

Ранние предикторы метаболического синдрома у детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта, имеющих избыточную массу тела

М.И. Дубровская¹, Ю.Г. Мухина¹, Н.Г. Гуманова², А.М. Олферьев², В.А. Метельская²

¹ ГОУ ВПО “Российский государственный медицинский университет Росздрава”; ² ФГУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии”. Москва, Россия

Early predictors of metabolic syndrome in overweight children with upper digestive tract pathology

M.I. Dubrovskaya¹, Yu.G. Mukhina¹, N.N. Gumanova², A.M. Olferyev², V.A. Metelskaya²

¹ Russian State Medical University; ² State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Цель. Изучить ранние предикторы метаболического синдрома (МС) у детей (n=200) в возрасте 10-15 лет с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта, в зависимости от массы тела (МТ).

Материал и методы. Основную группу (ОГ) составили 127 детей (46 девочек и 81 мальчик) с превышением МТ разной степени. Группу сравнения (ГС) составили 73 ребенка (29 девочек и 44 мальчика) с нормальной МТ. В сыворотке крови, взятой натощак, исследовали показатели липидного спектра, концентрацию глюкозы, уровень базального инсулина, лептина и адипонектина, концентрацию конечных стабильных метаболитов оксида азота (NO).

Результаты. У детей с избыточной МТ по сравнению с детьми, имеющими нормальную МТ, выявлен статистически значимый рост частоты инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, уровня лептина и повышение отношения лептин/адипонектин в сыворотке крови. Атерогенные сдвиги в липидном спектре и изменения показателя концентрации метаболитов NO отсутствовали. Полученные результаты могут свидетельствовать об обратимости формирования МС в детском возрасте.

Заключение. Активные лечебно-профилактические мероприятия, направленные на изменение пищевого поведения и образа жизни, могут привести к нормализации МТ и снижению риска формирования атерогенных метаболических нарушений у детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта.

Ключевые слова: метаболический синдром, избыточная масса тела, жировая ткань, заболевания верхних отделов пищеварительного тракта, дети 10-15 лет.

Aim. To study early predictors of metabolic syndrome (MS) in 10-15-year-old children (n=200) with upper digestive tract pathology, in regard to their body mass (BM).

Material and methods. The main group (MG) included 127 children (46 girls, 81 boys) with increased BM. The control group (CG) consisted of 73 children (29 girls, 44 boys) with normal BM. Fasting serum levels of lipids, glucose, insulin, leptin, adiponectin, and final stable NO metabolites were measured.

Results. Compared to children with normal BM, overweight children had significantly higher prevalence of insulin resistance and hyperinsulinemia, as well as higher leptin levels and increased ratio of serum leptin/adiponectin. No atherogenic changes in lipid profile or NO metabolite concentrations were observed. The results obtained pointed to potential reversibility of MS in children.

Conclusion. Active treatment and prevention, aimed at diet and lifestyle modification, could normalize BM and reduce the risk of atherogenic metabolic disturbances in children with upper digestive tract pathology.

Key words: Metabolic syndrome, overweight, fat tissue, upper digestive tract pathology, 10-15-year-old children.

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: 8 (495) 628-94-17

e-mail: VMetelskaya@gnicpm.ru

[¹Дубровская М.И. — доцент кафедры детских болезней №2, ¹Мухина Ю.Г. — заведующая кафедрой детских болезней №2, ²Гуманова Н.Г. — с.н.с. отдела изучения биохимических маркеров, ²Олферьев А.М. — заведующий клинико-диагностической лабораторией, ²Метельская В.А. (*контактное лицо) — в.н.с. отдела изучения биохимических маркеров].

Метаболический синдром (МС), основными компонентами которого считают абдоминальное ожирение (АО), атерогенные сдвиги в спектре липопротеидов, повышенное артериальное давление (АД) и гипергликемия натощак, ассоциируется с инсулинорезистентностью (ИР), вялотекущим хроническим воспалением и дисфункцией сосудистого эндотелия. В литературе есть указания на то, что эти нарушения могут формироваться с детского возраста, особенно у детей с избыточной массой тела (ИзМТ) и ожирением (Ож) [1]. Своевременная диагностика МС чрезвычайно важна для выявления лиц с ИзМТ и Ож, у которых высока вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД), а также для активного проведения профилактических мероприятий. Распространенность Ож нарастает во всем мире и особенно интенсивно у детей [2], одновременно увеличивается частота диагностики МС. Согласно последним исследованиям, у > 2 млн. подростков, большинство из которых имеют ИзМТ, присутствуют признаки МС [3]. По результатам выборочных исследований, в России ИзМТ имеют не менее 30% населения и 25% страдают Ож. В детском возрасте Ож имеют 5,5%, проживающих в сельской местности, и 8,5% — в городской [4].

