

Состояние сердечно-сосудистой системы у детей и подростков с ожирением и артериальной гипертензией

И.В. Трушкина, И.В. Леонтьева

The cardiovascular system in children with obesity and arterial hypertension

I.V. Trushkina, I.V. Leontyeva

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Обследованы 189 подростков в возрасте от 12 до 18 лет с эссенциальной артериальной гипертензией, ассоциированной с экзогенно-конституциональным ожирением. Результаты исследования свидетельствуют о том, что частота диагностики стабильной формы эссенциальной артериальной гипертензии у подростков растет пропорционально степени увеличения массы тела, и каждый лишний килограмм приводит к росту систолического артериального давления на 0,36 мм рт.ст., а диастолического — на 0,1 мм рт.ст. Для подростков с артериальной гипертензией, сочетающейся с ожирением, в половине случаев характерно нарушение циркадного профиля артериального давления. Структурная адаптация сердечно-сосудистой системы к избыточной массе тела проявляется дилатацией полости левого предсердия, умеренным утолщением миокарда левого желудочка, ремоделированием миокарда чаще по типу эксцентрической гипертрофии и повышением биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции, выраженность которых коррелирует со степенью ожирения и инсулинорезистентностью.

Ключевые слова: подростки, ожирение, артериальная гипертензия, ремоделирование миокарда, эндотелиальная дисфункция, циркадный профиль.

One hundred and eighty-nine adolescents aged 12 to 18 years with essential hypertension associated with exogenous constitutional obesity were examined. The findings suggest that the diagnosis rate of stable essential hypertension in the adolescents increases in proportion to the magnitude of body weight gain and each extra kg results in elevations of systolic and diastolic blood pressures by 0,36 and 0,1 mm Hg, respectively. An impaired circadian blood pressure profile is typical of adolescents with arterial hypertension accompanied by obesity in half the cases. The structural adaptation of the cardiovascular system to overweight appears as left atrial dilatation, moderate left ventricular wall thickening, myocardial remodeling by the type of eccentric hypertrophy, and increased biochemical markers of endothelial dysfunction, the magnitude of which correlates with obesity degree and insulin resistance.

Key words: adolescents, obesity, arterial hypertension, myocardial remodeling, endothelial dysfunction, circadian profile.

Последнее десятилетие характеризуется повышенным интересом ученых к течению различных заболеваний на фоне ожирения. Его частота настолько велика, что приобрела характер неинфекционной пандемии. Влияние избыточной массы тела на формирование сердечно-сосудистой патологии не вызывает сомнений, однако до сих пор не изучены патогенетические механизмы повышения уровня артериального давления при ожирении. Определение клинических особенностей течения эссенциальной артериальной гипертензии у подростков с ожирением является актуальной проблемой педиатрии.

Известно, что пациенты, страдающие артериальной гипертензией в течение длительного времени,

предрасположены к поражению органов-мишеней, в том числе к гипертрофии левого желудочка. По данным литературы, вероятность развития гипертрофии левого желудочка у лиц с нормальной массой тела составляет 5,5%, а у лиц с ожирением — 29,9% [1]. В связи с этим имеется настоятельная необходимость определения ранних признаков структурно-функциональных изменений сердца и сосудов на этапах формирования и прогрессирования ожирения. Ранними маркерами развития гипертрофии миокарда у пациентов с артериальной гипертензией могут служить как гемодинамические (артериальное давление, гидростатическое давление, процессы вазоконстрикции), так и негемодинамические факторы (катехоламины, наследственная предрасположенность, инсулинорезистентность, ренин-ангиотензиновая система, ожирение) [2–7]. Для получения углубленных данных о патогенезе артериальной гипертензии у лиц с избыточной массой тела важно проводить оценку состояния системы нейрогуморальной регуляции гемодинамического гомеостаза, исследовать взаимоотношения суточного ритма ар-

© И.В. Трушкина, И.В. Леонтьева, 2011

Ros Vestn Perinatol Pediat 2011; 4:47–56

Адрес для корреспонденции: Трушкина Ирина Владимировна — к.м.н., ст.н.с. отделения сердечно-сосудистой патологии МНИИ педиатрии и детской хирургии

Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., руководитель того же отделения

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

териального давления, состояния миокарда и вегетативной нервной системы.

Цель работы: установить особенности циркадного профиля артериального давления и оценить взаимосвязи структурно-функциональной перестройки сердца и сосудов, вегетативного гомеостаза и биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции у подростков с артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В отделении детской кардиологии НИИ кардиологии СО РАМН обследованы 189 подростков в возрасте от 12 до 18 лет с первичным ожирением I — III степени и зарегистрированным повышением уровня артериального давления выше 95% для соответствующего пола, роста и возраста не менее чем на трех врачебных приемах с интервалом 10–14 дней. Средний возраст обследованных составил $14,7 \pm 1,9$ года. Преобладали юноши (73,3%). Пациенты были разделены на три группы в зависимости от степени ожирения:

1-я группа — 112 (53,3%) подростков с экзогенно-конституциональным ожирением I степени (индекс Кетле 30–34,9 кг/м²);

2-я группа — 60 (28,6%) подростков со II степенью ожирения (индекс Кетле 35–39,9 кг/м²);

3-я группа — 17 (8,1%) подростков с III степенью ожирения (индекс Кетле более 40 кг/м²).

В исследование не включались подростки с вторичными формами ожирения и симптоматической артериальной гипертензией. На момент плани-

рованного обследования пациенты не получали гипотензивные препараты, препараты для коррекции инсулинорезистентности и снижения массы. Группу контроля составили 22 практически здоровых подростка, сопоставимых с обследуемыми по полу и возрасту.

Проведено обязательное стандартное обследование, которое включало: антропометрию, забор крови для определения биохимических маркеров метаболического синдрома и эндотелиальной дисфункции, эхокардиографию и суточное мониторирование артериального давления.

Суточное мониторирование артериального давления проводилось с помощью носимых мониторов АД «Medilog CX» фирмы Oxford (Англия) по общепринятой методике [2]. По данным мониторирования верифицированы варианты артериальной гипертензии: феномен «гипертонии белого халата», лабильная и стабильная артериальная гипертензия.

