим симптомом среди обследуемых и диагностировалась в 74,7% случаев, и ее относительная частота и уровень САД (в зависимости от нозологической формы ожирения) имели различную сопряженность с его степенью и типом жировоголожения. В группе МС, где все гипертоники имели висцеральное отложение жира, частота диагностики и степень АГ не зависели от тяжести ожирения и были прямо сопряжены с висцерализацией (согласно прямым корреляционным связям САД/ДАД с ОТ), что позволяет предположить возможность реализации генетически детерминированной ИР независимо от тяжести ожирения.

У больных КЭО артериальная гипертензия прямо ассоциирована с висцеральной локализацией жира, при которой она диагностировалась с

начальной стадии ожирения (аналогично группе МС), и степень АГ при этом не зависела от его тяжести. При равномерном ожирении в группе КЭО АГ, напротив, прямо сопряжена со степенью ожирения.

В группе ГД частота диагностики АГ и ее степень не зависели от типа жировоголожения и тяжести ожирения, что позволяет предположить в основе её патогенеза ведущую роль центральных механизмов (тяжесть микроорганических и функциональных нарушений дизэнцефальной области, нейрогуморальных дисрегуляций).

Отличительными характеристиками организации суточного ритма АД и характера течения АГ при висцеральном ожирении (в отличие от равномерного) являлись: преимущественно систоло-диастолический характер, доминирующая (в 4,6 раз) II степень и стабильное течение (в 2 раза чаще); достоверно более высокие показатели САД/ДАД, уровня пульсового давления (преимущественно за счет повышения САД); более высокая (статистически значимая) частота диагностики нарушения суточного ритма и повышенной вариабельности АД в течение суток с рассогласованностью его утренней динамики; более высокие ВУП и СУП АД. Вышеуказанные гемодинамические нарушения при висцеральном жировомложении, с точки зрения современной кардиологии, относятся к предикторам ранних сердечно-сосудистых осложнений.

Корреляционный анализ по Спирмену (при $p < 0,05$) пульсового давления с параметрами суточного профиля АД в зависимости от типа жировоголожения представлен на рис. 3.

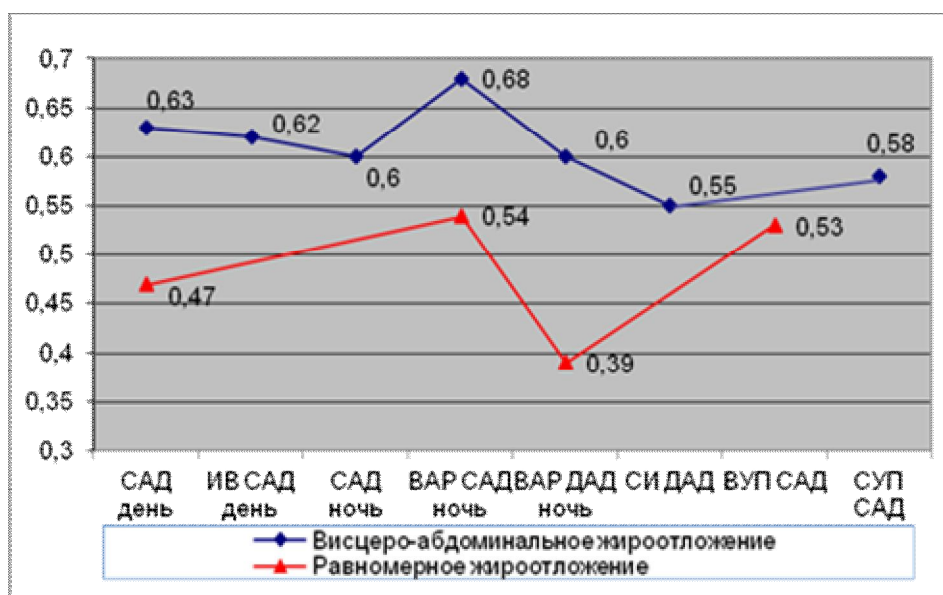


Рис. 3. Корреляционные взаимосвязи (при $p < 0,05$) пульсового давления с параметрами суточного профиля АД в зависимости от типа жировоголожения

Особенностью ангиопатии сетчатки у больных с ГД являлось отсутствие линейной сопряженности со степенью АГ, фенотипической формой ожирения и его тяжестью. В группе КЭО, напротив, данные сосудистые осложнения среди «гипертоников» имели прямую взаимосвязь с

висцеральной формой отложения жира ($p=0,0003$) и с уровнем АД ($r=0,39$; $p=0,007$), а в подгруппе с равномерным ожирением – с его степенью тяжести (получена линейная корреляция с ИМТ: $r=0,41$; $p=0,01$). Среди больных МС получена высокая корреляционная связь между средним уровнем САД, ИВ гипертензии САД и гипертензионными изменениями сосудов сетчатки глаза ($r=0,71$, $p=0,01$ и $r=0,65$, $p=0,01$ соответственно).

Продолжается активная дискуссия по определению места /роли ГУ в рамках МС. В настоящем исследовании ГУ с высокой частотой диагностировалась во всех 3х группах (по частоте с ней конкурировала только АГ): 47% - в группе КЭО, 73% - ГД и 91% - при МС, что почти в 5-9 раз выше, чем в детской популяции Кузбасса (до 9,6%; $p<0,001$) [Ровда Ю.И., 2004, Бунина Е.Г., 2007]. У больных КЭО и ГД при висцеральном ожирении уровень МК крови был статистически значимо выше, чем при равномерном.

Установлено наличие сопряженности ГУ с фактором ожирения, независимо от его нозологической принадлежности. Во всех трёх группах уровень МК прямо коррелировал со степенью ожирения (с максимальной значимостью при висцеральном жиротложении), с синдромом АГ и уровнем САД, с висцеральной локализацией жира, с нарушением липидного и углеводного обмена (рис. 4). Тем не менее, доминантный характер эти связи носили у больных, имеющих одновременное сочетание критериев реализации ИР – это группа с развернутым МС и часть больных КЭО и ГД с висцеральным жиротложением (независимо от его степени) в сочетании с АГ, нарушением липидного и углеводного обменов, т.е. с потенциальным МС, у которых средний уровень ГУ оказался максимально высоким и равнозначным (соответственно по группам: МС – $443,2\pm 9,5$; ГД – $450,8\pm 8,3$ и КЭО – $457,5\pm 9,7$ мкмоль/л; $p>0,05$).

Следовательно, если ГУ имела наибольшие значения там, где максимально реализовалась ИР (т.е. у больных трёх групп, имеющих все производные ИР \leftrightarrow МС), можно предположить, что степень напряжения пуринового обмена (нарастающий уровень ГУ) у больных с висцеральным ожирением отражает процесс прогрессирования и тяжесть ИР.

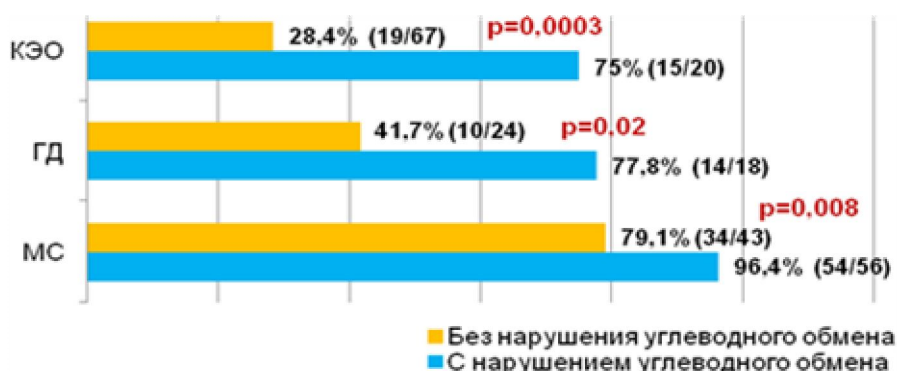


Рис. 4. Относительная частота гиперурикемии в зависимости от состояния углеводного обмена при разных формах ожирения (в скобках указаны абсолютные значения показателей)

В целом, особенности метаболического профиля у детей и подростков с МС (в условиях висцеро-абдоминального ожирения) характеризуются формированием ассоциированных с инсулинорезистентностью метаболических нарушений (ГУ, дислипидения, ГИ, высокий С-пептид, НТГ, повышение HbA_{1c}) на стадии избыточной МТ или начального ожирения, опережающих по степени значимости его фактическую тяжесть, что свидетельствует о наличии у детей данной группы ИР первичного генеза, которая реализуется независимо от тяжести ожирения. У детей и подростков с КЭО и гипоталамической дисфункцией данные метаболические нарушения являются взаимообусловленными и имеют прямую сопряженность с высокой степенью ожирения (выше 2-ой) и нарастающей стадией висцерализации жира, что отражает формирование вторичной ИР на фоне его прогрессирования.