Развитие и рост организма ребенка в детстве и период пубертата сопровождаются закономерными анатомо-физиологическими и метаболическими изменениями; каждый период детства отличается своими особенностями как в норме, так и при различных заболеваниях. Использование критериев МС, принятых для взрослой популяции, у детей и подростков считается спорным [3]. Консенсус Международной Диабетической Федерации (МДФ) определил необходимость дальнейших исследований с целью поиска четких критериев диагностики детского МС. В настоящее время для детей в возрасте 10-16 лет МДФ утверждены следующие критерии МС: повышение в сыворотке крови содержания триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) $< 1,03$ ммоль/л, повышение глюкозы $\geq 5,6$ ммоль/л [5].

На приеме у гастроэнтеролога дети с ИзМТ составляют до 30% пациентов [6]. Если у взрослых частота и тяжесть течения эзофагита, нарушения моторики, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни тесно коррелируют со степенью избытка МТ [7-9], то у детей в целом отсутствуют различия в частоте заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта в зависимости от МТ [10-12]. Частота поражений пищевода по результатам эндоскопического исследования достигает 70% и не зависит от МТ [13].

Важными факторами формирования патологии верхних отделов пищеварительного тракта являются отягощенная наследственность по заболеваниям

пищеварительной системы, стрессы, нарушения пищевого поведения, приводящие к развитию ИзМТ и Ож [14,15]. Для детей, страдающих заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта и имеющих превышение МТ, характерно увеличение количества общего белка в рационе при дефиците белка животного происхождения при сниженном количестве потребления углеводов по сравнению с возрастной нормой [12].

Увеличение МТ (ИзМТ и Ож) является результатом хронического положительного энергобаланса и регулируется эндокринной и центральной нервной системами. Жировая ткань рассматривается как активный эндокринный орган с высокой метаболической активностью. Адипоциты продуцируют и секретируют протеины — адипокины, которые действуют как настоящие гормоны, регулирующие потребление и расход энергии. Многие из этих гормонов вносят существенный вклад в развитие атеросклероза и хронического воспалительного процесса [16] и рассматриваются как биомаркеры дисфункции основных метаболических систем организма.

Лептин — гормон, продуцируемый жировыми клетками и циркулирующий в крови в свободной и связанной формах. Уровень лептина в сыворотке крови отражает суммарный энергетический резерв жировой ткани и изменяется при кратковременных нарушениях энергетического баланса и изменениях концентрации некоторых цитокинов и гормонов, также циркулирующих в крови. Связывание лептина со специфическими рецепторами в гипоталамусе изменяет экспрессию ряда нейропептидов, регулирующих нейроэндокринную функцию, потребление и расход энергии в организме [17].

Содержание лептина в сыворотке крови с прогрессированием Ож возрастает у мужчин и женщин, но при любой степени Ож концентрация лептина в крови у женщин выше, чем у мужчин. Половой диморфизм лептина, циркулирующего в крови, не наблюдается ни в детстве, ни в раннем пубертате, но он становится очевидным в позднем пубертате, что предполагает наличие взаимосвязи между лептином, уровнем половых гормонов и индексом МТ (ИМТ) [18]. Высокий уровень лептина в сыворотке крови является независимым предиктором накопления факторов риска (ФР) ССЗ как у детей с нормальной или ИзМТ, так и в обследуемой группе в целом [19].

Еще один гормон, продуцируемый жировой тканью, адипонектин, обладает антиатерогенным, антидиабетическим и противовоспалительным действиями. Концентрация адипонектина в сыворотке крови одна из самых высоких по сравнению с другими адипокинами. Адипонектин, вероятно, улучшает чувствительность рецепторов к инсулину, и ингибирует воспаление в стенке сосудов. При Ож уровень гормона снижен, а при уменьшении

МТ возрастает. Гипоадипонектинемия может способствовать развитию ИР и ускорять атерогенез при ИзМТ [16].

