

УДК 616.12-008.331-053.2-056.52-02-07:616.15-07

Н.М. Громнацька

Концепція селективної лептинорезистентності у формуванні артеріальної гіпертензії при генералізованому ожирінні в дітей

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Мета — вивчити характер і механізм впливу лептинемії та селективної лептинорезистентності на формування артеріальної гіпертензії в дітей з ожирінням.

Пацієнти та методи. Відібрано 133 дитини віком 9-18 років, які були розподілені на 3 групи: 1-а група — 28 дітей з генералізованим ожирінням та нормальним артеріальним тиском, 2-а група — 40 дітей з генералізованим ожирінням та артеріальною гіпертензією, 3-я група (контрольна) — 65 дітей з нормальними для віку та статі масою тіла та артеріальним тиском. Проведено антропометричні виміри, визначення артеріального тиску, загального лептину, альдостерону, кортизолу, реніну, варіабельності серцевого ритму.

Результати. Визначено, що в дітей з ожирінням рівень лептину крові [12,0 (8,5–20,9) нг/мл], вірогідно, перевищував його концентрацію в дітей з нормальною масою тіла [2,4 (0,7–8,7) нг/мл] ($p=0,001$) і значно збільшувався з приєднанням артеріальної гіпертензії [17,1 (9,2–39,4) нг/мл] ($p=0,001$) порівняно з дітьми групи контролю. Встановлено, що гіперлептинемія та селективна лептинорезистентність, що характерні для дітей з ожирінням, беруть безпосередню участь у формуванні артеріальної гіпертензії. Імовірним механізмом впливу лептину на процеси формування артеріальної гіпертензії є зниження активності парасимпатичної та відносно підвищення активності симпатичної автономної нервової системи, виявлених за зниженням загальної варіабельності серцевого ритму за даними RRNN, SDNN та парасимпатичної активності автономної нервової системи за показниками RMSSD, рNN50, HF, співвідношенням LF/HF, водночас гуморальний шлях реалізації дії лептину на формування артеріальної гіпертензії не доведений.

Висновки. Гіперлептинемія та селективна лептинорезистентність відіграють провідну патогенетичну роль у формуванні коморбідності ожиріння та артеріальної гіпертензії шляхом відносної активації симпатичної та зниження активності парасимпатичної автономної нервової системи, що слід враховувати, проводячи профілактику та лікування у дітей.

Ключові слова: гіперлептинемія, селективна лептинорезистентність, генералізоване ожиріння, артеріальна гіпертензія, автономна нервова система, діти.

Вступ

Останнім часом активно вивчається патогенетичне значення лептину, адипокіну, що виробляється жировою тканиною, та лептинорезистентності в патогенезі ожиріння та артеріальної гіпертензії (АГ) у дорослих пацієнтів [9, 4]. Згідно з дослідженням NHANES III, в осіб із підвищеним рівнем лептину збільшується ризик розвитку інсульту та інфаркту міокарда незалежно від віку, етнічної належності, наявності дисліпопротеїдемії, АГ та цукрового діабету 2-го типу, тобто рівень лептину в крові є незалежним чинником серцево-судинного ризику [16].

У нормі адипостатична функція лептину полягає в зменшенні апетиту та кількості споживання їжі, активації катаболізму з вивільненням енергії [25, 31]. При гіперлептинемії розвивається лептинорезистентність гіпоталамусу та тканин, при якій втрачаються анорексигенні властивості лептину, але зберігаються інші функції, такі як стимуляція активності нейрогуморальних систем, що визначають, як селективну лептинорезистентність [11].

У літературі не існує одностайної думки щодо співвідношення лептину та надлишкової маси тіла. Виявлено високого ступеня кореляційну залежність генералізованого [29] та абдомінального ожиріння з рівнем лептину [10, 24]. У дослідженні, проведеному Бобрикович О.С. і Цимбалістою О.Л. [1], гіперлептинемія виявлена у всіх дітей з ожирінням і у 80,0% хлопців та 66,7% дівчат із надлишковою масою тіла. Такі дані наводить Farooqi I.S. et al. [17], пояснюючи її розвитком відносної недостатності дії лептину на гіпоталамус, тобто лептинорезистентністю.