Состояние функции левого желудочка и центральной гемодинамики оценивали по данным эхокардиографии с помощью ультразвуковых сканеров «Ultramark 9 HDI-ATL» (США) и «ASPEN» (Acuson, США) по общепринятой методике. Массу миокарда левого желудочка рассчитывали по формуле, предложенной R. Devereux (1995). Гипертрофия левого желудочка в подростковом возрасте диагностировалась в случае, когда индекс массы миокарда левого желудочка (г/м^{2,7}) превышал 95% распределения для соответствующего пола [8]. Тип геометрической модели левого желудочка определяли, исходя из значений индекса массы миокарда и индекса относительной толщины стенки левого желудочка. За норму относительной толщины стенки у детей и подростков при-

Таблица 1. Лабораторные методы исследования: параметры и диагностические критерии

Параметр	Диапазон нормальных значений
Биохимические и иммуноферментные методы	
Гликемия натощак	3,3–5,5 ммоль/л
Инсулин натощак	2,1–30,8 мкМЕ/мл
Индекс инсулинорезистентности НОМА	<2,77
Мочевая кислота	Юноши <300 мкмоль/л, девушки <276 мкмоль/л, взрослые <363 мкмоль/л
Триглицериды	<1,7 ммоль/л
Липопротеиды высокой плотности	>1,03 ммоль/л (муж), >1,29 ммоль/л (жен); >1,03 ммоль/л подростки до 16 лет, 16–18 лет — критерии взрослых
Индекс атерогенности	<2,0
Концентрация катехоламинов в моче	Адреналин 22–109 нмоль/сут; норадреналин — 136–620 нмоль/сут
Фактор Виллебранда	50–150%
Фибриноген	2–4 г/л
Радиоиммунологические методы	
Кортизол	260–720 нмоль/л

нимали значения 0,40 [8]. Диагностические критерии лабораторных показателей приведены в табл. 1.

Результаты описательного анализа количественных параметров представлены в виде оценок выборочного среднего (*Mean*) и стандартного отклонения (*SD*), а также в виде медианы (*Me*) и верхнего-нижнего квартилей [$Q_1 - Q_3$]. В качестве методов установления статистической значимости различий между группами по порядковому признаку применялись непараметрические методы (критерий Манна — Уитни, диспер-

сионный анализ Крускала — Уоллиса). Для описания связей между порядковыми признаками использовался непараметрический корреляционный анализ: вычислялись ранговые корреляции Спирмена. Все статистические расчеты были проведены в программном пакете Statistica 6.1. Поправка на пол и возраст не проводилась в связи с тем, что основным критерием разделения на группы сравнения был принят индекс Кетле, который учитывает индексацию на пол и возраст ребенка при определении 90 и 95%.

Таблица 2. Средние показатели артериального давления и пульса по результатам суточного мониторингирования артериального давления у подростков с ожирением, ассоциированным с артериальной гипертензией, и в группе контроля

Показатель	Статистический параметр	Группа детей				<i>p</i>
		контрольная, <i>n</i> =22	1-я (ожирение I степени), <i>n</i> =103	2-я (ожирение II степени), <i>n</i> =54	3-я (ожирение III степени), <i>n</i> =16	
Сутки						
САД, мм рт.ст.	<i>Mean(SD)</i>	110,2 (6,0)	122,7 (10,1)	126,4 (10,9)	133,7 (13,3)	<0,001
	<i>Me</i>	110,3	122,3	125,0	131,8	
	$[Q_1-Q_3]$	[107,0—112,0]	[116,2—130,]	[121,0—134,0]	[124,5—146,0]	
ДАД, мм рт.ст.	<i>Mean(SD)</i>	63,8 (6,4)	68,6 (7,0)	71,4 (7,5)	71,1 (4,0)	<0,001
	<i>Me</i>	62,0	69,0	71,5	72,5	
	$[Q_1-Q_3]$	[58,0—68,0]	[64,0—73,0]	[66,0—75,0]	[70,0—73,5]	
Ср.АД, мм рт.ст.	<i>Mean(SD)</i>	79,5 (5,0)	85,4 (9,3)	92,5 (7,4)	93,5 (4,7)	<0,001
	<i>Me</i>	80,8	87,0	92,0	93,4	
	$[Q_1-Q_3]$	[76,6—83,5]	[81,3—91,8]	[87,0—97,3]	[89,0—96,0]	
ПАД, мм рт.ст.	<i>Mean(SD)</i>	50,0 (11,4)	60,4 (12,8)	61,0 (8,0)	71,0 (11,7)	0,004
	<i>Me</i>	46,1	58,7	60,0	77,0	
	$[Q_1-Q_3]$	[42,0—53,0]	[52,9—66,8]	[56,5—65,8]	[56,8—79,0]	
ЧСС в минуту	<i>Mean(SD)</i>	78,6 (9,9)	78,3 (9,5)	82,9 (10,5)	81,8 (6,4)	0,1
	<i>Me</i>	81,0	78,0	82,0	82,0	
	$[Q_1-Q_3]$	[69,6—84,6]	[70,0—85,0]	[76,0—91,0]	[77,0—87,5]	
День						
САД, мм рт.ст.	<i>Mean(SD)</i>	112,7 (7,2)	126,1 (10,7)	130,6 (11,7)	137,1 (14,1)	<0,001
	<i>Me</i>	113,9	125,8	129,0	136,5	
	$[Q_1-Q_3]$	[109,5—116,0]	[119,0—133,1]	[124,0—141,0]	[128,5—148,5]	
ДАД, мм рт.ст.	<i>Mean(SD)</i>	65,8 (7,7)	72,1 (8,0)	74,4 (8,4)	74,8 (3,8)	<0,001
	<i>Me</i>	64,3	72,0	74,0	75,5	
	$[Q_1-Q_3]$	[59,0—71,0]	[66,0—76,7]	[7,00—80,0]	[71,5—77,0]	
ЧСС в минуту	<i>Mean(SD)</i>	82,0 (11,2)	82,0 (10,7)	87,5 (10,4)	85,5 (6,3)	0,06
	<i>Me</i>	85,2	83,0	86,0	86,5	
	$[Q_1-Q_3]$	[72,0—90,0]	[74,0—89,6]	[82,0—95,0]	[80,5—91,0]	
Ночь						
САД, мм рт.ст.	<i>Mean(SD)</i>	99,0 (10,2)	113,0 (10,5)	117,0 (11,7)	123,0 (13,7)	<0,001
	<i>Me</i>	101,0	112,0	114,0	123,0	
	$[Q_1-Q_3]$	[95,0—106,0]	[105,0—121,0]	[109,0—124,0]	[109,0—120,0]	
ДАД, мм рт.ст.	<i>Mean(SD)</i>	54,4 (7,0)	58,9 (6,1)	61,6 (7,9)	60,3 (7,7)	0,007
	<i>Me</i>	54,6	58,0	61,0	61,0	
	$[Q_1-Q_3]$	[52,0—59,0]	[54,4—63,0]	[55,0—64,0]	[56,0—66,5]	
ЧСС в минуту	<i>Mean(SD)</i>	62,8 (14,5)	65,5 (9,6)	71,0 (11,8)	71,5 (6,9)	0,004
	<i>Me</i>	63,5	64,0	70,0	72,0	
	$[Q_1-Q_3]$	[58,6—72,0]	[60,0—71,0]	[62,0—81,0]	[66,5—76,0]	