Следует подчеркнуть, что среди показателей, отражающих нарушение углеводного обмена наиболее высокая ассоциативная связь при МС прослеживалась с повышенным С-пептидом, который, кроме того, являлся и наиболее ранним регистрируемым маркером ИР. Далее по рангу располагались: ГИ>25мЕД/л, НТГ, повышение HbA_{1c} и СД 2 типа. А самым распространенным вариантом дислипидемии явилось снижение уровня ХС ЛПВП (43,4%), что почти в 2 раза выше, чем при КЭО (21,8%, $p=0,000$) и ГС (23,8%, $p=0,0001$).

Более высокая относительная частота и степень нарушений метаболизма у больных с ГД и КЭО при абдоминальном ожирении, начиная со стадии избыточной МТ и I степени, обосновывает предположение о гетерогенности данных групп (нозологий) и наличии здесь больных с потенциальным или фактическим МС.

На момент исследования в доступной литературе не найдено данных о взаимосвязи лептина с критериями синдрома ИР у детей и подростков, его прогностической роли и дифференциально-диагностической значимости.

В настоящем исследовании гиперлептинемия (независимо от пола) имела высокую сопряженность с ожирением (частота диагностики составила 94,2% против 11,4% - при нормальной МТ), преимущественно с его висцеро-абдоминальной формой, что подтверждали полученные линейные корреляционные связи лептина с ИМТ, ОТ, индексом ОТ/ОБ, со стабилизацией и степенью АГ (уровень лептина при стабильной АГ был почти в 2 раза выше, чем при лабильной, $p=0,008$), а также с ГИ, тощаковой гликемией и ГУ. Получены линейные корреляционные связи лептина с уровнем САД и ДАД, со средне-ночным ДАД, со средне-суточным САД/ДАД, которые достоверно доминировали при висцеральном ожирении. Следует отметить выявление обратной корреляционной связи лептина с МТ при рождении ($r= -0,14$; $p=0,048$).

Таблица 6

Сравнительный анализ средних концентраций лептина у детей и подростков с клинико-метаболическими нарушениями, ассоциированными с метаболическим синдромом, в зависимости от типа жиросотложения

| Клинико-метаболические критерии, ассоциированные с МС | Концентрация лептина, нг/мл | | | | | |
|---|------------------------------------|------|-----------------------------------|-----------------------------------|------|-----------------------------------|
| | Висцеральное жиросотложение (n=61) | | | Равномерное жиросотложение (n=25) | | |
| | M(STD) | Me | [Q ₁ -Q ₃] | M(STD) | Me | [Q ₁ -Q ₃] |
| САД/ДАД ≥ 95перцент. | 42,1(24,8) | 40,4 | [19,1-57,8] | 32,8(18,3) | 20,6 | [9,1-52,8] |
| Гиперинсулинемия > 25 мМЕ/мл | 78,2(19,5) * | 74,4 | [68,1-97,2] | 45,4(7,9) | 46,5 | [37-52,8] |
| Тошачковая гликемия ≥ 5,5 ммоль/л | 46,1(24,5) * | 46,3 | [22,1-59,6] | 23,2(8,5) | 17,3 | [8,9-40,5] |
| НТГ | 44,0(32)* | 45,1 | [16,7-71,4] | - | - | - |
| Дислипидемия | 43,1(25,6)* | 43,4 | [21,3-57,8] | 30,2(14,5) | 19,9 | [8,9-46,5] |
| Гиперурикемия | 40,3(18,2) | 36,1 | [16,1-62,9] | 41,2(22,9) | 32,8 | [17,3-71,5] |
| Совокупность метаболических нарушений | 43,2(25,6) * | 43,3 | [20,9-59,6] | 26,5(14,6) | 22,5 | [4,15-52,8] |

Примечание: * - статистически значимые различия уровня лептина в зависимости от типа жиросотложения (непараметрический U-критерий Манна-Уитни)

Установлено, что отношение шансов и относительный риск (ОР=2,4, 95% ДИ: [1,4; 3,42]) развития МС у обследуемых с ИМТ более 85-97 перцентиля при наличии ЛР статистически значимо выше, чем у больных с повышенным ИМТ, но с нормальным уровнем лептина или с умеренной гиперлептинемией (ОШ = 8,9, 95% ДИ: [3,32; 24,3]).

Согласно логистическому регрессионному анализу, гиперлептинемия (с уровнем, соответствующим лептинорезистентности) ассоциирована с формированием и/или прогрессированием МС и может служить дополнительным биомаркером и/или предиктором его развития в детском и подростковом возрасте (вероятность события: P=0,89; b_i=2,19). Относительный риск развития МС у обследуемых с высоким ИМТ при наличии ЛР в 3 раза выше (Sp – 66%, Se – 82%), чем у больных с нормальным уровнем лептина или умеренной гиперлептинемией.

Определенная роль ГЦ в развитии ССЗ раскрывает многие явления, которые не объяснялись холестеринотворной теорией атеросклероза. На основании результатов исследований последних лет, ГГЦ (особенно с уровнем ≥ 10 мкмоль/л) у взрослых признана независимым фактором риска ССЗ. В данном исследовании среди детей/ подростков с избыточным жиросотложением ГГЦ (с уровнем ГЦ выше 75-го перцентиля) диагностирована в 80,7% (50/62) случаев, а уровень ГГЦ ≥ 10 мкмоль/л – в 65,5% (40/62) случаев. Медиана гомоцистеина при этом оказалась в 2,4 раза выше таковой в контрольной группе (p=0,048). Получены прямые корреляционные связи средней силы уровня ГЦ с линейным ростом (R_s=0,5, p=0,004), с фактической МТ (R_s=0,36, p=0,04) и ИМТ (R_s=0,32, p=0,048).

Оценка показателей ГЦ в сыворотке крови указанных больных в зависимости от половой принадлежности, степени тяжести избыточного жиросотложения и его формы представлены в таблице 7.

Таблица 7

Показатели гомоцистеина (Me, M (STD), интерквартильный размах) обследуемых с избыточным жиросотложением и нарушением пуринового обмена

| Группы обследуемых, в зависимости от изучаемого параметра | | Обследуемые с ИМТ>85-97-го перцентиля (n=62) | | | |
|---|---------------------|--|------|------------------------------------|------------|
| | | M(STD) | Me | [Q ₁ : Q ₃] | min /max |
| Фенотип ожирения | висцеральный (n=40) | 13,0(8,3) | 10,8 | [7,1-14,8] | 5,7 /40,8 |
| | равномерный (n=22) | 13,2(5,8) | 12,6 | [9,6-13,7] | 9,6 /13,7 |
| Пол | мужской (n=44) | 13,7(8,2) | 12,0 | [7,8-14,0] | 6,1 /40,8 |
| | женский (n=18) | 11,6(4,9) | 9,9 | [9,5-12,6] | 5,7 /22,4 |
| Избыточная масса тела (n=12) | | 13,7(4,7) | 12,7 | [11,9-14,5] | 8,3 /22,4 |
| Ожирение, ИМТ>97-го перцентиля (n=50) | | 12,9(8,0) | 10,7 | [7,8-13,9] | 5,7 /40,8 |
| Нарушение пуринового обмена с ИМТ≤85-го перцентиля (n=19) | | 14,7(6,3) | 12,6 | [11,1-14,5] | 10,6 /30,9 |

Учитывая относительно высокую, но равнозначную частоту выявления и равный уровень ГГЦ у обследуемых при разных типах жиросотложения и основных видах нарушения обмена, ассоциированных с инсулинорезистентностью (при дислипидемии – 56,5%, нарушении углеводного обмена – 62,9%, при ГУ – 69,4%, при наличие АГ – 64,5%, при МС – 58,1%) можно предположить, что ГГЦ ассоциирована с ИР независимо от ее генеза (первичного – при МС, вторичного – при прогрессирующем КЭО). Следовательно, уровень ГЦ не может служить определяющим фактором или дифференциально-диагностическим критерием конкретной нозологической формы ожирения. Полученная прямая корреляционная связь гомоцистеина с массой и индексом массы миокарда ЛЖ ($R_s=0,24$, $t=2,22$; $p=0,043$) указывают на риск более раннего развития кардиоремоделирования в условиях ГГЦ. Логистический регрессионный анализ показал, что гипергомоцистеинемия ≥ 10 мкмоль/л у детей с избыточным жиросотложением ассоциирована с кардиоремоделированием (вероятность события составила: $P=0,6$, $b_i=1,38$; $p=0,017$) и является его возможным предиктором ($Sp - 72,7\%$, $Se - 60\%$). Наличие сопряженности между ГГЦ и повышением уровня МК дополнительно свидетельствует о значимой роли ГУ в формировании ИР и /или их взаимообусловленности.

