

3. Сторожаков Г. И., Верещагина Г. С., Малышева Н. В. Стратификация риска и выбор клинической тактики у пациентов с пролапсом митрального клапана // Серд. недостат. – 2001. – Т. 2, № 6. – С. 287–290.

4. Ягода А. В., Гладких Н. Н. Малые аномалии сердца. – Ставрополь: изд. СтГМА, 2005. – 248 с.

5. Яковлев В. М., Нечаева Г. И., Викторова И. А. Взгляд клинициста на проблему дисплазии соединительной ткани. Классификационная концепция // Дисплазия соединительной ткани: Материалы симпозиума. – Омск: изд-во ОГМА, 2002. – С. 3–10.

6. Яковлев В. М., Нечаева Г. И. Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. – Изд. Омской государственной мед. академии, 1994. – 217 с.

7. Земцовский Э. В. Соединительно-тканые дисплазии сердца. – СПб: «Политекс», 2000. – Изд. 2-е испр. и доп. – 115 с.

8. Земцовский Э. В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. Аналитический обзор. – СПб: «Ольга», 2007. – 80 с.

9. Земцовский Э. В., Малев Э. Г., Парфенова Н. Н. и др. Есть ли смысл выделять самостоятельный синдром дисплазии соединительной ткани сердца? // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14. № 1. – Приложение 2. – С. 18–23.

10. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B., Tsipouras P., Wenstrup R. J. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology,

Villefranche, 1997 // American Journal of Medical Genetics. – 1998. – № 77 (1). – P. 31–37.

11. Bonow R. O. et al. ACC/AHA 2006 Guideline for the Management of Patient with Valvular Heart Disease // Circulation. – August 1, 2006. – P. 148.

12. De Paepe A., Devereux R. B., Deitz H. C. et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome // American Journal of Medical Genetics. – 1996. – № 62. – P. 417–426.

13. Faivre L., Collod-Beroud G., Child A. et al. Contribution of molecular analyses in diagnosing Marfan syndrome and type I fibrillinopathies: an international study of 1009 probands // Journal of Medical Genetics. – 2008. – № 45. – P. 384–390.

14. Freed L. A., Benjamin E. J., Levy D. et al. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study // J Am Coll Cardiol. – 2002. – № 40. – P. 1298–1304.

15. Grahame R., Bird H. A., Child A. The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS) // Journal of Rheumatology. – 2000. – № 27 (7). – P. 1777–1779.

16. Sillence D. O., Senn A., Danks D. M. Genetic heterogeneity of osteogenesis imperfecta // J. Med. Genet. – 1979. – № 16. – P. 101–116.

Поступила 20.04.2009

М. А. КОВАРЕНКО, Л. А. РУЯТКИНА

РОЗОВЫЕ СТРИИ ПРИ ОЖИРЕНИИ: ГИПОТАЛАМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ИЛИ ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ?

Курс клинической и неотложной эндокринологии

ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»,
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52. E-mail: komar@cn.ru, тел. (383) 2223204

Дискутируются классификационная принадлежность и патогенез симптомокомплекса ожирения с негроидным акантозом и розовыми стриями у подростков. Проведено открытое сравнительное исследование 200 детей и подростков (103 мальчика, 97 девочек) с ожирением в возрасте $12,3 \pm 2,2$ года, разделенных на группы в зависимости от наличия розовых стрий. Проанализировано влияние пола, длительности ожирения, антропометрических параметров, а также показателей липидного обмена и гормонального спектра на состояние инсулинорезистентности. Полученные данные демонстрируют дебют метаболического синдрома у детей и подростков при ожирении с розовыми стриями. Предполагаются нарушения метаболизма соединительной ткани.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, гипоталамический синдром, ожирение, негроидный акантоз, розовые стрии, подростки.

М. А. KOVARENKO, L. A. RUJATKINA

ADIPOSIITY WITH STRIAE DISTENSAR: HYPOTHALAMIC SYNDROME OR CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA?