Примечание. Здесь и в табл. 4: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление; Ср.АД — среднее артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений. Здесь и в табл. 3—6: *p* — критерий Краскелла—Уоллиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С целью ответа на вопрос — прослеживается ли среди детей с ожирением зависимость уровня артериального давления от степени выраженности избытка массы тела проведено суточное мониторирование артериального давления. Показатели средних цифр артериального давления и частоты сердечных сокращений по данным суточного мониторирования артериального давления приведены в табл. 2. В группе с ожирением III степени значения систолического и диастолического артериального давления за все временные промежутки достоверно выше значений у пациентов группы контроля и с ожирением I — II степени.

Выявлены прямые статистически значимые корреляции между показателями, отражающими повышение систолического артериального давления (средние показатели систолического давления за сутки, день, ночь, индекс времени систолического артериального давления во все временные промежутки), не только с массой подростков, но и индексом Кетле, что нивелирует влияние роста на данные параметры. Отмечены достоверные связи индекса Кетле с уровнем артериального давления за сутки — систолическим ($r_s=0,39$; $p<0,0001$), диастолическим ($r_s=0,26$; $p<0,0001$) и средним ($r_s=0,44$; $p<0,0001$). Полученные данные позволяют предположить, что индекс Кетле и артериальная гипертензия связаны патогне-

тетически, взаимная сопряженность — $\chi^2=10,7$; $p=0,02$.

По результатам проведенных расчетов каждый лишний килограмм массы тела увеличивает систолическое артериальное давление на 0,36 мм рт.ст., диастолическое — на 0,1 мм рт.ст.

Как представлено в табл. 3, по мере увеличения степени ожирения отмечаются более высокие показатели индекса времени — коэффициент корреляции индекса Кетле с индексом времени систолического артериального давления за сутки $r_s=0,34$ ($p<0,0001$), с индексом времени диастолического за сутки — $r_s=0,23$ ($p=0,0005$). Аналогичные взаимосвязи были выявлены в дневной и ночной периоды. Это доказывает, что тяжесть артериальной гипертензии напрямую связана со степенью увеличения массы тела. Значительно чаще у пациентов с ожирением отмечали повышение уровня именно систолического артериального давления, что нашло отражение в различии средних цифр нагрузки давлением в аналогичные временные интервалы (см. табл. 3).

В целом по результатам суточного мониторирования артериального давления среди подростков с избыточной массой выявлен феномен «гипертонии белого халата» у 26%, лабильная форма артериальной гипертензии у 34%, стабильная форма у 40%. Стабильная форма достоверно чаще выявлялась при ожирении III степени (76%) по сравнению с ожирением I степени

Таблица 3. Средние показатели индекса времени артериального давления по данным суточного мониторирования артериального давления у подростков в группах наблюдения и контроля

Показатель	Статистический параметр	Группа детей				p
		контрольная, n=22	1-я (ожирение I степени), n=103	2-я (ожирение II степени), n=54	3-я (ожирение III степени), n=16	
Сутки						
ИВ САД, %	Mean(SD) Me [Q ₁ —Q ₃]	7,7 (5,6) 8,0 [2,0—12,0]	33,1 (22,7) 31,0 [15,0—47,4]	40,6 (26,9) 38,0 [14,5—58,5]	55,5 (27,5) 66,0 [28,2—77,0]	<0,001
ИВ ДАД, %	Mean(SD) Me [Q ₁ —Q ₃]	6,8 (6,8) 4,2 [0,0—11,0]	17,5 (14,8) 13,0 [5,0—27,0]	22,6 (19,1) 16,0 [9,5—30,0]	21,7 (12,6) 21,0 [14,0—25,0]	
День						
ИВ САД, %	Mean(SD) Me [Q ₁ —Q ₃]	5,7 (6,4) 3,3 [0,0—11,3]	31,1 (23,1) 29,0 [12,0—45,0]	40,9 (28,1) 38,0 [17,0—65,0]	56,2 (28,3) 59,5 [32,5—79,5]	<0,001
ИВ ДАД, %	Mean(SD) Me [Q ₁ —Q ₃]	5,3 (7,0) 2,0 [0,0—10,0]	13,3 (13,3) 9,0 [3,0—20,0]	22,5 (18,6) 18,0 [9,5—30,5]	15,7 (9,8) 15,0 [7,5—26,5]	
Ночь						
ИВ САД, %	Mean(SD) Me [Q ₁ —Q ₃]	5,6 (7,4) 0,0 [0,0—12,0]	34,4 (26,5) 25,0 [13,0—58,5]	38,9 (28,8) 34,0 [13,0—54,0]	63,2 (28,4) 56,0 [49,0—89,0]	<0,001
ИВ ДАД, %	Mean(SD) Me [Q ₁ —Q ₃]	6,9 (8,1) 3,1 [0,0—13,3]	19,3 (18,3) 15,0 [6,0—29,0]	21,8 (22,2) 17,0 [6,4—28,0]	25,5 (21,4) 21,0 [7,0—47,0]	
						0,004

Примечание. ИВ САД — индекс времени систолического артериального давления; ИВ ДАД — индекс времени диастолического артериального давления.