На схеме 1 отражена определенная в настоящем исследовании возможная роль гиперлептинемии, гипергомоцистеинемии и гиперурикемии в процессе (или патогенезе) кардиоремоделирования у детей и подростков с избыточным жиросотложением.

Относительная частота диагностики основного ряда клинико-метаболических нарушений в исследуемой нозологической популяции детей и подростков представлена на рисунке 5.

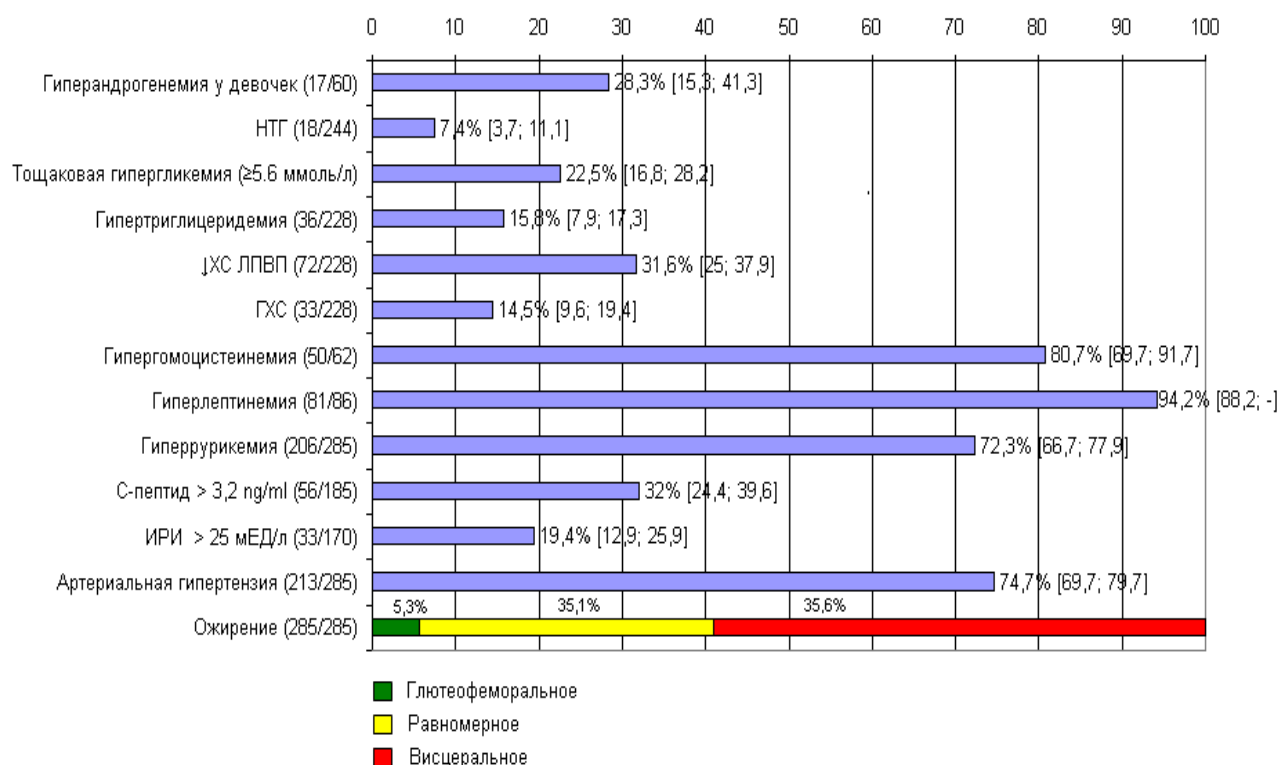


Рис. 5. Относительная частота диагностики основного ряда клинико-метаболических нарушений в исследуемой нозологической популяции (репрезентативная выборка составила: n=285), в скобках указано абсолютное число исследований и 95% ДИ

В настоящее время в доступной литературе нет общего мнения о том, какие типы кардиоремоделирования в условиях ожирения характерны для детского и подросткового возраста (в том числе в сочетании с АГ). Среди обследуемых методом ЭХО-КГ в 68,1% случаев (81/119, 95% ДИ [51,5; 84,7]) были выявлены различные отклонения ультразвуковых параметров сердца, свидетельствующие как об увеличении толщины стенок ЛЖ (возможной гипертрофии), так и о расширении (возможной относительной дилатации) полостей сердца, что статистически значимо выше, чем у подростков с АГ при нормальной МТ (43%, (p=0,0017) [Кисляк О.А., 2007; Бунина Е.Г., 2007].

Согласно диагностическим критериям для вариантов ремоделирования ЛЖ (Ganau A., Devereux R., Devereux M., 1992), используемых во взрослой практике, 68,9% обследуемых имели нормальную геометрию ЛЖ; 16% – эксцентрическую ГЛЖ; 5,9% – концентрическую ГЛЖ, а 9,2% – концентрическое ремоделирование ЛЖ. А согласно нормативным показателям параметров ЭХО-КГ детской и подростковой популяции, только у 32,8% (n=39) пациентов (без связи с нозологической формой ожирения) отсутствовали структурные изменения миокарда (p=0,000). Среди остальных 67,2% (80/119) – определялись 3 условных направления структурно-геометрической перестройки сердечной мышцы. Условный вариант I, диагностированный у каждого третьего обследуемого (32,8%, n=39), характеризовался преобладанием признаков гипертрофии миокарда над его дилатацией в виде статистически значимого увеличения ТЗСЛЖ, уменьшением МЖП /ТЗСЛЖ, увеличением МЖП.

Отличительной чертой II варианта, диагностированного у 9,2% (n=11) пациентов, было статистически значимое увеличение всех полостей сердца с преобладанием признаков относительной дилатации сердечной мышцы над ее гипертрофией. Данная подгруппа характеризовалась значительным увеличением КДР и КДО ЛЖ, а также диаметров ЛП и ПЖ. Показатели центральной гемодинамики, согласно увеличению УО, свидетельствовали об усилении сократительной способности миокарда.

Вариант III, диагностированный у 25,2% (30/119) обследуемых, характеризовался сочетанием достоверных ультразвуковых признаков, как гипертрофии, так и дилатации миокарда ЛЖ, что подтверждалось статистически значимым увеличением толщины МЖП, ТЗСЛЖ, соотношения МЖП/ТЗСЛЖ=1,25 в сочетании с увеличением КСР и КСО ЛЖ, КДР и КДО ЛЖ, а также расширением диаметров ЛП и ПЖ. При данном варианте ММЛЖ и ИММЛЖ достигали максимальных значений: $206,2 \pm 9,5$ г и $47,3 \pm 8,2$ г/м^{2,7} соответственно. Кроме того, данный вариант, подобно второму, характеризовался достоверным увеличением УО при нормальной ФВ. Перечисленные признаки, в целом, свидетельствуют об утолщении стенок ЛЖ с одновременной дилатацией его полости и логично отражают закономерности критериев диагностики эксцентрического типа ГЛЖ у взрослых (ГЛЖ + ОТС < 0,45).

ГЛЖ в данном исследовании (согласно ИММЛЖ, г/м^{2,7} > 99-го перцентиля) документирована у 21,0% (25/119) пациентов с гендерным различием (72,0% составили мальчики). В детском /подростковом возрасте до сих пор не установлено, какая из характеристик АД оказывает доминирующее влияние на увеличение ММЛЖ. Корреляционный анализ выявил сопряженность структурно-геометрических показателей миокарда и ИММЛЖ с дневным и ночным уровнем САД, с вариабельностью САД днем и ДАД ночью, показателем нагрузки (ИБ) САД в дневные часы. Кроме того, получена статистически значимая корреляционная связь ИММЛЖ и с уровнем пульсового давления ($r=0,37$; $p=0,003$), повышение которого является маркером жесткости сосудистой стенки и, возможно, также ассоциировано с ГЛЖ.

В целом, у детей и подростков с избыточным отложением жира отличительными особенностями кардиоремоделирования являлись: доминирующие гипертрофические процессы в миокарде (у каждого второго – 58%), относительно высокий удельный вес (почти 26%) сочетания процессов гипертрофии и дилатации ЛЖ (изменения аналогичные эксцентрическому типу ГЛЖ у взрослых), гендерные различия: изолированная гипертрофия миокарда и её сочетание с дилатацией значительно чаще (в 3 раза) выявлялась у мальчиков, изолированная дилатация – в 2 раза чаще у девочек.