*The course of the clinical and emergency endocrinology SEI HPE Novosibirsk state medical university,
Russia, 630091, Novosibirsk, Krasnyj avenue, 52. E-mail: komar@cn.ru, tel. (383) 2223204*

«Hypothalamic syndrome» in domestic practice is adiposity with acantosis nigricans and striae distensae. The diagnostic classification is discuss. There were 200 obese children (103 boys, 97 girls) in the age $12,3 \pm 2,2$ years who underwent studies to assess the effects of sex, duration of obesity, BMI, anthropometric data, lipids and hormone profile on insulin resistance. The group 1 was made by 56 patients with obesity; group 2 – 144 children, suffering obesity with striae distensae. Conclusions. The received data show a debut of a metabolic syndrome in childhood and adolescents who suffering adiposity with striae distensae. The family anamnesis on an arterial hypertension and a diabetes type 2; obesity and acantosis nigricans up to puberty bring the contribution in insulin resistance during puberty. Mesenchymal dysplasia suppose.

Key words: connective tissue dysplasia, hypothalamic syndrome, adiposity, acantosis nigricans, striae distensae, teenagers.

В отечественной эндокринологической практике при выраженных степенях ожирения у подростков, сопровождающихся негроидным акантозом и розовыми стриями, принято диагностировать «нейроэндокринную форму гипоталамического синдрома». В этом контексте гипоталамический синдром в России значительно распространен и встречается у 8% подростков [3], достигая по результатам профилактических осмотров у девушек-подростков даже 12,4% [2]. У подавляющего большинства обследованных при визуализации гипоталамо-гипофизарной области структурных изменений выявить не удается.

В зарубежной литературе гипоталамическое ожирение диагностируют намного реже [4]: при органическом поражении гипоталамо-гипофизарной области, часто с сочетанным дефицитом тропных гормонов гипофиза, и при ряде генетических синдромов. Описаны лишь единичные случаи идиопатической гипоталамической дисфункции у детей, сопровождающиеся ожирением [8]. Розовые стрии, расцениваемые отечественными эндокринологами как «гипоталамические стигмы», в зарубежной литературе описывают как дерматологическую проблему, связанную с ожирением и натяжением кожи, возможно, у лиц с дисплазией соединительной ткани [9]. Таким образом, существуют разночтения в понимании сути гипоталамического синдрома, а следовательно, подходов к лечению этого состояния.

Целью исследования явился сравнительный анализ анамнестических, биохимических и гормональных характеристик детей и подростков, страдающих неосложненным конституционально-экзогенным ожирением и ожирением с розовыми стриями – так называемым «гипоталамическим синдромом».

Материалы и методы

В исследование было включено 200 детей и подростков (97 девочек и 103 мальчика) с ожирением, манифестировавшим в возрасте от 1 до 16 лет; длительность ожирения составила ($M \pm S$) $5,5 \pm 3,8$ года.

Проведены клиническое обследование, антропометрия с вычислением индекса массы тела (ИМТ) в $\text{кг}/\text{м}^2$ и отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Для выражения избытка веса в виде непрерывной переменной оценивался относительный ИМТ = (ИМТ реальный/50 перцентиль ИМТ для соответствующего пола и возраста) $\times 100$ [7]. Данные о возрасте дебюта ожирения получены при анализе амбулаторных карт пациентов. Наследственный анамнез по сахарному диабету, ожирению и артериальной гипертензии собран при опросе родителей, учитывались заболевания у родственников до 2-й степени родства. Выполнен оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ), исследованы уровни холестерина, триглицеридов, базальная концентрация иммунореактивного инсулина (ИРИ), кортизола, пролактина, тиреотропного гормона (ТТГ).

Дизайн исследования. Критерием включения было ожирение, диагностированное как превышение 95 перцентили индекса массы тела (ИМТ) для соответствующего возраста и пола. Не включались дети и подростки с вторичным ожирением, пациенты с базальным уровнем кортизола, превышающим референс-значения, а также получавшие ранее терапию по поводу избыточного веса. Обследованных пациентов, средний возраст которых составил ($M \pm S$) $12,3 \pm 2,2$ года, разделили на две группы сравнения. У 56 пациентов (32 мальчика, 24 девочки) диагностировано конституционально-экзогенное неосложненное ожирение (группа 1); группу 2

составили 144 ребенка (71 мальчик, 73 девочки), страдающих ожирением с розовыми стриями.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «Statistica», версия 6.0. Параметры в тексте и таблицах имеют следующие обозначения: n – объем анализируемой подгруппы, Me (25 пц; 75 пц) – медиана и межквартильный размах, M – среднее, S – стандартное отклонение, m – ошибка среднего, R – коэффициент корреляции Спирмена, p – достигнутый уровень значимости.

Использовались следующие методы статистического анализа: проверка нормальности распределения количественных признаков с использованием критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса; U -тест Манна-Уитни, анализ таблиц сопряженности, хи-квадрат Пирсона, двусторонний критерий Фишера, ранговый корреляционный анализ.