(37%) и ожирением II степени (40%).

В подростковом возрасте на уровень артериального давления выраженное влияние оказывает вегетативный дисбаланс, что находит свое отражение в нарушениях циркадного профиля и вариабельности давления в течение суток.

При ожирении у подростков с повышением артериального давления диагностировано расстройство циркадного ритма по типу недостаточного снижения систолического давления в ночной период или парадоксальная реакция в виде повышения в период сна. Такие нарушения суточного профиля зарегистрированы у 50% подростков с ожирением, ассоциированным с различными вариантами синдрома артериальной гипертензии. Так, в 1-й группе при ожирении I степени недостаточное ночное снижение (non-dipper) систолического артериального давления диагностировано в 43% случаев, а повышение в период сна (night-pikker) — в 2% случаев; во 2-й группе при ожирении II степени non-dipper — в 40,7% случаев, night-pikker не ди-

агностирован; в 3-й группе при ожирении III степени non-dipper — в 40%, night-pikker — в 6,7%. При этом наиболее часто недостаточное снижение давления как систолического, так и диастолического в ночное время (non-dipper) и ночная гипертензия (night-peaker) регистрировались у детей с ожирением II — III степени.

Вариабельность артериального давления в течение суток является важным фактором, определяющим прогноз течения артериальной гипертензии и формирование поражений в органах-мишенях. Чем больше масса тела, тем более выражены колебания систолического артериального давления в течение суток, и эти колебания не уменьшаются в период сна. Так, вариабельность систолического давления в течение суток в 1-й группе подростков с ожирением I степени составляла 13,8 [12,0–15,3] мм рт.ст., во 2-й группе при ожирении II степени — 14,7 [13,0–15,9] мм рт.ст., а при ожирении III степени — 15,2 [13,5–15,8] мм рт.ст. В группе контроля вариабельность составила 11,8 [10,4–13,0] мм рт.ст. (табл. 4).

Таблица 4. Средние показатели вариабельности (Std, стандартное отклонение) артериального давления и пульса по результатам суточного мониторингирования артериального давления в группах наблюдения и контроля

Показатель (Std)	Статистический параметр	Группа детей				p
		контрольная, n=22	1-я (ожирение I степени), n=103	2-я (ожирение II степени), n=54	3-я (ожирение III степени), n=16	
Сутки						
САД, мм рт.ст.	Mean(SD) Me [Q ₁ –Q ₃]	11,8 (1,7) 11,8 [10,4—13,0]	13,9 (2,4) 13,8 [12,0—15,3]	14,6 (2,4) 14,7 [13,0—15,9]	15,3 (2,2) 15,2 [13,5—15,8]	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	Mean(SD) Me [Q ₁ –Q ₃]	11,1 (1,8) 11,0 [10,0—12,0]	12,0 (2,1) 12,1 [11,2—13,3]	13,2 (3,3) 13,0 [11,0—15,0]	12,0 (2,5) 11,0 [12,3—13,4]	0,03
ЧСС в минуту	Mean(SD) Me [Q ₁ –Q ₃]	15,3 (3,6) 14,5 [13,8—16,6]	15,5 (10,1) 14,8 [12,3—16,1]	17,9 (9,1) 15,0 [13,1—16,2]	13,7 (1,9) 13,7 [13,0—14,2]	0,8
День						
САД, мм рт.ст.	Mean(SD) Me [Q ₁ –Q ₃]	11,0 (2,0) 10,8 [10,0—12,0]	12,8 (2,6) 12,8 [11,0—14,2]	13,9 (2,9) 14,0 [12,5—15,1]	14,7 (2,1) 12,7 [14,7—15,7]	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	Mean(SD) Me [Q ₁ –Q ₃]	10,2 (2,1) 10,3 [8,8—11,2]	11,0 (2,2) 11,2 [9,2—12,6]	12,6 (3,6) 12,2 [10,0—14,0]	10,7 (2,8) 10,2 [9,7—12,5]	0,07
ЧСС в минуту	Mean(SD) Me [Q ₁ –Q ₃]	15,0 (4,1) 13,0 [12,0—16,0]	13,0 (2,9) 13,0 [11,1—16,2]	14,0 (2,6) 13,0 [12,5—16,0]	13,0 (2,9) 13,0 [12,6—14,0]	0,9
Ночь						
САД, мм рт.ст.	Mean(SD) Me [Q ₁ –Q ₃]	8,0 (1,5) 8,0 [7,6—9,0]	11,0 (3,1) 10,0 [8,8—13,0]	11,0 (3,7) 11,0 [8,6—12,0]	12,0 (3,8) 11,0 [9,1—16,0]	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	Mean(SD) Me [Q ₁ –Q ₃]	8,1 (2,3) 7,3 [6,79,0]	8,7 (2,6) 8,9 [6,8—10,0]	9,3 (3,7) 8,0 [7,6—10,0]	9,7 (3,2) 9,4 [7,0—12,0]	0,1
ЧСС в минуту	Mean(SD) Me [Q ₁ –Q ₃]	8,0 (2,5) 8,0 [6,2—9,1]	8,7 (3,1) 8,7 [6,7—10,2]	9,1 (3,0) 8,4 [7,3—10,3]	8,4 (2,2) 8,0 [6,6—10,0]	0,8