Одним из наиболее ранних проявлений атеросклеротических заболеваний считают дисфункцию сосудистого эндотелия; патофизиологически она связана с последующим прогрессированием атеросклероза и его клиническими осложнениями. Среди факторов, оказывающих повреждающее действие на эндотелий кровеносных сосудов, следует назвать как хорошо известные ФР ССЗ, включая артериальную гипертонию (АГ), дислипотедемию (ДЛП), ИР, сахарный диабет (СД), так и окислительный стресс, хроническое воспаление и продукцию жировой тканью проатерогенных адипокинов [20]. Дисфункция эндотелия при АО обусловлена снижением продукции оксида азота (NO) или его биодоступности [21].

NO опосредует целый ряд физиологических процессов, включая регуляцию сосудистого тонуса, плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, формирование иммунного ответа и нейротрансмиссию, торможение пролиферации гладкомышечных клеток [22]. Одновременно снижение концентрации NO, синтезирующегося в эндотелиальных клетках сосудистой стенки, считают одной из основных причин дисфункции эндотелия (ДЭ), имеющей место при таких патологических состояниях, как ДЛП, СД 2 типа, АГ, сердечная недостаточность [23]. ДЭ, обусловленная сниженной продукцией NO, считается одним из ранних маркеров атеротромбоза и ишемической болезни сердца [22,24].

Поскольку период полового созревания имеет свои анатомо-физиологические и ярко выраженные метаболические особенности, можно предположить существование ранних предикторов МС у детей с ИзМТ.

Цель настоящего исследования — изучить отклонения показателей функционирования основных метаболических систем организма у детей в возрасте 10-15 лет, с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта, в зависимости от МТ.

Материал и методы

Обследованы 200 детей в возрасте 10-15 лет, страдающих заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта. Основную группу (ОГ) составили 127 детей (46 девочек и 81 мальчик) с превышением МТ разной степени. Группу сравнения (ГС) составили 73 ребенка (29 девочек и 44 мальчика) с нормальной МТ. Все дети находились под наблюдением в отделении старшего возраста, поликлиническом отделении и консультативно-диагностическом центре ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова.

У всех детей в день исследования утром натощак осуществляли забор крови из локтевой вены. Сыворотку крови получали центрифугированием при 4°C в течение 15 мин при 2500 об/мин. Содержание ХС и ТГ в сыво-

ротке крови оценивали энзиматически на автоанализаторе “Airone-200” (Италия) с помощью наборов фирмы “Human” (Германия). Содержание ХС ЛВП определяли тем же методом после осаждения из сыворотки апо-В-содержащих липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛНП и ЛОНП) Na-солью фосфовольфрамовой кислоты. Уровень ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда. Концентрацию глюкозы определяли глюкозооксидазным методом на том же анализаторе и с использованием наборов той же фирмы.

Уровень базального инсулина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов фирмы DSL, США. ИР оценивали по индексу НОМА, который хорошо коррелирует с данными эугликемического “клэмп-теста”. Индекс НОМА — это отношение произведения концентраций инсулина и глюкозы натощак к коэффициенту 22,5 [25]. ИР диагностировали при значении индекса НОМА > 3,2. Гиперинсулинемией (ГИ) считали повышение концентрации базального инсулина > 18 мкЕД/мл или выброс инсулина > 150 мкЕД/мл при проведении стандартного глюкозотолерантного теста с определением уровня инсулина в трех точках. Результаты оценивали по нормативам базального инсулина [26].

Уровни лептина и адипонектина в сыворотке крови также определяли методом ИФА с использованием коммерческих наборов фирмы DSL, США (лептин) и BioVendor, Чехия (адипонектин).

Концентрацию конечных стабильных метаболитов NO (сумму нитратов и нитритов в сыворотке крови) измеряли колориметрическим методом с помощью реактива Грисса в собственной модификации [27].