Относительный риск (ОР) для ГУ составил 2,9 (95% ДИ для ОР – [1,23; 6,9]). ОР для ГЛ ≥ 26 нг/мл составил также 2,9 (95% ДИ – [2,72; 3,1]). Следовательно, риск формирования морфометрической перестройки миокарда в школьном возрасте (включая подростковый) у лиц, имеющих

гиперурикемию и ГЛ (соответствующую по уровню лептинорезистентности), объективно и статистически значимо выше (почти в 3 раза), чем у детей и подростков с ожирением и нормальным уровнем МК (Se – 92,8%, Sp – 68%) и умеренной ГЛ (Se – 95,5%, Sp – 66,7%).

Логистический нелинейный регрессионный анализ подтвердил, что исследуемый фактор (в данном случае наличие ГУ и лептинорезистентности) ассоциирован с изучаемым событием – развитием кардиоремоделирования и ГЛЖ в школьном, в том числе подростковом возрасте (в 8-15 лет). Вероятность события для ГУ составила – $P=0,863$, для гиперлептинемии – $P=0,908$.

С точки зрения методов доказательной медицины, на формирование структурно-геометрической перестройки миокарда и ГЛЖ статистически значимое влияние оказывали: тяжесть ожирения, фенотипическая форма жировоголожения (гипертрофическое ремоделирование доминировало при висцеральной форме, относительная дилатация – при равномерной), тяжесть АГ и 2 метаболита: ГУ выше 360 мкмоль/л и гиперлептинемия, соответствующая уровню лептинорезистентности (независимо от типа ремоделирования). При этом степень вклада метаболических нарушений доминировала при висцеро-абдоминальном ожирении, что подтверждали полученные статистически значимые корреляционные взаимосвязи лептина с ЛП, КСР ЛЖ, КСО ЛЖ, УО и ФВ и уровня мочевой кислоты с ЛП, КСР ЛЖ, КДР ЛЖ, КСО ЛЖ, КДО ЛЖ. И только при висцеральном ожирении ММЛЖ коррелировала с уровнем инсулина и МК. Полученные результаты подтверждают мнение ряда авторов о том, что в реализации увеличения объема кардиомиоцитов определенную роль играют и негемодинамические факторы – катехоламины, инсулин, ангиотензин, а возможно, по результатам настоящего исследования, гиперлептинемия и ГУ.

Таблица 8

Корреляционный анализ (по Спирмену) между параметрами ЭХО-КГ и уровнем лептина у детей и подростков с ожирением, в зависимости от типа жировоголожения

| Параметры ЭХО-КГ | Висцеро-абдоминальное жировоеложение | | Равномерное жировоеложение | |
|------------------|--------------------------------------|-------|----------------------------|-------|
| | r_s | p | r_s | p |
| ЛП | 0,39* | 0,004 | 0,32* | 0,048 |
| ЛЖ КСР | 0,46* | 0,009 | 0,28 | 0,183 |
| ЛЖ КДР | 0,22 | 0,112 | - | - |
| ЛЖ КСО | 0,45* | 0,01 | 0,29 | 0,1 |
| ЛЖ КДО | 0,26 | 0,059 | - | 0,059 |
| ТЗСЛЖ | 0,34* | 0,011 | - | 0,011 |
| МЖП | 0,36* | 0,008 | 0,07 | 0,69 |
| ПЖ | - | - | - | - |
| УО | -0,54* | 0,001 | - | - |
| ФВ | 0,34* | 0,048 | -0,28 | 0,065 |
| ОТС ЛЖ | 0,22 | 0,158 | 0,15 | 0,56 |

* - статистическая значимость корреляционных взаимосвязей при $p < 0,05$

Избыточное отложение эпикардального жира (согласно единичным зарубежным источникам) высоко ассоциировано (в 60%) с ранним развитием летальных сердечно-сосудистых осложнений в молодом возрасте (Iacobellis G. et al., 2005). В данном исследовании у 26,2% (37/141) детей старше 11 лет, как на стадии избыточной МТ, так и с клинически выраженным ожирением, при проведении ЭХО-КГ по передней стенке ПЖ визуализированы эпикардальные жировые отложения толщиной от 0,2 до 0,65 см ($0,4 \pm 0,33$ см). Получены линейные корреляционные связи средней силы между толщиной жирового слоя эпикарда и ИМТ ($r=0,65$; $p=0,001$), процентом избытка МТ ($r=0,64$; $p=0,001$) и высокой силы – с индексом ОТ/ОБ ($r=0,78$; $p=0,001$). При висцероабдоминальном ожирении, в отличие от равномерного, толщина эпикардального жира прямо коррелировала с уровнем ХС ЛПНП, ТГ, КА, тощакковой гликемией.

Отложение эпикардального жира высоко ассоциировано с АГ и ее стабильным течением (62,2% имели стабильную АГ). Получена линейная корреляционная связь между толщиной эпикардального жира и уровнем САД ($r=0,55$; $p=0,003$). При этом средние значения ИМТ при стабильной и лабильной АГ не имели значимых различий, а средняя толщина эпикардального жира у больных со стабильной АГ была статистически значимо выше, чем с лабильной ($0,41 \pm 0,07$ и $0,36 \pm 0,05$ см соответственно, $p=0,026$), что позволило расценить данный феномен как маркер формирующегося системного висцерального ожирения, при котором жировая ткань, как метаболически более активная, вносит свой определенный вклад в развитие и стабилизацию АГ.

При висцеральном жиросотложении (в отличие от равномерного) толщина эпикардального жира линейно коррелировала с рядом параметров ЭХО-КГ, увеличение которых у детей, вероятно, отражает формирование относительной (тоногенной) дилатации – это КСР ЛЖ, КДР ЛЖ, КСО ЛЖ, КДО ЛЖ и ПЖ. Также установлена прямая высокая корреляционная связь между толщиной жирового слоя эпикарда и ИММЛЖ ($r/m^{2,7}$): $r=0,77$; $p=0,001$ (табл. 9).

Таблица 9

Статистически значимые корреляционные взаимосвязи толщины эпикардального жира с морфометрическими показателями ЭХО-КГ в зависимости от типа жиросотложения

| Параметры ЭХО-КГ | Висцеро-абдоминальное жиросотложение | | Равномерное жиросотложение | |
|-----------------------|--------------------------------------|-------|----------------------------|-------|
| | R_s | P | R_s | P |
| Размер ЛП | 0,69 | 0,001 | -0,49 | 0,006 |
| Размер ПЖ | 0,54 | 0,002 | - | - |
| КСР ЛЖ | 0,76 | 0,001 | - | - |
| КДР ЛЖ | 0,57 | 0,001 | - | - |
| КСО ЛЖ | 0,7 | 0,002 | - | - |
| КДО ЛЖ | 0,48 | 0,001 | - | - |
| ТМЖП | 0,66 | 0,01 | -0,57 | 0,011 |
| ТЗСЛЖ | 0,68 | 0,01 | -0,57 | 0,011 |
| ИММЛЖ ($r/m^{2,7}$) | 0,77 | 0,001 | -0,59 | 0,033 |

Таблица 10

Сравнительный анализ параметров ЭХО-КГ ($M \pm m$) у подростков в зависимости от наличия факторов, влияющих на структурно-геометрические параметры миокарда (эпикардиальный жир, стабильная АГ, избыточное ожирение)

| Параметры ЭХО-КГ | Подростки с ИМТ > 85-97-го перцентиля и отложением эпикардиального жира в сочетании с артериальной гипертензией (1 подгруппа) (n=37) | Подростки с ИМТ < 75-го перцентиля, имеющие стабильную артериальную гипертензию (2 подгруппа) (n=25)* | Подростки с ИМТ > 85-97-го перцентиля без структурно-геометрических изменений миокарда (3 подгруппа) (n=39) | Группа контроля (ИМТ < 85-го перцентиля) (n=35) |
|---------------------------|--|---|---|---|
| ЛП, см | 3,4±0,5 | 3,08±0,1 ¹⁾ | 2,8±0,35 ²⁾ | 2,65±0,07 |
| КСР ЛЖ, см | 3,1±0,4 | 2,95±0,05 | 2,7±0,3 ²⁾ | 2,7±0,04 |
| КДР ЛЖ, см | 5,1±0,6 | 4,86±0,06 ¹⁾ | 4,2±0,6 ²⁾ | 4,5±0,4 |
| КСО ЛЖ, мл | 39,4±11,3 | - | 25,4±5,6 ²⁾ | 32,5±4,7 |
| КДО ЛЖ, мл | 127,6±8,0 | - | 85,4±8,1 ²⁾ | 83,2±12,2 |
| ТЗСЛЖ, см | 1,07±0,3 | 0,85±0,02 ¹⁾ | 0,7±0,05 ²⁾ | 0,7±0,05 |
| МЖП, см | 1,13±0,3 | 0,82±0,02 ¹⁾ | 0,7±0,1 ²⁾ | 0,7±0,02 |
| ПЖ, см | 2,3±0,7 | 1,48±0,07 ¹⁾ | 1,4±0,2 ²⁾ | 1,2±0,04 |
| УО, мл | 83,6±11,5 | - | 61,1±7,7 ²⁾ | 58,4±3,3 |
| ФВ, % | 69,3±6,6 | 68,0±0,64 | 69,7±3,1 | 70,4±3,3 |
| ММЛЖ, г | 212,9±12,5 | 135,8±5,8 ¹⁾ | 88,9±10,8 ²⁾ | 85,8±8,2 |
| ИММЛЖ, г/м ^{2,7} | 53,0±6,5 | 32,9±2,08 ¹⁾ | 29,9±9,1 ²⁾ | 26,3±2,5 |
| ОТС ЛЖ | 0,43±0,1 | - | 0,36±0,07 ²⁾ | 0,32±0,1 |