Результаты

Статистически значимым было отличие групп по возрасту: ($M \pm S$) $10,7 \pm 1,9$ года в группе 1 и $13,0 \pm 1,8$ года – в группе 2 ($p = 0,001$), а также по продолжительности заболевания: в группе 1 медиана составила 3,5 года, в группе 2 – 6,5 года ($p = 0,0003$). По возрасту дебюта ожирения группы были сравнимы: Me (25 пц; 75 пц) составила 7 (5; 9) лет в группе 1 и 7 (5; 10) лет в группе 2 ($p > 0,05$).

Частота встречаемости негроидного акантоза статистически значимо превалировала во второй группе детей (46,2% против 17,9% в первой группе). Отягощенный по артериальной гипертензии семейный анамнез в группе с неосложненным ожирением отмечен у 21,6% в отличие от 38,2% у детей с ожирением с розовыми стриями ($p = 0,046$). В то же время наследственная отягощенность в обследованных группах по ожирению (соответственно 39,2 и 29,5%) и сахарному диабету 2-го типа (9,8 и 8,7%) не различалась ($p > 0,05$).

Обнаружены статистически значимые различия между группами по характеристикам инсулинемии/инсулинорезистентности. Так, показатели базальной инсулинемии в группе 2 были статистически значимо ($p = 0,0002$) выше и составили (Me [25 пц; 75 пц]) $13,20$ (9,10; 18,60) мкЕд/мл в отличие от группы 1 – $7,50$ (5,10; 9,80) мкЕд/мл. Индекс НОМА – суррогатный маркер инсулинорезистентности – у детей группы 2 был также достоверно ($p = 0,001$) выше – $2,24$ (1,53; 3,56) усл. ед. в сравнении с пациентами группы 1 – $1,31$ (0,76; 1,71) усл. ед. Достоверных различий между группами по уровню гликемии в ходе ОГТТ не отмечено ($p > 0,05$). Другие лабораторные и гормональные показатели (холестерин, триглицериды, ТТГ, пролактин, кортизол) между группами также не различались.

Показатели липидного спектра не коррелировали с сывороточными уровнями гормонов, аутоиммунными параметрами и анамнестическими характеристиками в обеих группах больных. Только у мальчиков, страдающих ожирением с розовыми стриями, обнаружена корреляция средней силы между уровнями ТТГ и НОМА-индексом ($R = 0,50$; $p = 0,04$), а среди девочек этой же группы – между базальной инсулинемией и отношением ОТ/ОБ ($R = 0,48$; $p = 0,02$).

Обсуждение

Классическое представление о типичном начале «гипоталамического синдрома» в пубертатном возрасте расходится с полученными данными: продолжительность ожирения в группе 2 статистически значимо

превышала «стаж» заболевания у пациентов группы 1. В группе 2 средние значения ИМТ, а также относительный ИМТ статистически значимо превышали показатели в группе 1. В обеих группах мальчики имели более высокий относительный ИМТ ($p=0,001$).

Значения ОТ в группе детей, страдающих ожирением с розовыми стриями (у мальчиков Ме (25 пц; 75 пц) 101,5 (93,0; 107,0) см, у девочек – 89,0 (86,0; 96,0) см), сопоставимы с диагностическими для висцерального перераспределения жировой ткани у взрослых [1]. Медиана значения индекса ОТ/ОБ у девочек, превышающая 0,8, позволила диагностировать абдоминальное ожирение в обеих группах. Выявленная зависимость между относительным ИМТ и ОТ в допубертатном возрасте, а также относительным ИМТ и отношением ОТ/ОБ в пубертатный период согласуется с мнением R. W. Taylor et al. (2000) о том, что у детей младшего возраста характер распределения жира более точно оценивается с помощью окружности талии, а не отношения ОТ/ОБ [10].

Показана корреляционная зависимость относительно ИМТ от длительности ожирения ($R=0,31-0,53$; $p\leq 0,005$), свидетельствующая о его прогрессирующем характере. Корреляции значений ОБ с продолжительностью ожирения и относительного ИМТ не получено, что соотносится с литературными данными о том, что индекс ОБ малоинформативен в отношении факторов риска [5].