Встановлено тісний кореляційний зв'язок лептину та індексу маси тіла (ІМТ) [2, 8, 26], лептину та маси жирової тканини в організмі [13, 15, 16]. У дослідженні, що проведено Magni P. et al. [22], виявлено більш високий рівень вільного лептину в дітей з ожирінням порівняно з дітьми з нормальною масою тіла. Таким чином, лептин можна вважати біомаркером формування та наявності надлишкової маси тіла й ожиріння, особливо абдомінальної його форми [6, 24].

Водночас існують суперечливі дані щодо впливу лептину на метаболізм та формування АГ залежно від маси тіла дитини [1]. Park H.S. et al. [28] не виявили зв'язку між критеріями метаболічного синдрому, одним з яких є АГ, та лептином. За даними інших авторів, лептин відіграє важливу роль у розвитку АГ [6, 15] та тісно корелює з рівнем артеріального тиску [6]. За адипокіновою теорією, порушення адипоцитарно-гіпоталамічних відносин, надмірний викид адипоцитокінів внаслідок надлишкової маси тіла та ожиріння призводить до розвитку інсулінорезистентності, АГ, дисліпідемії, посилює генералізоване ожиріння [12].

Механізми впливу лептину на розвиток АГ не до кінця вивчені [26]. Один із механізмів розвитку АГ при ожирінні полягає в підвищеному синтезі прозапальних цитокінів, виникненні хронічного системного запалення при гіперлептинемії, які, своєю чергою, збільшують секрецію лептину [27].

Активация симпатичної автономної нервової системи (АНС) є одним з вірогідних ланцюжків, що поєднують гіперлептинемію та АГ [26].

Розвиток АГ під час ожиріння пояснюють гіперлептинемією з вторинним підвищенням активності ангіотензину II та норадреналіну в плазмі, що вказує на патогенетичний зв'язок гіперлептинемії, активації нейрогуморальних систем та АГ у хворих на ожиріння [3, 6].

Підвищення активності реніну, альдостерону, ангіотензиногену при високих значеннях лептину [26] та інгібуєчий вплив на фактори дилатації судин (місцевий синтез оксиду азоту), з яким знаходиться у зворотній кореляційній залежності [3], вказують на патогенетичний зв'язок гіперлептинемії, активацію нейрогуморальних систем та АГ у хворих на ожиріння [5, 6, 15].

Таким чином, необхідно підтвердити гіпотезу патогенетичного значення селективної лептинорезистентності у виникненні АГ при ожирінні та механізми впливу лептину на формування АГ у дітей.

Мета роботи — вивчити характер і механізми впливу лептинемії та селективної лептинорезистентності на формування АГ у дітей з ожирінням.

Матеріали та методи дослідження

Методом випадкової вибірки відібрано 133 дитини віком 9–18 років, які були поділені на 3 групи: 1-а група — 28 дітей з генералізованим ожирінням та нормальним артеріальним тиском, 2-а група — 40 дітей з генералізованим ожирінням та АГ, 3-я група (контрольна) — 65 дітей з нормальними для віку та статі масою тіла та артеріальним тиском.

Для досягнення поставленої мети застосовували такі методи. Масу тіла, зріст, обвід шиї та талії вимірювали стандартними методами з використанням ваги, ростоміра та гнучкої сантиметрової стрічки. Вираховували індекс маси тіла (ІМТ) та співвідношення обвід талії / обвід стегон. Нормальною масою тіла вважалась при ІМТ у межах 25-го та 90-го перцентилів розподілу згідно з віком та статтю [7, 18, 19, 21]. Генералізоване ожиріння діагностували за ІМТ тіла більшим 95-го перцентилем розподілу відповідно до віку та статі [7, 18, 19, 21].