* данные исследования Е.Г. Буниной, Ю.И. Ровда (2007)

¹⁾ - статистическая значимость различий между 1-й и 2-й подгруппами

²⁾ - статистическая значимость различий между 1-й и 3-й подгруппами

Необходимо отметить, что значения ММЛЖ (г) и ИММЛЖ (г/м^{2,7}) у подростков с отложением эпикардиального жира (53,0±6,5 г/м^{2,7} и 212,9±12,5 г) соответствовали по величине критериям истинной ГЛЖ (ИММЛЖ > 99-го перцентиля или 51 г/м^{2,7}), которые у взрослых ассоциированы с четырехкратным увеличением риска кардиальных событий.

С точки зрения методов доказательной медицины, наличие эпикардиального жира (визуализируемого методом ЭХО-КГ на передней стенке правого желудочка) толщиной ≥ 2 мм можно отнести к диагностическим критериям системного висцерального ожирения и факторам риска структурно-геометрической перестройки миокарда и ГЛЖ (вероятность события составила: $P=0,847$), а также МС у детей и подростков с ожирением (вероятность события составила: $P=0,935$).

ВЫВОДЫ

1. Распространенность ожирения среди детей и подростков г. Кемерово составила 13,8%, а его осложненных форм (в сочетании с артериальной гипертензией) – 7%. Артериальная гипертензия диагностирована у каждого третьего подростка с избыточным отложением жира и имела гендерное

различие (в 3 раза чаще встречалась у мальчиков). Наиболее распространённым по типу жировоголожения являлось равномерное ожирение (61%), затем висцеро-абдоминальное (почти 32%) и реже – глутеофеморальное (около 7%). Тяжесть I и II степени более характерны для равномерной и висцероабдоминальной формы ожирения, а III и IV степени – для глутеофеморальной.

2. Факторами риска и прогрессирования ожирения в Кузбассе являются: наличие HLA-антигенов гистосовместимости A28, B5, гаплотипа A3-B5, психохарактерологические и эмоционально-личностные особенности с преобладанием аффективно-экзальтированной и гипертимной акцентуаций; наличие завышенной самооценки, высокий уровень личностной и реактивной тревожности в сочетании с гиперурикемией; ограничительное и экстернальное пищевое поведение. Низкая и крупная масса тела при рождении в подростковом и юношеском возрасте имеет ассоциативную связь с висцеральным жировымложением, артериальной гипертензией, повышением уровня С-пептида, гиперинсулинемией и гипертриглицеридемией.

3. Факторы риска развития метаболического синдрома у детей и подростков включают отягощенную наследственность по ассоциированным с нарушением пуринового обмена и инсулинорезистентностью заболеваниям; ожирению по линии отца и обеим линиям родства; патологически высокий набор массы матери во время беременности и гестационный диабет; макросомию и низкую (≤ 2500 г) массу тела при рождении; патологическую прибавку массы с первых месяцев жизни; носительство антигенов гистосовместимости HLA-A3 и HLA-A11. Факторами риска формирования гипоталамической дисфункции являются отягощенная наследственность по материнской линии по гипоталамическому синдрому, ожирению в сочетании с церебральными сосудистыми осложнениями; наличие в ante- и постнатальном периоде отягощающих факторов, способных влиять на структурную дифференцировку гипоталамо-гипофизарной области; критический возраст родителей; дебют ожирения в пре- и пубертатном возрасте. Отягощенная наследственность изолированно по ожирению (без сосудистых и метаболических осложнений) и его манифестацией в дошкольном и раннем школьном возрасте определяются факторами риска развития конституционально-экзогенного ожирения.

4. Группа детей и подростков с конституционально-экзогенным ожирением (КЭО), верифицированным по традиционным диагностическим критериям, является гетерогенной, в состав которой входят больные с первичной инсулинорезистентностью. Клинические отличия при КЭО характеризуются прямой сопряженностью диэнцефальных нарушений с тяжестью ожирения независимо от его фенотипической формы. Проявления инсулинорезистентности при данной нозологической форме прямо взаимосвязаны с висцеро-абдоминальным жировымложением, независимо от его степени, а при равномерном, напротив, прямо сопряжены с его тяжестью. При гипоталамической дисфункции дебют формирования данных симптомов не имеет сопряженности с фенотипической формой и тяжестью ожирения.

При метаболическом синдроме, ассоциированные с инсулинорезистентностью клинические состояния не коррелируют с тяжестью ожирения, а признаки гипоталамо-гипофизарной дисфункции имеют прямую сопряженность с его степенью.

5. Особенности организации суточного ритма артериального давления и течения артериальной гипертензии у детей и подростков с висцеральным ожирением, в отличие от равномерного, являются ее систоло-диастолический характер, нарастающая тяжесть (II степень) и стабильное течение, более высокий уровень пульсового давления, нарушение циркадного ритма и повышенная вариабельность АД в течение суток с рассогласованностью его утренней динамики.

6. Отличительные признаки метаболического профиля у детей и подростков с метаболическим синдромом, в условиях висцеро-абдоминального жираотложения, представлены формированием ассоциированных с инсулинорезистентностью метаболических нарушений на стадии избыточной массы тела, опережающих по значимости фактическую тяжесть ожирения. У детей и подростков с его конституционально-экзогенной формой и гипоталамической дисфункцией данные метаболические нарушения являются взаимообусловленными и имеют прямую сопряженность со степенью ожирения и стадией висцерализации жираотложения. Дополнительными диагностическими критериями для метаболического синдрома являются: гиперурикемия, лептинорезистентность и гиперандрогения у девочек (гипертестостеронемия и ее сочетание с гиперлептинемией). Гиперлептинемия у детей и подростков прямо сопряжена с тяжестью ожирения, висцеро-абдоминальным жираотложением, со стабилизацией артериальной гипертензии и метаболическими производными инсулинорезистентности, а уровень гиперлептинемии ≥ 26 нг/мл, соответствующий лептинорезистентности, высоко ассоциирован с формированием кардиоремоделирования и метаболического синдрома (и/или его прогрессированием). Гипергомоцистеинемия у детей и подростков имеет прямую взаимосвязь с тяжестью ожирения, ассоциированными с инсулинорезистентностью метаболическими нарушениями и массой /индексом массы миокарда левого желудочка без дифференцированной сопряженности с фенотипической формой ожирения и его нозологической принадлежностью.

7. Особенности морфофункциональной перестройки сердечной мышцы детей и подростков с висцеральным жираотложением характеризуются преобладанием гипертрофических изменений миокарда, а при равномерном – наличием признаков его относительной компенсаторной дилатации. Показатели эхокардиографии, отражающие процессы кардиоремоделирования, прямо сопряжены с тяжестью ожирения, висцеральным жираотложением, повышенной вариабельностью систолического артериального давления днем и диастолического – ночью, высоким пульсовым давлением, а также метаболическими нарушениями – гиперурикемией, гипергомоцистеинемией и гиперлептинемией.

8. Отложение эпикардального жира, толщиной 0,2 см и более, имеет высокую сопряженность с висцеральным жиросотложением, артериальной гипертензией и ее стабилизацией, метаболическими нарушениями (ассоциированными с резистентностью к инсулину), с морфофункциональными показателями миокарда и является объективным диагностическим критерием патологического системного висцерального жиросотложения и прогностическим маркером высокого риска развития метаболического синдрома и кардиоваскулярных осложнений в подростковом возрасте.