При статистическом анализе использовали статистический пакет NCSS-2004 и PASS-2005 (NCSS, США). Для анализа частоты ГИ и ИР применяли модуль NCSS/Commonly Used Procedures/Analysis /Two Proportions Test; нижняя граница доверительного интервала (ДИ) рассчитывалась по методу logarithm (Katz). Статистические характеристики уровней лептина и адипонектина определяли в модуле Descriptive Statistics. Поскольку гипотеза H0 о нормальности выборки отвергалась, сравнение групп производили с помощью критерия Манна-Уитни-Вилкоксона (модуль Two-Sample Test Report).

Результаты и обсуждение

Группа обследованных детей с избыточным весом была разделена на 2 подгруппы в зависимости от ИМТ. В качестве критерия оценки степени превышения МТ у детей использовали рекомендованные ВОЗ величины SDS (Standard Deviation Score) (таблица 1). Для определения этого параметра применяли программу, которая вычисляет стандартное отклонение ИМТ (Growth Analyser 3.5, Dutch Growth Foundation).

Таблица 1
Оценка МТ в зависимости от SDS ИМТ

МТ	SDS по ИМТ
Нормальная	-0,99–0,99
Избыточная	1,0–1,99
Ож Умеренное	2,0–2,49
Морбидное	> 2,5

Таблица 2

Показатели спектра липопротеидов (Ме)
в сыворотке крови детей, страдающих
заболеваниями верхних отделов пищеварительного
тракта в зависимости от МТ

Показатель	Норма	ОГ n=34	ГС n=24
ХС, ммоль/л	Мальчики 3,08 – 5,23 Девочки 3,21 – 5,20	4,40	4,45
ТГ, ммоль/л	Мальчики 0,36 – 1,41 Девочки 0,42 – 1,48	0,95	0,89
ХС ЛВП, ммоль/л	Мальчики 0,96 – 1,91 Девочки 0,96 – 1,91	1,12	1,28
ХС ЛНП, ммоль/л	Мальчики 1,66 – 3,44 Девочки 1,76 – 3,52	2,66	2,62

В ОГ ИзМТ (SDS = 1,07-1,99) имели 82 ребенка, 45 детей страдали Ож (SDS = 2,02-3,52). Установлено, что по показателю SDS различия достоверны на уровне значимости $p \leq 0,01$, а по возрасту и росту различия отсутствуют; иными словами, по этим показателям группы были однородны.

С целью выявления ранних предикторов МС у детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта и ИзМТ изучали содержание показателей тех метаболических систем, нарушение которых сопряжено с развитием МС у взрослых, в первую очередь, спектр липопротеидов, показатели ИР, уровень конечных стабильных метаболитов NO в сыворотке крови.

Анализ липидного профиля был выполнен у 34 детей из ОГ (13 девочек и 21 мальчик) с ИзМТ (SDS=1,8) и 24 детей из ГС (10 девочек и 14 мальчиков) с нормальной МТ (SDS=0,39). Различия в содержании липидов сыворотки крови у детей с ИзМТ и нормальной МТ отсутствовали; показатели липидного спектра в обеих группах не превышали значений, принятых за норму для детей соответствующего возраста и пола (таблица 2). Полученные данные согласуются с итогами Боголусского исследования, в котором показано, что положительная корреляция между МТ и уровнем ХС ЛНП появляется лишь в возрасте > 22 лет, у младших участников корреляция отсутствовала [28].

Ранняя диагностика нарушения обмена углеводов у детей и подростков позволяет, в большинстве случаев, предупредить развитие СД в молодом воз-

расте. В таблице 3 представлены результаты анализа частоты нарушений углеводного обмена у детей, страдающих заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта в зависимости от МТ. Из ОГ в анализ включены 56 детей (23 девочки и 33 мальчика) с ИзМТ (SDS=1,83); ГС составили 20 детей (7 девочек и 13 мальчиков) с нормальной МТ (SDS=0,2).

Согласно проведенному анализу, у детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта и ИзМТ уровень глюкозы натощак не превышал физиологической нормы и был одинаков в обеих группах. ГИ по базальному инсулину и ИР у детей с ИзМТ выявлялись статистически значимо чаще, чем у детей из ГС.

Анализ уровня в сыворотке крови конечных стабильных метаболитов NO как показателей функциональной активности сосудистого эндотелия не выявил различий между детьми, страдающими заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта с ИзМТ и нормальной МТ: значения Ме и Мин-Макс составили: 64 (34,15-302,87) мкМ суммарных нитратов и нитритов в ОГ (n=32) и 67,5 (35,3-253,67) мкМ в ГС (n=24), соответственно.