Наряду с нарушением циркадного ритма повышение скорости утреннего подъема артериального давления рассматривается как пусковой механизм сердечно-сосудистых осложнений. Средние показатели скорости утреннего подъема как систолического, так и диастолического давления у пациентов с избыточной массой тела значительно отличались от показателей группы контроля с тенденцией к выраженному повышению у пациентов с ожирением. Так, скорость утреннего подъема систолического давления у подростков в группе контроля составила 8,8 [6,0–12,2] мм рт.ст., при ожирении I степени — 14,2 [9,1–18,3] мм рт.ст., при ожирении II степени — 14,0 [9,0–22,0] мм рт.ст., при ожирении III степени — 18,5 [11,2–26,6] мм рт.ст.;

скорость утреннего подъема диастолического артериального давления — соответственно 8,8 [5,8–11,3], 12,1 [8,0–15,2], 12,0 [8,0–15,2], 10,0 [9,9–15,8] мм рт.ст. Достоверное отличие от контроля зарегистрировано у подростков с ожирением II и III степени ($p < 0,001$ и $p = 0,03$ для систолического и диастолического давления соответственно). Корреляция с индексом Кетле составила $r_s = 0,28$ ($p < 0,05$) как для систолического, так и для диастолического артериального давления.

При ожирении в сочетании с артериальной гипертензией у подростков происходит структурно-геометрическая перестройка миокарда левого желудочка. Прежде всего, увеличивается толщина стенок (табл. 5). Выявлена статистически значимая зави-

Таблица 5. Средние показатели эхокардиографии у подростков с артериальной гипертензией в группах наблюдения и контроля

Показатель	Статистический параметр	Группа детей				p
		контрольная, n=22	1-я (ожирение I степени), n=103	2-я (ожирение II степени), n=54	3-я (ожирение III степени), n=16	
ЛП, мм	Mean(SD)	31,4 (6,0)	30,2 (4,3)	31,0 (4,4)	34,3 (4,5)	0,04
	Me	31,0	30,0	30,0	34,0	
	[Q ₁ –Q ₃]	[27,0–33,0]	[28,0–33,0]	[28,0–34,0]	[32,0–39,0]	
КДР, мм	Mean(SD)	50,3 (4,8)	48,5 (4,5)	48,3 (4,7)	48,3 (4,3)	0,04
	Me	51,0	48,0	48,0	50,0	
	[Q ₁ –Q ₃]	[46,0–54,0]	[47,0–51,0]	[46,0–52,0]	[45,0–52,0]	
КСР, мм	Mean(SD)	30,6 (4,7)	28,5 (3,6)	28,9 (3,4)	28,3 (4,0)	0,6
	Me	31,0	29,0	29,0	28,0	
	[Q ₁ –Q ₃]	[26,0–35,0]	[26,0–31,0]	[27,0–31,0]	[25,0–31,0]	
ФВ, %	Mean(SD)	67,5 (7,3)	71,5 (6,0)	69,5 (6,9)	71,3 (6,3)	0,1
	Me	65,0	71,0	71,0	71,0	
	[Q ₁ –Q ₃]	[64,0–70,0]	[68,0–76,0]	[65,0–74,0]	[65,0–74,0]	
МЖП, мм	Mean(SD)	8,4 (1,4)	8,4 (1,5)	8,6 (1,2)	8,7 (0,8)	0,4
	Me	8,8	8,3	8,8	9,0	
	[Q ₁ –Q ₃]	[7,5–10,0]	[7,6–8,9]	[8,0–9,3]	[7,8–9,4]	
ЗС, мм	Mean(SD)	8,1 (1,4)	8,0 (1,3)	8,5 (1,2)	8,4 (1,0)	0,05
	Me	8,3	8,0	8,5	8,8	
	[Q ₁ –Q ₃]	[7,0–9,0]	[7,1–8,8]	[7,7–9,1]	[7,9–9,0]	
ММЛЖ, г	Mean(SD)	142,2 (44,4)	145,6 (32,4)	146,1 (34,7)	148,2 (22,2)	0,9
	Me	137,0	139,5	154,0	155,0	
	[Q ₁ –Q ₃]	[109,0–149,0]	[124,0–165,0]	[120,0–173,0]	[136,0–158,0]	
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	Mean(SD)	33,1 (10,4)	35,0 (6,8)	35,6 (8,1)	37,8 (3,3)	0,2
	Me	33,1	34,7	35,5	37,3	
	[Q ₁ –Q ₃]	[30,6–34,6]	[30,6–38,7]	[30,1–40,2]	[36,3–40,1]	
ОПСС, дин/см/с ⁻⁵	Mean(SD)	1257,8 (274,4)	1315,9 (876,8)	1308,5 (338,6)	1295,5 (389,1)	0,04
	Me	1328,5	1358,3	1207,2	1189,3	
	[Q ₁ –Q ₃]	[1162,5–1464,9]	[1215,0–1614,9]	[1037,3–1440,7]	[1032,9–1488,6]	
МОК, л/мин	Mean(SD)	5,3 (1,8)	5,4 (1,5)	6,0 (1,4)	6,3 (1,8)	0,004
	Me	5,3	5,2	5,9	6,0	
	[Q ₁ –Q ₃]	[4,5–5,8]	[4,6–6,0]	[5,0–6,8]	[5,6–7,5]	
ОТС, ед.	Mean(SD)	0,33 (0,06)	0,34 (0,07)	0,36 (0,05)	0,36 (0,05)	0,08
	Me	0,32	0,33	0,35	0,35	
	[Q ₁ –Q ₃]	[0,29–0,37]	[0,30–0,36]	[0,32–0,40]	[0,32–0,37]	

Примечание. ЛП — левое предсердие; КДР — конечный диастолический размер левого желудочка; КСР — конечный систолический размер левого желудочка; ФВ — фракция выброса; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗС — задняя стенка левого желудочка; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов; МОК — минутный объем кровообращения; ОТС — относительная толщина стенок.

симось между индексом Кетле и толщиной задней стенки левого желудочка ($r_s=0,27$; $p=0,0001$), а также толщиной межжелудочковой перегородки ($r_s=0,15$; $p=0,03$). Увеличение стенок левого желудочка формируется вначале как адаптивная реакция миокарда на нагрузку давлением и обеспечивает поддержание соответствия сократительной функции левого желудочка возросшей нагрузке [9].