9. Дополнительными критериями дифференциальной диагностики экзогенно-конституционального ожирения у детей и подростков являются наличие прямой зависимости степени артериальной гипертензии, диэнцефальных и метаболических нарушений от тяжести ожирения и его прогрессирования; для гипоталамической дисфункции – дебют формирования клинических симптомов поражения гипоталамо-гипофизарной области независимо от фенотипической формы и степени ожирения; для метаболического синдрома характерны опережение тяжести артериальной гипертензии и метаболических нарушений относительно фактической степени ожирения; нигроидный акантоз; отсутствие у девочек с висцеральным жиросотложением менархе к 13 годам; пролонгированное становление менструального цикла; гипоменструальный синдром; гиперлептинемия (с уровнем лептина ≥ 26 нг/мл), соответствующая лептинорезистентности; гиперандрогения у девочек (гипертестостеронемия) и ее сочетание с гиперинсулинемией и/или гиперлептинемией.

10. Факторами риска структурно-геометрической перестройки миокарда и гипертрофии левого желудочка у детей и подростков с равномерным ожирением являются его прогрессирующая тяжесть и степень висцерализации жиросотложения; при висцероабдоминальном ожирении – его тяжесть, повышение среднесуточного уровня систолического артериального давления, его высокая вариабельность днем и диастолического АД ночью, высокое пульсовое давление, а также метаболические нарушения – гиперурикемия, гиперлептинемией, гиперинсулинемия, наличие эпикардального жира толщиной более 0,2 см, и вне зависимости от типа жиросотложения – гипергомоцистеинемия более 10 мкмоль/л.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования развития ожирения в школьном (старше 8 лет) и подростковом возрасте необходимо оценивать течение анте- и постнатального периода (наличие факторов, влияющих на дифференцировку гипоталамо-гипофизарной области), наследственность по ожирению и сопряженным с нарушением пуринового обмена и инсулинорезистентностью заболеваниям, массу тела и морфотип при рождении, динамику массы в первые месяцы жизни. При наличии низкой массы тела или макросомии при рождении, отягощенной наследственности по вышеуказанным заболеваниям, следует оценивать психохарактерологические и эмоционально-личностные особенности, пищевое поведение и проводить HLA-типирование.

2. В педиатрической практике метаболический синдром целесообразно разделять на первичный (генетически-детерминированная инсулинорезистентность) и вторичный, формирующийся на фоне быстро прогрессирующего ожирения (приобретенная ИР). О первичном генезе метаболического синдрома у детей и подростков можно судить по наличию следующих признаков:

- патологически высокая прибавка массы тела с первых месяцев жизни;
- формирование метаболических нарушений на стадии избыточной массы тела и начального ожирения с висцероабдоминальной формой отложения жира (атерогенной дислипидемии, повышения С-пептида, нарушение толерантности к глюкозе, тощаковой гипергликемии, гиперинсулинемии, гиперурикемии, гиперлептинемии, особенно ≥ 26 нг/мл), опережающих по степени фактическую тяжесть ожирения;
- высокая степень гиперурикемии (более 400 мкмоль/л) на стадии избыточной массы тела и первой степени ожирения;
- артериальная гипертензия, опережающая по тяжести (по уровню систолического артериального давления, его стабилизации, относительно ранним срокам формирования поражения органов-мишеней) фактическую степень ожирения;
- отсутствие у девочек с абдоминальным жиротложением (независимо от его тяжести) менархе к 13 годам;
- отсутствие признаков и факторов, свидетельствующих о поражении гипоталамо-гипофизарной области (в ante- и постнатальном периоде).

3. При формировании группы высокого риска развития первичного метаболического синдрома в детском/подростковом возрасте следует оценивать наличие следующих факторов: висцеро-абдоминальное ожирение или висцеро-абдоминальное жиротложение (согласно показателю окружности талии) у детей до 10 летнего возраста; дебют ожирения в раннем возрасте (до 3-х лет); отягощенную наследственность по ожирению (по линии отца или обеим линиям родства) и ассоциированным с инсулинорезистентностью и гиперурикемией заболеваниям; массу тела при рождении ≤ 2500 г; макросомию при рождении; носительство HLA-антигенов гистосовместимости A3 и A11.

4. С целью ранней диагностики системного висцерального жиротложения у детей старше 11 лет (не только при ожирении, но и на стадии избыточной массы тела) необходимо проведение эхокардиографии с визуализацией и определением размеров эпикардального жира по передней стенке правого желудочка. Наличие эпикардального жира толщиной от 0,2 см и более позволяет прогнозировать повышенный риск развития ранних сердечно-сосудистых осложнений и метаболического синдрома в подростковом возрасте.

5. При формировании группы риска ранних сердечно-сосудистых осложнений у детей и подростков с ожирением следует оценивать следующие предикторы морфофункциональной перестройки миокарда: систоло-диастолический характер артериальной гипертензии, ее II степень и

стабильное течение; высокий уровень пульсового давления (преимущественно за счет повышения САД); повышенную вариабельность артериального давления в течение суток; чрезмерное («over-dipper») и недостаточное («non-dipper») его снижение в ночные часы; гиперурикемию, гиперлептинемию с уровнем более 26 нг/мл и их сочетание с висцеральным жиротложением; гипергомоцистеинемию выше 10 ммоль/л; наличие эпикардального жира на передней стенке правого желудочка толщиной ≥ 2 мм.

6. Верификация гипоталамической дисфункции у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением целесообразна при получении объективных данных, свидетельствующих о поражении гипоталамо-гипофизарных структур (наличие в анте- и постнатальном периоде отягощающих факторов, влияющих на дифференцировку гипоталамической области, сочетание в клинике диэнцефальных нарушений, внутричерепной гипертензии, ангиопатии сетчатки, вегетативных и мотивационных расстройств) с их формированием на стадии избыточной МТ или начальной степени ожирения, без сопряженности с его тяжестью и формой жиротложения. Наличие в клинике изолированных стрий и/или их сочетания с диэнцефальными нарушениями не позволяет верифицировать диагноз «гипоталамическое ожирение или гипоталамическая дисфункция».

7. Приоритетными для клинической практики дифференциально-диагностическими критериями метаболического синдрома у детей и подростков являются: нигроидный акантоз, стабильное течение артериальной гипертензии и ее II степень, морфофункциональные гипертрофические изменения миокарда (как изолированные, так и в сочетании с признаками тоногенной дилатации), отложение эпикардального жира толщиной 0,2 см и более, функциональные нарушения менструального цикла по типу гипоменструального синдрома на начальной стадии (I-II степени) висцерального ожирения, отсутствие у девочек с абдоминальным жиротложением (независимо от его тяжести) менархе к 13 годам. Среди метаболических нарушений: гиперурикемия, повышение С-пептида, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности, гипертриглицеридемия $> 1,3$ ммоль/л, лептинорезистентность, гиперандрогения у девочек (гипертестостеронемия и ее сочетание с гиперлептинемией), опережающие по степени фактическую тяжесть ожирения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. К проблеме ожирения у детей / Н. Н. Миняйлова, М. Л. Зевалич, Л. М. Казакова и др. // Проблемы медицины и биологии: материалы науч.-практ. конф. КГМА – Кемерово, 2000. – С. 8-9.
2. Некоторые параметры физического развития школьников г. Кемерово / М. Л. Зевалич, Н. Н. Миняйлова, И. В. Чубаль и др. // Проблемы медицины и биологии: материалы науч.-практ. конф. – Кемерово, 2000. – С. 9-10.
3. **Миняйлова, Н. Н. Социально-генетические аспекты ожирения / Н. Н. Миняйлова // Педиатрия. – 2001. – № 2. – С. 83-87.**