Результаты определения концентрации важнейших маркеров функциональной активности жировой ткани — лептина и адипонектина — в сыворотке крови детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта в зависимости от МТ представлены в таблице 4. Из ОГ в анализ вошли 28 детей (12 девочек и 16 мальчиков) с ИзМТ (SDS=1,71); ГС составил 21 ребенок (8 девочек и 13 мальчиков) с нормальной МТ (SDS=0,09). Концентрация лептина в сыворотке крови детей с ИзМТ достоверно выше по сравнению с показателями у детей с нормальной МТ. У детей с ИзМТ обнаружена значимая корреляционная связь между степенью превышения МТ и уровнем лептина ($r=0,82$).

Были проанализированы зависимости уровня лептина в сыворотке крови детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта от пола и МТ. Хотя объем выборки не позволяет оценить уровень значимости различий медианы в подгруппах девочек и мальчиков, следует отметить, что у детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта и ИзМТ отсутствует половой диморфизм концентрации лептина в сыворотке

Таблица 3

Нарушения обмена углеводов у детей, страдающих заболеваниями верхних
отделов пищеварительного тракта в зависимости от МТ, Ме

Показатель	ОГ n=56	ГС n=20	Критерий χ^2	Нижняя граница 95%ДИ
Глюкоза крови натощак, < 5,6 ммоль/л	4,8	4,8	$p > 0,05$	-
ИР НОМА > 3,2	54%	15%	$p < 0,001$	1,4
ГИ по базальному инсулину > 18 мкЕД/мл	38%	5%	$p < 0,002$	1,3

Таблица 4

Содержание лептина, адипонектина и их соотношение в сыворотке крови детей, страдающих заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта, в зависимости от МТ

Группа	Лептин, нг/мл	Адипонектин, мкг/мл	Лептин/Адипонектин
	Ме (Мин-Макс)	Ме (Мин-Макс)	Ме (Мин-Макс)
ОГ n=28	16,8 (0,7–70)	8,4 (2,4–18)	$2,5 \cdot 10^{-3}$ (0,2–15,86)·10 ⁻³
ГС n=21	2,6 0,2–33	10,4 (2,8–19)	$0,25 \cdot 10^{-3}$ (0,02–4,25)·10 ⁻³
p между группами	< 0,01	0,04	< 0,01

крови (Ме лептина у девочек — 18 нг/мл, мальчиков — 15,2 нг/мл), в то время как у детей из ГС половой диморфизм сохраняется (Ме лептина у девочек — 8,3 нг/мл, мальчиков — 0,9 нг/мл).

Концентрация адипонектина в группе детей с ИзМТ оказалась достоверно ниже, чем в ГС, хотя показатели гормона не выходят за пределы существующих норм. Для мальчиков 6–12 лет нормальный уровень адипонектина составляет $10,8 \pm 3,3$ мкг/мл, для девочек 6–12 лет — $12,3 \pm 4,5$ мкг/мл [19]. В 13 лет Ме нормального уровня адипонектина в сыворотке крови у мальчиков составляет 8,6 мкг/мл, у девочек — 10,4 мкг/мл. В 16 лет — 7,9 и 9,9 мкг/мл соответственно [29].

Доказано, что лептин и адипонектин обладают про- и антиатерогенными свойствами, соответственно, а величина отношения лептин/адипонектин рассматривается как новый маркер атеросклероза [30] и дополнительный компонент МС при тяжелом Ож у взрослых пациентов [31].

Рассчитано отношение лептин/адипонектин в сыворотке крови детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта в зависимости от МТ; полученные результаты представлены в таблице 4. У детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта и с ИзМТ величина отношения лептин/адипонектин, как показателя функциональной активности жировой ткани, статистически значимо выше, чем у детей с нормальной МТ.