Основными показателями, наглядно характеризующими гипертрофию миокарда левого желудочка, являются масса миокарда и индекс массы миокарда левого желудочка. Частота встречаемости гипертрофии левого желудочка составляет при ожирении I степени 33,3%, при ожирении II степени — 42%, при ожирении III степени — 69,2%. Анализ индекса массы миокарда левого желудочка в зависимости от варианта артериальной гипертензии существенных различий не обнаружил — при «гипертонии белого халата» данный показатель составил $35,8 \pm 5,3$ г/м^{2,7}, при лабильной артериальной гипертензии — $35,3 \pm 6,4$ г/м^{2,7}, при стабильной гипертензии — $35,1 \pm 8,4$ г/м^{2,7}. Таким образом, большой вклад в развитие гипертрофии левого желудочка вносит степень увеличения массы тела.

Перестройка геометрии левого желудочка выявлена у 1/3 (33,8%) подростков с ожирением. Эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка диагностирована у 18,8% пациентов, концентрическое ремоделирование — у 10%, концентрическая гипертрофия левого желудочка, ассоциирующаяся с максимальным риском сердечно-сосудистых осложнений, — у 5%.

Структурно-геометрическая перестройка включала изменение геометрии не только левого желудочка, но и левого предсердия. Разница в средних значениях размеров левого предсердия выявлена между всеми группами наблюдения (см. табл. 5). Корреляция размеров левого предсердия с индексом Кетле была статистически значима ($r_s=0,21$; $p=0,003$). Возможно, что изменения структуры левого предсердия являются наиболее ранним этапом ремоделирования миокарда.

Компенсаторная реакция сердечно-сосудистой системы в ответ на ожирение также затрагивала изменения центральной гемодинамики. Изменялся объем циркулирующей крови и общее периферическое сопротивление сосудов. Минутный объем кровообращения постепенно возрастал по мере прогрессирования степени ожирения, что косвенно свидетельствует об увеличении объема циркулирующей крови (см. табл. 5). Увеличение минутного объема сопровождалось снижением общего периферического сопротивления сосудов по мере увеличения массы тела. Возможно, снижение общего периферического сопротивления сосудов является компенсаторной реакцией за счет рефлекторной вазодилатации. В наи-

большей степени данный тип перестройки центральной гемодинамики отмечен у подростков с лабильной артериальной гипертензией. Вместе с тем, по мере стабилизации гипертензии истощались адаптивные возможности организма, что характеризовалось ростом общего периферического сопротивления сосудов в сочетании с гиперкинетическим типом гемодинамики: при лабильной артериальной гипертензии общее периферическое сопротивление сосудов составило $1198,4 \pm 356,3$ дин/см/с⁻⁵, а при стабильной форме — $1399,6 \pm 362,4$ дин/см/с⁻⁵.

Ожирение часто сопровождается метаболическими изменениями — дислипидемией и нарушением глюкозотолерантности, при этом резко возрастает риск атерогенных изменений сосудистой стенки. Одним из наиболее ранних маркеров атеросклеротического повреждения сосудов является эндотелиальная дисфункция.

Для верификации типа нарушения углеводного обмена проведен тест толерантности к глюкозе, выявивший нарушения у 10% пациентов преимущественно со II и III степенью ожирения (в 17,7 и 9,1% случаев соответственно). Но глюкозотолерантный тест является только косвенным маркером возможной инсулинорезистентности. Средние показатели уровня глюкозы, иммунореактивного инсулина в крови и индекса НОМА приведены в табл. 6.

Сопоставление результатов теста толерантности к глюкозе с уровнем иммунореактивного инсулина у подростков с ожирением выявило более высокое содержание последнего при нормальной толерантности к глюкозе по сравнению со здоровыми сверстниками. При ожирении базальный уровень иммунореактивного инсулина был достоверно более высоким по сравнению с контролем, в то же время базальный уровень глюкозы у больных достоверно не отличался от уровня глюкозы в контрольной группе. Частота выявления инсулинорезистентности у пациентов с ожирением составила 44,2%. По мере прогрессирования ожирения росла частота выявляемости инсулинорезистентности, так, в 1-й группе подростков с ожирением I степени инсулинорезистентность выявлена у 54,5%, во 2-й группе при ожирении II степени — у 62,5%, в 3-й группе при ожирении III степени — у 89,5%. В ходе корреляционного анализа получены прямые связи между уровнем иммунореактивного инсулина и индексом Кетле ($r_s=0,42$; $p=0,005$), а также взаимосвязь индекса Кетле и индекса НОМА ($r_s=0,53$; $p=0,0002$). Полученные данные позволяют заключить, что уровень инсулина прямо и значимо зависит от избыточного накопления жира.

Кроме того, у подростков с инсулинорезистентностью значительно чаще регистрировались стабильные формы артериальной гипертензии — феномен «гипертонии белого халата» диагностирован у 11% подростков с ожирением на фоне инсулинорезистентности,

Таблица 6. Показатели углеводного и липидного обмена в группах наблюдения и контроля