4. Применение сиофора у детей с висцеральным типом ожирения / Н. Н. Миняйлова, М. С. Устьянцева, Т. В. Савенкова и др. // Проблемы медицины и биологии: материалы науч.-практ. конф. КемГМА. – Кемерово, 2001. – Ч. 2. – С. 76.
5. Репродуктивный потенциал девочек, рожденных от матерей с гипоталамическим синдромом / Н. В. Артымук, Н. Н. Миняйлова, Е. П. Зуева и др. // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2001. – № 2. – С. 31-33.
6. **Миняйлова, Н. Н. Диагностические аспекты гипоталамического ожирения и метаболического синдрома у детей / Н. Н. Миняйлова, Л. М. Казакова // Педиатрия. – 2002. – № 4. – С. 98-101.**
7. Миняйлова, Н. Н. Критерии риска метаболического синдрома у подростков / Н. Н. Миняйлова, Л. М. Казакова // Здоровый ребенок - здоровая нация: сб. материалов межрегион. науч.-практ. конф. – Кемерово, 2003. – С. 102-103.
8. Глюкофаж в лечении висцерального ожирения у детей / Н. Н. Миняйлова, Т. С. Хоботкова, Л. М. Казакова и др. // Социально-значимые болезни : сб. материалов межрегион. науч.-практ. конф. – Кемерово, 2004. – С. 57-58.
9. Эпидемиология избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков Кузбасса / Н. Н. Миняйлова, Т. С. Хоботкова, Л. М. Казакова и др. // Современные медицинские технологии в здравоохранении как эффективный путь повышения качества медицинской помощи. Решения и проблемы: сб. материалов межрегион. науч.-практ. конф. — Кемерово, 2004. – С. 211-212.
10. К проблеме «Метаболического синдрома» у подростков и эффективности применения глюкофажа / Ю. И. Ровда, Н. Н. Миняйлова, Т. С. Хоботкова и др. // Вопросы современной педиатрии: сб. материалов X Съезда педиатров России «Пути повышения эффективности медицинской помощи детям». – М., 2005. – С. 448.
11. Ровда, Ю. И. Результаты лечения подростков с артериальной гипертензией и различной физической конституцией / Ю. И. Ровда, Н. Н. Миняйлова, Т. С. Хоботкова // Актуальные вопросы детской кардиологии: сб. материалов междунар. науч.-практ. конф. – Кемерово, 2005. – С. 33.
12. Миняйлова, Н. Н. Влияние метформина на клинико-метаболические параметры при ожирении у детей и подростков / Н. Н. Миняйлова, Т. С. Хоботкова, Ю. И. Ровда // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2006. – № 4. – С. 15-18.
13. Миняйлова, Н. Н. Глюкофаж в лечении метаболического синдрома у детей и подростков / Н. Н. Миняйлова, Т. С. Хоботкова, Ю. И. Ровда // Приоритетный национальный проект «Здоровье»: тез. науч.-практ. конф. VIII специализир. выставки-ярмарки МЕДИНТЕКС. – Кемерово, 2006. – С. 83-85.
14. **Опыт применения глюкофажа для оптимизации лечения ожирения у детей / Т. С. Хоботкова, Ю. И. Ровда, Н. Н. Миняйлова и др. // Педиатрия. – 2006. – № 4. – С. 66-71.**
15. Бунина, Е. Г. Особенности клинико-функциональных параметров у детей и подростков с различными формами артериальной гипертензии / Е. Г. Бунина, Ю. И. Ровда, Н. Н. Миняйлова // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2007 – № 1. – С. 13-18.
16. Значение показателей углеводного обмена в дифференциальной диагностике различных форм ожирения у детей / Н. Н. Миняйлова, Ю. И. Ровда, Т. С. Хоботкова и др. // IX специализированная выставка-ярмарка МЕДИНТЕКС : тез. науч.-практ. конф. – Кемерово, 2007 – С. 174-175.

17. Коррекция углеводного обмена метформином при различных формах ожирения у подростков / Н. Н. Миняйлова, Т. С. Хоботкова, Ю. И. Ровда и др. // Человек и лекарство : сб. материалов XIV Рос. нац. конгр. – М., 2007. – С. 750.
18. Миняйлова, Н. Н. Влияние метформина на клинико-метаболические параметры у детей с различными формами ожирения и артериальной гипертензией / Н. Н. Миняйлова, Ю. И. Ровда // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 3. – С. 102-103.
19. Миняйлова, Н. Н. Клинико-параклинические параллели у детей и подростков с различными формами (стабильной, нестабильной) артериальной гипертензии / Н. Н. Миняйлова, Ю. И. Ровда, Е. Г. Бунина // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 3. – С. 114.
20. Миняйлова, Н. Н. Особенности клинико-функциональных параметров у детей и подростков с различными формами артериальной гипертензии / Н. Н. Миняйлова, Е. Г. Бунина, Ю. И. Ровда // Мать и Дитя в Кузбассе. – Кемерово, 2007. – № 1. – С. 13-18.
21. **Психосоматические особенности личности подростков с артериальной гипертензией / Е. Г. Бунина, Ю. И. Ровда, Н. Н. Миняйлова и др. // Педиатрия. – 2007. – № 2. – С. 28-31.**
22. Взаимосвязь лептина с некоторыми параметрами метаболического синдрома у детей и подростков / Н. Н. Миняйлова, Е. Л. Сундукова, Ю. И. Ровда и др. // Детская кардиология 2008 : тез. V Всерос. конгр. – М., 2008. – С. 224-226.
23. Влияние озонкислородной смеси на клинико-метаболические параметры при лечении конституционально-экзогенного ожирения и метаболического синдрома у подростков / Т. С. Хоботкова, Ю. И. Ровда, Н. Н. Миняйлова и др. // X специализированная выставка-ярмарка МЕДИНТЕКС : тезисы науч.-практ. конф. – Кемерово, 2008. – С. 69-70.
24. Значение гиперлептинемии у детей и подростков с ожирением в сочетании с артериальной гипертензией / Н. Н. Миняйлова, Е. Л. Сундукова, Ю. И. Ровда и др. // X специализированная выставка-ярмарка МЕДИНТЕКС : тез. науч.-практ. конф. – Кемерово, 2008. – С. 48-49.
25. Кузьмич, М. П. Определение риска по сердечно-сосудистым заболеваниям у детей и подростков с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом / М. П. Кузьмич, Н. Н. Миняйлова // Медицина в Кузбассе. – 2008. – Спецвып. № 2: Проблемы медицины и биологии: материалы межрегион. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов. – С. 106-107.
26. Психохарактерологические особенности у современных подростков с гиперурикемией как фактор риска артериальной гипертензии / И. В. Болгова, Ю. И. Ровда, Н. Н. Миняйлова и др. // Детская кардиология 2008 : тез. V Всерос. конгр. – М., 2008. – С. 9-10.
27. Ровда, Ю. И. Метаболическая аномалия конституции у детей: нервно-артрический диатез (пуриноз); гиперурикемия и сопряженные с ней заболевания (подагра, уратная нефропатия, артериальная гипертензия, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа): учебное пособие / Ю. И. Ровда, Л. М. Казакова, Н. Н. Миняйлова. - Кемерово, 2008. - 113 с.
28. Ровда, Ю. И. Сопряженность синдрома ранней реполяризации желудочков гиперурикемией у детей / Ю. И. Ровда, И. В. Болгова, Н. Н. Миняйлова // Детская кардиология 2008 : тез. V Всерос. конгр. – М., 2008. – С. 174-175.
29. 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. – С. 17-22.
30. 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 // *Науки о человеке : материалы IX Междунар. конгр. молодых ученых и специалистов*. - Томск, 2008. – С. 47-48.
31. Хоботкова, Т. С. Результаты озонотерапии у подростков с метаболическим синдромом / Т. С. Хоботкова, Н. Н. Миняйлова, Ю. И. Ровда // *Детская кардиология 2008 : тез. V Всерос. конгр.* – М., 2008. – С. 228-229.
32. Бухтоярова, О. С. Структура малых аномалий сердца среди детей и подростков с различными формами ожирения / О. С., Бухтоярова, Т. С. Хоботкова, Н. Н. Миняйлова // *V съезд врачей ультразвуковой диагностики Сибирского федерального округа (г. Кемерово, 28-29 окт. 2009 г.)*. – Кемерово, 2009. - С. 47-49.
33. Диагностика висцерального (эпикардального) жировоголожения методом эхокардиографии у детей и подростков / Е. Л. Сундукова, Н. Н. Миняйлова, Ю. И. Ровда и др. // *Мать и Дитя в Кузбассе*. – 2009. – № 4. – С. 36-40.
34. Миняйлова, Н. Н. Влияние гиперлептинемии на характер течения артериальной гипертензии у детей и подростков с ожирением / Н. Н. Миняйлова, Е. Л. Сундукова, Ю. И. Ровда // *Актуальные вопросы педиатрии: сб. тез. XIII Всерос. конгр.* – М., 2009. – С. 228-229.
- 35. Миняйлова, Н. Н. Гиперлептинемия и ее клиничко-метаболические ассоциации при синдроме инсулинорезистентности у детей и подростков / Н. Н. Миняйлова, Е. Л. Сундукова, Ю. И. Ровда // *Педиатрия*. – 2009. – № 6. – С. 6-13.**
36. Результаты анализа медико-социального анамнеза у детей и подростков с гиперурикемией / И. В. Болгова, Ю. И. Ровда, Н. Н. Миняйлова и др. // *Мать и Дитя в Кузбассе*. - 2009. – № 2. – С. 37-41.
37. Роль гиперлептинемии в формировании артериальной гипертензии у детей и подростков с ожирением в зависимости от типа жировоголожения / Е. Л. Сундукова, Н. Н. Миняйлова, Ю. И. Ровда и др. // *XI специализированная выставка-ярмарка МЕДИНТЕКС : тез. науч.-практ. конф.* – Кемерово, 2009. – С. 10-11.
38. Саховский, А. А. Ассоциативные связи массы тела при рождении с параметрами физического развития и артериального давления в юношеском возрасте / С. А. Саховский, Н. Н. Миняйлова // *Медицина в Кузбассе*. – 2009. Спецвып. № 3: Проблемы медицины и биологии: материалы межрегион. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов. – С. 153-154.
39. 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 специализированная выставка-ярмарка МЕДИНТЕКС : тез. науч.-практ. конф.* – Кемерово, 2009. – С. 5-6.
40. 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. – С. 3-8.