Негроидный акантоз, расцениваемый в отечественной литературе как «гипоталамическая стигма», общепризнан за рубежом как клинический маркер инсулинорезистентности. Этот признак статистически значимо чаще регистрировался у пациентов группы 2, хотя и в группе пациентов с неосложненным ожирением такую «гипоталамическую стигму» имел почти каждый 5-й пациент. В группе 2 отмечен более высокий уровень базальной инсулинемии ($p=0,003$).

Одновременно наличие инсулинорезистентности у детей этой группы отражали показатели индекса НОМА как по результатам сравнительного анализа ($p=0,001$), так и по абсолютным значениям индекса в соответствии с мнением H. Kawabe et al. (2000), описывающих показатели НОМА у здоровых подростков как $1,66\pm 0,49$ усл. ед. [7]. Выявленная гиперинсулинемия и инсулинорезистентность у пациентов группы 2 обосновывают значение акантоза как клинического признака инсулинорезистентности.

Таким образом, группа пациентов, страдающих ожирением с розовыми стриями, в отличие от детей с неосложненным ожирением характеризуется комплексом патогенетически связанных между собой признаков: избыточным отложением висцеральной жировой ткани, негроидным акантозом, базальной гиперинсулинемией и повышением индекса НОМА. Другими словами, дети и подростки с этим вариантом ожирения обладают клиническими и лабораторными характеристиками инсулинорезистентности. Несмотря на то что в проведенном исследовании мы не выявили значимых различий по уровню холестерина и триглицеридов между двумя группами, медиана уровня холестерина в обеих группах превышала референсные значения.

Понятие «метаболический синдром» помимо метаболических расстройств включает артериальную гипертензию. В связи с этим представляет интерес высокая частота наследования гемодинамических расстройств у детей, страдающих ожирением с розовыми стриями (38,2% в группе 2 против 21,6% в группе 1;

$p=0,046$). Полагаем, что выявленная наследственная отягощенность по артериальной гипертензии служит дополнительным фактом в пользу синдрома инсулинорезистентности с дебютом в пубертате, возможно, в сочетании с мезенхимальной дисплазией.

Необходимо отметить, что наследственная отягощенность в обследованных группах по ожирению (соответственно 39,2% и 29,5%) и сахарному диабету 2-го типа (9,8% и 8,7%) не различалась ($p>0,05$). Наши результаты по ряду позиций совпадают с данными K. J. Hunt et al. (2000), установивших, что наличие в семейном анамнезе ожирения слабо коррелирует с метаболическим синдромом (исключая наследственные формы); наиболее часто коррелируют сахарный диабет и артериальная гипертензия [6].

Результаты проведенного нами исследования демонстрируют кардинальные характеристики метаболического синдрома взрослых при ожирении с розовыми стриями у подростков. Стрии у этой категории пациентов появляются, вероятно, как результат натяжения кожи из-за быстрой прибавки массы тела, без других клинических и лабораторных маркеров гиперкортицизма и гипоталамической дисфункции. Этиология стрий до сегодняшнего дня окончательно не определена, даже гистологические изменения, обнаруженные различными авторами, достаточно противоречивы, особенно это касается эластических волокон [9, 11]. Единственное, в чем все исследователи сходятся: стрии всегда являются следствием натяжения – спонтанного появления стрий не бывает.

По-видимому, представляет интерес исследование маркеров метаболизма соединительной ткани у этой категории пациентов, особенно до развития клинически выраженных нарушений углеводного обмена. Подобный взгляд на проблему может принципиально изменить подходы к диагностике и профилактике сердечно-сосудистых осложнений метаболического дисбаланса.

Таким образом, так называемый «гипоталамический синдром пубертатного периода» демонстрирует кардинальные клинические и лабораторные маркеры метаболического синдрома взрослых. В развитие метаболических нарушений в период полового созревания вносят вклад отягощенность семейного анамнеза по артериальной гипертензии и сахарному диабету 2-го типа, дебют ожирения до пубертата, наличие негроидного акантоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 456 с.
2. Сутурина Л. В., Колесникова Л. И. Основные патогенетические механизмы и методы коррекции репродуктивных нарушений у больных с гипоталамическими синдромами. – Новосибирск: «Наука», 2001. – 134 с.
3. Терещенко И. В. Эндокринные расстройства у юношей и девушек в пубертатном периоде. – М., 1991. – 68 с.
4. Bray G. A. Definition, measurement, and classification of the syndromes of obesity // *Int J Obes.* – 1978. – № 2 (2). – P. 99–112.
5. Freedman D. S., Dietz W. H., Srinivasan S. R., Berenson G. S. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents // *The Bogalusa Heart Study.* – *Pediatrics.* – 1999. – № 103. – C. 1175–1182.
6. Hunt K. J., Heiss G., Sholinsky P. D., Province M. A. Familial history of metabolic disorders and the multiple metabolic syndrome: the NHLBI family heart study // *Genet Epidemiol.* – 2000. – № 19 (4). – P. 395–409.