Показатель	Статистический параметр	Группа детей				p
		контрольная, n=14	1-я (ожирение I степени), n=104	2-я (ожирение II степени), n=58	3-я (ожирение III степени), n=17	
Инсулин, мк МЕ /мл	Mean(SD)	10,0 (3,2)	15,9 (8,5)	24,1 (8,0)	18,7 (2,0)	0,1
	Me	10,0	14,0	19,1	18,7	
	[Q ₁ –Q ₃]	[7,8–12,3]	[8,9–23,4]	[9,6–34,2]	[17,2–20,1]	
Глюкоза, ммоль/л	Mean(SD)	5,0 (0,4)	5,3 (0,6)	5,5 (1,0)	5,2 (0,7)	0,02
	Me	5,0	5,3	5,4	5,2	
	[Q ₁ –Q ₃]	[4,8–5,2]	[5,0–5,8]	[5,1–6,0]	[4,6–5,8]	
Индекс НОМА	Mean(SD)	1,3 (0,6)	3,5 (1,9)	4,9 (3,4)	4,2 (1,0)	0,01
	Me	1,2	3,3	4,3	4,2	
	[Q ₁ –Q ₃]	[0,9–1,6]	[2,0–5,0]	[1,9–7,8]	[3,5–4,9]	
ОХ, ммоль/л	Mean(SD)	4,7 (0,8)	4,7 (0,8)	5,0 (0,7)	4,7 (0,7)	0,2
	Me	4,6	4,7	4,9	4,6	
	[Q ₁ –Q ₃]	[4,2–5,1]	[4,1–5,3]	[4,5–5,4]	[4,2–5,2]	
ТГ, ммоль/л	Mean(SD)	1,1 (0,3)	1,4 (0,6)	1,6 (0,6)	1,6 (0,5)	0,0001
	Me	1,0	1,2	1,5	1,5	
	[Q ₁ –Q ₃]	[0,9–1,1]	[1,0–1,7]	[1,2–2,0]	[1,3–1,7]	
ЛПНП, ммоль/л	Mean(SD)	2,6 (1,0)	2,9 (0,7)	3,1 (0,7)	2,9 (0,6)	0,2
	Me	2,8	2,9	3,1	2,8	
	[Q ₁ –Q ₃]	[2,0–3,1]	[2,3–3,2]	[2,7–3,4]	[2,5–3,4]	
ЛПВП, ммоль/л	Mean(SD)	1,3 (0,3)	1,2 (0,3)	1,1 (0,2)	1,0 (0,2)	0,02
	Me	1,2	1,1	1,0	1,0	
	[Q ₁ –Q ₃]	[1,1–1,5]	[1,0–1,3]	[0,9–1,2]	[0,9–1,1]	
ЛПНП/ЛПВП	Mean(SD)	2,8 (1,3)	2,6 (0,9)	2,9 (0,8)	2,9 (0,8)	0,1
	Me	2,5	2,4	2,8	2,7	
	[Q ₁ –Q ₃]	[2,0–3,7]	[2,0–3,3]	[2,4–3,5]	[2,3–3,4]	

Примечание. ОХ — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности.

лабильная форма — у 26%, а стабильная — у 63%. Инсулинорезистентность, по-видимому, является основным интегральным механизмом, вокруг которого формируется цепь метаболических и гемодинамических нарушений.

Результаты анализа липидного состава сыворотки крови у подростков с избытком массы тела и в группе контроля представлены в табл. 6. По мере прогрессирования ожирения увеличивалось содержание триглицеридов ($r_s=0,33$; $p=0,00002$) и липопротеидов низкой плотности ($r_s=0,13$; $p=0,05$) в сыворотке крови и снижался уровень липопротеидов высокой плотности ($r_s=0,29$; $p=0,00003$).

Полученные результаты не противоречат данным литературы. Гипертриглицеридемия является одним из основных компонентов метаболического синдрома. Для подростков с ожирением на фоне инсулинорезистентности характерен более высокий уровень триглицеридов по сравнению с пациентами с нормальной чувствительностью клеток к инсулину — 1,4 [1,2–1,5] и 1,3 [0,9–1,6] ммоль/л соответственно (критерий Манна — Уитни; $U=1949$; $p=0,006$). Можно предположить, что патогенез дислипидемии при метаболическом синдроме связан с тем, что на фоне гиперинсулинемии и инсулинорезистентности нару-

шается метаболизм липидов в печени; возрастание уровня свободных жирных кислот действует аналогично гипергликемии, усиливая инсулинорезистентность вследствие снижения транспорта глюкозы и ее фосфорилирования в мышцах.

Несмотря на то что концепция метаболического синдрома имеет логическое обоснование, до конца не ясна его патогенетическая роль в развитии артериальной гипертензии. В детской популяции сформированный метаболический синдром встречается достаточно редко и в нашем исследовании диагностирован у 44,2% подростков с ожирением, сочетающимся с артериальной гипертензией.

Метаболический синдром ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией. В качестве ранних маркеров сосудистого повреждения мы исследовали показатели фактора Виллебранда и фибриногена, величина которых значимо выше при высокой степени ожирения. Так, в группе контроля показатель фактора Виллебранда в сыворотке крови составил 81,0 [67,0–122,0] %, у подростков с I степенью ожирения — 100 [77,0–131,0] %, при II степени ожирения — 97,5 [72,0–125,0] %, при III степени ожирения — 116,0 [85,0–139,0] %. Аналогичные изменения были выявлены и по содержанию фибриногена в сы-

воротке крови— 2,8 [2,5–2,9]; 3,2 [2,8–4,4]; 2,9 [2,5–3,6]; 3,6 [3,6–4,2]; 3,6 [3,2–4,1] г/л соответственно. Данные показатели в большей степени связаны с наличием артериальной гипертензии ($r_s=0,19$; $p=0,04$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, ожирение и артериальная гипертензия имеют массу точек соприкосновения. Большинство ученых разделяют мнение, что ожирение является одним из ведущих факторов поражения сердечно-сосудистой системы [1, 7, 10]. Зависимость между ожирением и артериальной гипертензией была документально подтверждена во Фремингемском исследовании, которое показало, что по мере увеличения массы тела относительно роста (индекс Кетле) значительно возрастает распространенность артериальной гипертензии в различных возрастных группах у лиц обоих полов. По данным нашего исследования, каждый лишний килограмм приводит к росту систолического артериального давления на 0,36 мм рт.ст., а диастолического — на 0,1 мм рт.ст. и по мере увеличения массы растет частота диагностики стабильной формы артериальной гипертензии.

Связь между ожирением и артериальным давлением не может быть адекватно объяснена только гемодинамическими изменениями в организме, поскольку в таком случае у больных ожирением был бы повышен объем циркулирующей крови и индекс сердечного выброса, в то время как они остаются в пределах нормы после поправки на массу тела. Увеличение объема циркулирующей крови носит адаптивный характер на ранних этапах набора массы тела. В ответ на прирост объема циркулирующей крови происходит постепенное снижение общего периферического сопротивления сосудов, при этом величина снижения прямо пропорциональна массе жировых тканей пациентов.