41. 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»: сб. материалов науч.-практ. конф. – Кемерово, 2010. – С. 87-88.
42. **Взаимосвязь низкой массы тела при рождении с маркерами метаболического синдрома у подростков с ожирением / Н. Н. Миняйлова, Е. Л. Сундукова, Ю. И. Ровда и др. // Педиатрия. - 2010. – № 5. – С. 24-32.**
43. Взаимосвязь уровня гомоцистеина крови с нарушением пуринового обмена и метаболическим синдромом у детей и подростков / Ю. Н. Шишкова, Н. Н. Миняйлова, Е. Л. Сундукова и др. // XII Международная специализированная выставка-ярмарка «Мединтекс»: сб. материалов науч.-практ. конф. – Кемерово, 2010. – С. 86-87.
44. Ганина, А. В. Дисметаболическая уратная нефропатия у детей и подростков с ожирением / А. В. Ганина, Н. Н. Миняйлова // Медицина в Кузбассе. – 2010. – Спецвып. № 1: Проблемы медицины и биологии : материалы межрегион. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов, посвящ. 50-летию КемГМА. – С. 69.
45. **Данные катамнеза физического развития и клинико-метаболического статуса подростков с низкой и крупной массой тела при рождении / Н. Н. Миняйлова, Е. Л. Сундукова, О. Н. Регель и др. // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2010. – № 4. – С. 22-27.**
46. Клепикова, И. С. Влияние массы тела при рождении на массу миокарда левого желудочка у подростков с ожирением / И. С. Клепикова, Н. Н. Миняйлова // Медицина в Кузбассе. – 2010. – Спецвып. № 1: Проблемы медицины и биологии : материалы межрегион. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов, посвящ. 50-летию КемГМА. – С. 115-116.
47. **Метаболические нарушения как факторы риска прогрессирования артериальной гипертензии у детей и подростков / Е. Г. Бунина, Н. Н. Миняйлова, Ю. И. Ровда и др. // Педиатрия. - 2010. – № 3. – С. 6-9.**
48. Миняйлова, Н. Н. Клинико-метаболические факторы риска структурно-геометрической перестройки сердечной мышцы у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением / Н. Н. Миняйлова, Е. Л. Сундукова, Ю. И. Ровда // Мать и Дитя в Кузбассе. - 2010. – № 2. – С. 15-21.
49. Ровда, Ю. И. Вопросы лечения и профилактики метаболического синдрома у детей и подростков / Ю. И. Ровда, Н. Н. Миняйлова, Л. М. Казакова // Педиатрия. - 2010. – № 5. – С. 150-155.
50. Ровда, Ю. И. Некоторые аспекты метаболического синдрома у детей и подростков / Ю. И. Ровда, Н. Н. Миняйлова, Л. М. Казакова // Педиатрия. - 2010. – № 4. – С. 111-115.
51. Ровда, Ю. И. Толщина эпикардального жира как маркёр системного висцерального жирового отложения и ранних кардиоваскулярных осложнений у детей и подростков / Ю. И. Ровда, Н. Н. Миняйлова, Е. Л. Сундукова // Педиатрия. - 2010. – № 5. – С. 51-56.
52. **Факторы риска развития первичной артериальной гипертензии у детей и подростков / Е. Г. Бунина, Н. Н. Миняйлова, Ю. И. Ровда и др. // Врач. - 2010. – № 1. – С. 40-43.**
53. Hyperleptinamia as an additional marker of the metabolic syndrome in children and adolescents with overweight and obesity / Ye. L. Sundukova, N. N. Minyaylova, Yu.

- N. Shishkova et al. // Family health in the XXI century : papers of the XIV Int. Scient. Conf. – Rimini-Perm, 2010. - P. II. - P. 413-414.
54. Генеалогический анамнез детей и подростков с избыточным отложением жира в аспекте связи с кардиоваскулярным риском /Е. Л. Сундукова, Н. Н. Миняйлова, Ю. Н. Шишкова и др. // Многопрофильная больница: проблемы и решения : материалы XV юбил. Всерос. науч.-практ. конф. (г. Ленинск-Кузнецкий, 8-9 сент. 2011 г.). – Новосибирск, 2011. – С. 295-296.
55. Миняйлова, Н. Н. Особенности пищевого поведения детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением / Н. Н. Миняйлова, Е. Л. Сундукова, Е. Ю. Денисова // Многопрофильная больница: проблемы и решения: материалы XV юбил. Всерос. науч.-практ. конф. (г. Ленинск-Кузнецкий, 8-9 сент. 2011 г.). – Новосибирск, 2011. – С. 271.
56. Миняйлова, Н. Н. Отношение шансов или относительный риск развития метаболического синдрома в молодом возрасте у лиц, рожденных с низкой и крупной массой /Н. Н. Миняйлова, Е. Л. Сундукова, Ю. И. Ровда. // Сердечно-сосудистые заболевания: от первичной профилактики до высоких технологий в повседневной практике : сб. материалов IV Съезда кардиологов Сиб. федерального округа. – Кемерово, 2011. – С. 119-120.
57. Способ диагностики висцерального жиротложения методом эхокардиографии у детей и подростков: **пат. 2427319 Рос. Федерация: МПК А61В008/00 / Ю. И. Ровда, Е. Л. Сундукова, Н.Н. Миняйлова и др.; - № 2009120843/14, зарег. 27.08.2011.**
58. Сундукова, Е. Л. Метаболические маркеры гипертрофии миокарда левого желудочка у детей и подростков с избыточным отложением жира / Е. Л. Сундукова, Н. Н. Миняйлова, Ю. И. Ровда // Сердечно-сосудистые заболевания: от первичной профилактики до высоких технологий в повседневной практике: сб. материалов IV съезда кардиологов Сиб. федерального округа. – Кемерово, 2011. – С. 168-169.
59. Шишкова, Ю. Н. Структура уратного поражения почек у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением / Ю. Н. Шишкова, Н. Н. Миняйлова, Е. Л. Сундукова // Многопрофильная больница: проблемы и решения : материалы XV юбил. Всерос. науч.-практ. конф. (г. Ленинск-Кузнецкий, 8-9 сент. 2011 г.). – Новосибирск, 2011. – С. 306-307.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- HbA_{1c} – гликированный гемоглобин
 АД – артериальное давление
 АГ – артериальная гипертензия
 ВУП АД – величина утреннего подъема артериального давления
 ГБ – гипертоническая болезнь
 ГГЦ – гипергомоцистеинемия
 ГД – гипоталамическая дисфункция
 ГИ – гиперинсулинемия
 ГЛ – гиперлептинемия
 ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
 ГС – гипоталамический синдром
 ГСПП – гипоталамический синдром пубертатного периода
 гТГ – гипертриглицеридемия
 ГЦ – гомоцистеин

ГУ – гиперурикемия
гХС – гиперхолестеринемия
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДЭА-С – дегидроэпиандростерон сульфат
ЗВУР – задержка внутриутробного развития
ИВ – индекс времени
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела (индекс Кетле)
ИР – инсулинорезистентность
ИРИ – иммунореактивный инсулин
КА – коэффициент атерогенности
КДР /КДО ЛЖ – конечный диастолический размер, объем левого желудочка
КСР /КСО ЛЖ – конечный систолический размер, объем левого желудочка
КЭО – конституционально-экзогенное ожирение
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ЛП – левое предсердие
МЖП – межжелудочковая перегородка
МК – мочева кислота
МС – метаболический синдром
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
МТ – масса тела
НМЦ – нарушение менструального цикла
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, НГН – нарушение гликемии натощак
ОБ – окружность бедер, ОТ – окружность талии
ОГТТ – оральная глюкозо-толерантная проба
ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка
ОХС – общий холестерин
ПЖ – правый желудочек
ПП – пищевое поведение
ПР – половое развитие
ПЮД – пубертатно-юношеский диспитуитаризм
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СИ – суточный индекс
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
СПЯ – синдром поликистоза яичников
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СУП АД – скорость утреннего подъема артериального давления
ТГ – триглицериды
ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
ТТГ – тиреотропный гормон
Т_{общ.} – тестостерон общий
УО – ударный объем
ФВ – фракция выброса
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ХС ЛПВП / ЛПНП – холестерин липопротеидов высокой, низкой плотности
ЭХО-КГ – эхокардиография