Таким образом, в работе выполнен комплексный анализ показателей важнейших метаболических систем, нарушения которых лежат в основе ряда хронических неинфекционных заболеваний у взрослых. Оценка обмена углеводов показала, что ИР, оцениваемая и как ГИ, и по индексу НОМА, обнаруживали достоверно чаще у детей с ИзМТ по сравнению с детьми с нормальной МТ. До настоящего времени единые критерии оценки ИР, особенно у детей и подростков, отсутствуют. Трактовка ее у подростков противоречива и затруднительна, поскольку в период пубертата вследствие снижения чувствительности рецепторов к инсулину, это состояние расценивается как физиологическое. У детей с ИзМТ и не имеющих заболеваний пищеварительного тракта, ИР при-

сутствует с той же частотой ~ 47%, что и в настоящем исследовании [32]. Полученные результаты позволяют предположить, что причиной нарушения углеводного обмена у детей с избыточной МТ в большинстве случаев является алиментарный фактор, а формирование патологии пищеварительной системы вторично и, как правило, служит следствием нарушения пищевого поведения, диетических погрешностей и развивающихся метаболических нарушений. В предыдущих исследованиях [33] частота выявления ИР у детей, страдающих заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта и имеющих превышение МТ, не зависела от степени ее превышения ($p > 0,05$). Отмечено отсутствие корреляционной связи ($r = 0,1$) между уровнем базального инсулина и степенью превышения МТ (ИзМТ и Ож). Согласно литературным данным имеет место тесная корреляция между превышением МТ и развитием ИР [34], однако эти исследования проводились среди детей старшего возраста и среди взрослых. Возможно, отсутствие корреляции между степенью превышения МТ и ИР является особенностью более раннего детского возраста.

Анализ компонентов, наличие которых у взрослых позволяет диагностировать МС, среди группы детей с экзогенным Ож (средний возраст $10,1 \pm 2,3$ лет) показал, что чаще всего встречается увеличение окружности талии, как свидетельство АО, и АГ, а самыми редкими признаками МС оказались ДЛП и базальная ГИ. При этом значения индекса НОМА и степени базальной ГИ как показателей ИР статистически значимо возрастали ($p < 0,05$) при наличии ≥ 3 компонентов МС [35].

Работы, выполненные на крысах, показали, что при отсутствии ограничений в диете у животных развивалась гиперлептинемия, лептинорезистентность, ГИ, ИР, нарушение толерантности к глюкозе, СД и ДЛП [5]. Исследователи, опираясь на данные, полученные в эксперименте и при клинических работах, предположили, что скорее гиперлептинемия, чем ГИ может играть ключевую роль в генезе ССЗ [3].

У детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта концентрация лептина в сыворотке крови зависит от МТ, при этом половой

диморфизм гормона нарушается у детей с ИзМТ. Согласно данным литературы у мальчиков уровень лептина статистически значимо ниже ($p=0,0006$), чем у девочек, а у детей с ИзМТ концентрации лептина статистически значимо выше ($p=0,0001$), чем у детей с нормальной МТ [36]. Исследование, проведенное среди здоровых школьников 10-18 лет, показало, что уровень лептина зависит как от пола, так и от степени полового созревания ребенка (оценка по Таннеру I $\rightarrow$ V). Среднее значение уровня лептина у девочек препубертатного возраста (Таннер I) $7,15 \pm 7,03$ нг/мл, а у девочек периода зрелого пубертата (Таннер V) $9,78 \pm 5,97$ нг/мл ($p>0,05$); корреляция между содержанием лептина и уровнем полового развития по Таннеру отсутствовала. Ме лептина в группе 80 девочек в возрасте 10-16 лет составляла 6 нг/мл. У мальчиков, наоборот, получено снижение уровня циркулирующего лептина в период полового созревания с $5,13 \pm 4,61$ нг/мл (Таннер I) до $2,23 \pm 2,31$ нг/мл (Таннер V), хотя различия статистически незначимы. Ме лептина в группе 95 мальчиков в возрасте 10-16 лет составляла 2 нг/мл. Количество жировой массы коррелировало ($r=0,85$, $p<0,0001$) с уровнем лептина. Различия в концентрации лептина у детей зависят от количества жировой ткани, ИМТ и пола ребенка. Поскольку у девочек и мальчиков состав тела в период пубертата изменяется неодинаково, уровень лептина отражает эти половые отличия [18]. Одновременно, в другом исследовании у девочек с нормальной МТ отмечалось равномерное нарастание уровня лептина в сыворотке крови в течение периода полового созревания с 2,51 нг/мл (Ме) Таннер I до 6,24 нг/мл (Ме) Таннер V. У мальчиков с нормальной МТ, наоборот, максимальный уровень лептина в сыворотке крови имел место в начале периода полового созревания 2,19 нг/мл (Ме) Таннер II, снижаясь до 0,71 нг/мл (Ме) Таннер V [37]. Достижение пороговой величины жировой МТ является необходимым для инициации процессов полового созревания и поддержания фертильности у женщин. Вероятно, лептин является медиатором между жировой массой (аккумулирование энергии) и гипоталамо-гипофизарно-гонадной осью у человека. У самок мышей лептин стимулирует половое развитие и репродуктивную функцию [18].