Офісний артеріальний тиск вимірювали тричі на двох верхніх кінцівках аускультативним методом Короткова у сидячому положенні дитини механічним сфигмоманометром із манжеткою, яка відповідала обводу плеча дитини, вираховували середній артеріальний тиск. Для діагностики АГ у дітей використовували критерії, розроблені на основі 7-ї доповіді Об'єднаного Національного комітету з профілактики, визначення, діагностики та лікування підвищеного артеріального тиску (США) (JNC7) і представлену в 4-й доповіді робочої групи Американської освітньої програми з вивчення артеріального тиску в дітей і підлітків [32]. АГ вважалися показники артеріального тиску, які були вищими за 95-й перцентиль розподілу згідно з віком, зростом і статтю.

Визначення загального лептину як регулятора жирового обміну проводили ензимним імунозв'язуючим, імуносорбентним методом, побудованим на принципі сандвіча, з використанням реактивів Leptin Sandwich фірма DRG ELISA на імуноферментному аналізаторі Tecan Sunrise (Австрія) та Stat Fax 1904.

Гормональний статус: кортизол, альдостерон, ренін у крові визначали твердофазним хемолюмінісцентним імуноферментним методом на автоматичному хемолюмін-

сцентному аналізаторі Immulite 1000 та Tecan Sunrise (Австрія) набором реактивів виробництва фірми DRG (Німеччина).

Стан АНС вивчали завдяки визначенню варіабельності серцевого ритму (ВСР) у фоновому записі (тривалість 5 хв.) та ортостатичній (тривалість 6 хв.) пробі. Аналіз показників у спокої дозволяв оцінити вихідний вегетативний тонус, ортостатична проба — вегетативну реактивність. Кардіоритмограми реєстрували на комп'ютерному апаратному комплексі «Полі-Спектр» Нейрософт (Росія) у стандартних умовах.

Оцінку ВСР проводили за протоколами в режимі часового та спектрального аналізів відповідно до Міжнародних стандартів виміру, фізіологічної інтерпретації та клінічного використання, розроблених робочою групою Європейського кардіологічного товариства та Північно-Американського товариства кардіостимуляції та електрофізіології [23].

Проводили вивчення часових характеристик серцевого ритму з визначенням RRNN (середній RR-інтервал), SDNN (стандартне відхилення всіх RR-інтервалів) — показників загальної варіабельності серцевого ритму; RMSSD (квадратний корінь середнього значення квадратів різниць довжин послідовних RR-інтервалів) та pNN50 (відсоток сусідніх RR-інтервалів, різниця між якими перевищує 50 мс) — показників активності парасимпатичної АНС. Під час спектрального аналізу ВСР використовували такі дані: TP — загальна потужність, VLF — потужність спектра дуже низьких частот (нейрогуморальна регуляція), LF — потужність спектра низьких частот (симпатична АНС), HF — потужність спектра високих частот (парасимпатична АНС), LF/HF — вегетативний баланс або симпатико-парасимпатичний індекс. Усього визначили 10 параметрів ВСР у фоновому записі та 10 параметрів в ортостатичній пробі.

Отриманий матеріал аналізували за допомогою інтегрованих систем комплексного антропометричного аналізу та обробки даних STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc, USA). При парному міжгруповому порівнянні кількісних показників використовували U-критерій Манна-Уїтні. Результати представлені у вигляді медіани (Me) зі вказанням інтерквартильного розмаху (25 та 75-й перцентиль). З метою з'ясування кореляційних зв'язків визначали критерій γ (непараметричний тест Спірмена). Вірогідними вважалися показники при $p < 0,05$.