7. Kawabe H., Murata K., Shibata H. et al. Participation in school sports clubs and related effects on cardiovascular risk factors in young males // *Hypertens Res.* – 2000. – № 23 (3). – P. 227–232.

8. North K. N., Ouvrier R. A., McLean C. A., Hopkins I. J. Idiopathic hypothalamic dysfunction with dilated unresponsive pupils: report of two cases // *J Child Neurol.* – 1994. – № 9 (3). – P. 320–325.

9. Pierard G. E., Nizet J. L., Adant J. P. et al. Tensile properties of relaxed excised skin exhibiting striae distensae // *J Med Eng Technol.* – 1999. – № 23 (2). – P. 69–72.

10. Taylor R. W., Jones I. E., Williams S. M., Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3–19 y // *American Journal of Clinical Nutrition.* – 2000. – № 72 (2). – P. 490–495.

11. Zheng P., Lavker R. M., Kligman A. M. Anatomy of striae // *Br J Dermatol.* – 1985. – № 112 (2). – P. 185–193.

Поступила 08.06.2009

Т. А. НАГАЕВА¹, И. И. БАЛАСHEВА², Д. А. ПОНОМАРЕВА¹

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА ЭРИТРОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ

¹Кафедра поликлинической педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней
ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Росздрава,
Россия, 643050, г. Томск, Московский тракт, 2. Тел. (3822) 531427;

²кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета
ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Росздрава,
Россия, 643050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: polped@ssmu.tomsk.ru, тел. (3822) 532304

В результате скринингового осмотра 482 школьников 7–12 лет установлено, что фенотипические проявления дисплазии соединительной ткани (ДСТ) наблюдались у 18% детей. Исследовано состояние структурно-метаболического статуса эритроцитов периферической крови у 51 ребенка с ДСТ. Выявлены изменения поверхностной архитектоники эритроцитов, снижение концентрации тиоловых групп и липопротеидов, повышение содержания диеновых конъюгатов, усиление активности ферментов антиоксидантной системы. Степень выраженности клинических проявлений соединительно-тканной недостаточности у детей сопоставима с нарушениями структурно-метаболического статуса эритроцитов, системы перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: школьники, эритроциты периферической крови, дисплазия соединительной ткани.

T. A. NAGAEVA¹, I. I. BALASHEVA², D. A. PONOMAREVA¹

CLINICAL EVALUATION OF THE STRUCTURE-METABOLIC STATUS DISORDERS OF PERIPHERAL BLOOD ERYTHROCYTES IN CHILDREN WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

¹Department of the polyclinic pediatrics with the course of children diseases diagnostics,
SEI HPE Siberian state medical university of Roszdrav,
Russia, 643050, Tomsk, Moskovskij highway, 2. Tel. (3822) 531427;

²Department of the faculty pediatrics with the course of children diseases of the general faculty,
SEI HPE Siberian state medical university of Roszdrav,
Russia, 643050, Tomsk, Moskovskij highway, 2. E-mail: polped@ssmu.tomsk.ru, tel. (3822) 532304

As a result of a screening examination of 482 schoolchildren aged 7 to 12 years there were established that 18% children had connective tissue dysplasia (CTD) phenes. Structural and metabolic status of peripheral blood erythrocytes was studied in 51 children with CTD. There were revealed modifications superficial architectonics of red cells, decreased thiol groups and lipoproteins, increased content of diene conjugates and antioxidant activity. Degree of manifestation of CTD clinical signs correlated with structural and metabolic abnormalities of erythrocytes, increased lipid oxidative processes.

Key words: schoolchildren, peripheral blood erythrocytes, connective tissue dysplasia.

В настоящее время исследователями показано, что структурно-функциональная некомпетентность эритрона у детей может возникать при некоторых патологических процессах, сопровождающихся воспалением, опухолевым ростом, хронической гипергликемией [3, 4].

В последние годы обсуждаются механизмы вовлечения в патологический процесс мембраны эритроцитов с позиции существования типовых неспецифических механизмов нарушения молекулярной организации плазматических мембран. Однако в условиях генетически