Полученный уровень гиперлептинемии по Ме близок к показателям лептина у детей 10-18 лет,

страдающих Ож, у которых отсутствовал половой диморфизм лептина, а уровень гормона составлял 18,1-18,9 нг/мл [19]. Обращает на себя внимание тот факт, что уровень лептина в сыворотке крови у детей с ИзМТ и Ож практически одинаковый. Это, по-видимому, свидетельствует о раннем развитии гиперлептинемии уже у детей с ИзМТ при достижении "критического уровня" жировой ткани, продуцирующей лептин.

У детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта и ИзМТ уровень адипонектина достоверно ниже, а величина отношения лептин/адипонектин достоверно выше, чем у детей с нормальной МТ. В работах последних лет, посвященных изучению ФР ССЗ у страдающих Ож детей и подростков, снижение уровня адипонектина рассматривается как независимый предиктор МС и фактор высокого риска развития ССЗ [19,38].

В настоящей работе у детей в возрасте 10-15 лет с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта и ИзМТ по сравнению с детьми, имеющими нормальную МТ, были обнаружены значительные метаболические изменения: статистически значимое возрастание частоты ИР, уровня лептина и повышение отношения лептин/адипонектин в сыворотке крови.

В совокупности, результаты данного исследования позволяют предположить, что нарушения, предшествующие формированию МС в детском возрасте, обнаруживают у детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта не только при сформировавшемся Ож, а уже при ИзМТ. Вероятно, именно достижение определенного количества жировой ткани — "критической массы", способствует развитию ИР, нарушению продукции лептина и адипонектина и, в итоге, развитию комплекса аномалий, предшествующего МС и СД. Полученные результаты позволяют рассчитывать на то, что активные лечебно-профилактические мероприятия, начинающиеся с детского возраста, и направленные, прежде всего, на изменение пищевого поведения и образа жизни, помогут нормализовать МТ и снизить риск формирования атерогенных метаболических нарушений у детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта.

Литература

1. Martos R, Valle M, Morales RM, et al. Changes in body mass index are associated with changes in inflammatory and endothelial dysfunction biomarkers in obese prepubertal children after 9 months of body mass index SD score loss. *Metabolism* 2009; May 27 [Epub ahead of print].
2. Rocchini AP. Childhood obesity and a diabetes epidemic. *N Engl J Med* 2002; 346: 854-5.
3. Pietrobelli A, Malavolti M, Battistini NC, Fuiano N. Metabolic syndrome: a child is not a small adult. *Int J Pediatr Obes* 2008; 3(Suppl 1): 67-71.
4. Петеркова В.А., Ремизов О.В. В кн.: "Ожирение" (под ред. акад. РАН, РАМН И.И. Дедова и член-корр. РАМН Г.А. Мельниченко). Москва "МИА" 2004: 312-30.
5. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, et al. (IDF Consensus Group). The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007; 8 (5): 299-306.
6. Elitsur Y, Lawrence Z. The prevalence of obesity and elevated liver enzymes in children at a university gastroenterology clinic. *W V Med J* 2004; 100(2): 67-9.