Широко изучаются мировым сообществом механизмы возможной зависимости артериальной гипертензии от гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Еще нет единого мнения по этому вопросу, но в период пубертата отмечается тесная связь гиперинсулинемии и артериальной гипертензии независимо от степени ожирения [1]. Анализ проведенных исследований свидетельствует о том, что в физиологических концентрациях инсулин не влияет на уровень артериального давления, но при хронической гиперинсулинемии отмечаются статистически значимые корреляции между уровнем инсулина и артериального давления. Возможно, повышение артериального давления на фоне гиперинсулинемии происходит в результате стимуляции симпатического отдела вегетативной нервной системы, повышения выброса адреналина, увеличения сердечного выброса и общего периферического сопротивления сосудов. О повышении тонуса симпатического отдела вегета-

тивной нервной системы косвенно свидетельствуют выявленные нарушения циркадного профиля артериального давления в виде отсутствия адекватного ночного снижения систолического давления в период сна и повышение вариабельности давления и пульса.

Структурная адаптация сердца к избыточной массе тела проявляется дилатацией полости левого предсердия, умеренным утолщением миокарда левого желудочка, ремоделированием миокарда чаще по типу эксцентрической гипертрофии. Фремингемское исследование продемонстрировало наличие высокодостоверной связи между индексом массы тела, полостными размерами и толщиной стенок левого желудочка. Указанные взаимосвязи сохраняли свою достоверность даже с учетом поправок на возраст, пол и уровень артериального давления, что нашло подтверждение в нашем исследовании. По данным литературы, вероятность развития гипертрофии левого желудочка у лиц с артериальной гипертензией и нормальной массой тела составляет 5,5%, а у лиц с ожирением — 29,9% [1]. По данным нашего исследования, частота диагностики гипертрофии левого желудочка у подростков с ожирением в сочетании с артериальной гипертензией составила 39,3%. Таким образом, доказано, что геометрическая перестройка миокарда как косвенный маркер функциональных нарушений левого желудочка встречается не только при патологии сердечно-сосудистой системы, но и при увеличении массы тела. Увеличение массы миокарда левого желудочка может быть обусловлено повышением метаболических потребностей увеличенной массы тканей. Эксцентрическая гипертрофия левого желудочка развивается в результате возрастания объема циркулирующей крови на фоне ожирения и увеличения сердечного выброса, что приводит к дилатации левого желудочка и, в соответствии с законом Лапласа, к повышению напряжения его стенок. Многие авторы рассматривают данный механизм как адаптивный, призванный нормализовать напряжение стенки левого желудочка.

Повышение уровня артериального давления ведет к изменению биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции— атерогенным изменениям липидного спектра сыворотки крови, увеличению уровня иммунореактивного инсулина при сохранении нормальных значений глюкозы сыворотки крови. Изменения максимально выражены при II и III степени ожирения и взаимосвязаны с инсулинорезистентностью. Нарушение липидного спектра сыворотки крови у подростков с ожирением характеризуется преимущественно увеличением уровня триглицеридов и снижением содержания липопротеидов низкой плотности. Данные изменения более характерны для пациентов с диагностированной инсулинорезистентностью, и их частота увеличивается по мере прогрессирования ожирения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, на развитие ремоделирования миокарда и эндотелиальной дисфункции у подростков влияют как гемодинамические (уровень артериального давления, процессы вазоконстрикции), так и негемодинамические факторы (атерогенная дислипидемия, гиперфибриногенемия, инсулинорезистентность, масса тела). Эти параметры могут служить ранними маркерами гипертрофии миокарда и дисфункции эндотелия.

Таким образом, неоспоримо доказано, что избы-

точная масса тела и метаболические нарушения, возникающие на фоне ожирения, оказывают влияние на повышение уровня артериального давления, а также являются негемодинамическими факторами риска развития ремоделирования сердца и сосудов. С целью ранней диагностики кардиоваскулярных нарушений у подростков с ожирением необходимо проводить эхокардиографию, суточное мониторирование артериального давления, исследование маркеров метаболического синдрома и эндотелиальной дисфункции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Плотникова И.В. Закономерности и факторы риска формирования эссенциальной артериальной гипертензии в подростковом возрасте: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск 2009; 45.
2. Шляхто Е.В., Конради А.О. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия 2003; 3— 81—88.
3. Strand A.H., Gudmundsdottir H., Os I. et al. Arterial plasma noradrenaline predicts left ventricular mass independently of blood pressure and body build in men who develop hypertension over 20 years. J Hypertens 2006; 24— 5— 905—913.
4. Horio T., Miyazato J., Kamide K. et al. Influence of flow high-density lipoprotein cholesterol on left ventricular hypertrophy and diastolic function in essential hypertension. Am J Hypertens 2003; 16— 11— 938—944.
5. du Cailar G., Pasquile J.L., Ribstein J., Mimran A. Left ventricular adaptation to hypertension and plasma rennin. J Hum Hypertens 2000; 14— 3— 181—188.
6. Thomas F., Bean K., Guize L. et al. Combined effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular mortality in young (<55 years) men and women. Eur Heart J 2002; 23— 528—535.
7. Israeli E., Schochat T., Korzets Z. et al. Prehypertension and obesity in adolescents— a population study. Am J Hypertens 2006; 19— 7— 708—712.
8. Daniels S.R. Hypertension-induced cardiac damage in children and adolescents. Blood Pressure Monitoring 1999; 4— 165—170.
9. Devereux R.B. Left ventricular geometry, pathophysiology and prognosis. J Am Coll Cardiol 1995; 25— 4— 885—887.
10. Deshmukh-Taskar P., Nicklas T.A., Morales M. et al. Tracking of overweight status from childhood to young adulthood— the Bogalusa Heart Study. Eur J Clin Nutr 2006; 60— 1— P. 48—57.

Поступила 26.05.11