7. Fisher B, Pennathur A, Mutnick J. Obesity correlates with gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 2290-4.
8. Lauren B, Gerson LB. The impact of body mass index, GERD symptom duration, tobacco and alcohol consumption and family history on a Barrets esophagus prediction. *Dig Dis Week* 2003; M1760.
9. El-Serag H, Graham D, Satia J. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1243-50.
10. Комиссарова М.Ю., Новикова В.П., Юрьев В.В. Особенности питания подростков с различным трофологическим статусом, страдающих хроническим гастродуоденитом. *Вестник СПб Мед акад им. И.И. Мечникова*. СПб 2007; 3: 48-53.
11. Гурьева Е.Н., Корнеев Д.В., Ковалева А.В. и др. Сопутствующая гастродуоденальная патология у детей с метаболическим синдромом. *Вопр детской диетол* 2007; 5 (1): 41-2.
12. Карян Г.Л. Особенности метаболического и психологического статуса у детей с патологией верхних отделов ЖКТ и превышением массы тела. Автореф диссерт канд мед наук. Москва 2008.
13. Цветков П.М. Алгоритм эндоскопической диагностики заболеваний пищевода у детей. Автореф диссерт канд мед наук. Москва 2002.
14. Ogden C, Yanovski S, Carrol M, et al. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology* 2007; 132: 2087-100.
15. Timlin MT, Pereira MA, Story M, Neumark-Sztainer D. Breakfast eating and weight change in a 5-year prospective analysis of adolescents: Project EAT (Eating Among Teens). *Pediatrics* 2008; 121 (3): e638-45.
16. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obesity Res* 2004; 12 (6): 962-71.
17. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999; 130: 67-80.
18. Brand o CMA, Lombardi MT, Nishida SK, et al. Serum leptin concentration during puberty in healthy nonobese adolescents. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36 (10): 1293-6.
19. Yoshinaga M, Sameshima K, Tanaka Y, et al. Adipokines and the Prediction of the Accumulation of Cardiovascular Risk Factors or the Presence of Metabolic Syndrome in Elementary School Children. *Circ J* 2008; 72(11): 1874-8.
20. Meyers MR, Gokce N. Endothelial dysfunction in obesity: etiological role in atherosclerosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2007; 14 (5): 365-9.
21. Taddei S, Ghiadoni L, Salvetti G, et al. Obesity and endothelial dysfunction. *G Ital Cardiol (Rome)* 2006; 7 (11): 715-23.
22. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-42.
23. Kojda G, Harrison D. Interactions between NO and reactive oxygen species: pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 562-71.
24. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 572-9.
25. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
26. Диагностика и лечение синдрома гиперандрогении у девочек подростков. Методические рекомендации № 42 ЭНЦ РАМН 2005; 15 с.
27. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови человека. *Клин лабораторн диагн* 2005; 6: 15-8.
28. Parizkova J, Hils A. Childhood obesity: Prevention and treatment. *USA* 2001; 422 p.
29. Punthakee Z, Delvin EE, O'Loughlin J, et al. Adiponectin, adiposity, and insulin resistance in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (6): 2119-25.
30. Teta D, Maillard M, Halabi G, Burnier M. The leptin/adiponectin ratio: potential implications for peritoneal dialysis. *Kidney Int Suppl* 2008; 108: S112-8.
31. Labruna G, Pasanisi F, Nardelli C, et al. UCP1 -3826 AG+GG genotypes, adiponectin and leptin/adiponectin ratio in severe obesity. *J Endocrinol Invest* 2009. [Epub ahead of print].
32. Ооржак У.С. Клинико-анамнестическая характеристика и особенности апоптоза адипоцитов у детей с ожирением. Автореф диссер канд мед наук. Красноярск 2006.
33. Дубровская М.И., Карян Г.Л., Усачева Е.М., и др. Особенности метаболического и психологического статуса детей, страдающих заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта и имеющих избыточную массу тела. *Вопр современ детск диетол* 2008; 6 (6): 5-10.
34. Bonadonna RC, Groop L, Kraemer N, et al. Obesity and insulin resistance in humans: a dose-response study. *Metabolism* 1990; 39 (5): 452-9.
35. Bueno G, Bueno O, Moreno LA, et al. Diversity of metabolic syndrome risk factors in obese children and adolescents. *J Physiol Biochem* 2006; 62 (2): 125-33.
36. Venner AA, Doyle-Baker PK, Lyon ME, Fung TS. A meta-analysis of leptin reference ranges in the healthy paediatric prepubertal population *Ann Clin Biochem* 2009; 46: 65-72.
37. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (9): 2904-10.
38. Gilardini L, McTernan PG, Girola A, et al. Adiponectin is a candidate marker of metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Atherosclerosis* 2006; 189(2): 401-7.

Поступила 29/06-2009