Таблиця 1

Вік та антропометричні показники дітей з генералізованим ожирінням і нормальним тиском та генералізованим ожирінням і артеріальною гіпертензією, Me (25;75 перцентиль)

Показник	1-а група n=28	2-а група n=40	Група контролю n=65	p
Вік, років	12,0 (10,0–14,0)	15,0 (12,0–16,0)	15,0 (12,0–17,0)	$p_{1,2}=0,007$ $p_{1,3}=0,023$ $p_{2,3}=0,942$
Маса тіла, кг	68,0 (46,0–83,0)	88,8 (65,0–98,0)	50,0 (40,5–58,0)	$p_{1,2}=0,004$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{2,3}=0,001$
ІМТ, кг/м ²	27,7 (24,5–29,7)	30,3 (27,0–33,3)	19,1 (16,5–20,5)	$p_{1,2}=0,03$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{2,3}=0,001$
Обвід шиї, см	33,0 (31,0–36,7)	39,0 (33,0–43,8)	31,0 (29,0–33,0)	$p_{1,2}=0,02$ $p_{1,3}=0,015$ $p_{2,3}=0,001$
Обвід талії, см	87,0 (77,0–92,5)	94,0 (82,0–102,0)	65,0 (61,0–70,0)	$p_{1,2}=0,066$ $p_{1,3}=0,01$ $p_{2,3}=0,001$
Співвідношення обвід талії/ обвід стегон	0,86 (0,81–0,88)	0,87 (0,82–0,88)	0,79 (0,74–0,83)	$p_{1,2}=0,161$ $p_{1,3}=0,740$ $p_{2,3}=0,001$

Таблиця 2

Показники артеріального тиску в дітей з генералізованим ожирінням та генералізованим ожирінням і артеріальною гіпертензією, Ме (25;75 перцентиль)

Показник	1-а група n=28	2-а група n=40	Група контролю n=65	p
САТ, мм рт. ст.	120,0 (110,0–128)	140,0 (130,0–150,0)	120,0 (110–130,0)	p _{1,2} =0,001 p _{1,3} =0,875 p _{2,3} =0,001
ДАТ, мм рт. ст.	76,0 (68,0–80,0)	80,0 (76,0–90,0)	70,0 (66,0–80,0)	p _{1,2} =0,031 p _{1,3} =0,405 p _{2,3} =0,001

Таблиця 3

Концентрації альдостерону, кортизолу та реніну в дітей з генералізованим ожирінням і нормальною масою тіла та дітей з генералізованим ожирінням та артеріальною гіпертензією, Ме (25;75 перцентиль)

Показник	1-а група n=28	2-а група n=40	Група контролю n=65	p
Альдостерон, нг/мл	133,2 (30,8–221,1)	78,05 (43,1–256,9)	89,7 (44,8–248,7)	p _{1,2} =0,702 p _{1,3} =0,889 p _{2,3} =0,825
Кортизол, нмоль/л	382,6 (220,6–658,0)	453,7 (255,6–709,1)	582,7 (280,9–706,8)	p _{1,2} =0,950 p _{1,3} =0,439 p _{2,3} =0,439
Ренін, нг/мл	11,6 (9,7–51,0)	19,6 (9,9–68,1)	26,1 (12,2–91,1)	p _{1,2} =0,592 p _{1,3} =0,558 p _{2,3} =0,916

Результати дослідження та їх обговорення

Діти 1-ї групи, вірогідно, молодші за віком від дітей 2-ї групи та дітей групи контролю (p_{1,2}=0,007; p_{1,3}=0,023; p_{2,3}=0,942), що вказує на поступовість формування АГ із розвитком ожиріння (табл. 1).

У дітей 1 та 2-ї груп виявлено вірогідну різницю з дітьми групи контролю за основними антропометричними показниками: масою тіла, ІМТ, обводом шиї, обводом талії, співвідношенням обвід талії/обвід стегон, що підтверджує наявність у дітей обох груп генералізованого та абдомінального ожиріння, діагностованих за ІМТ та сурогатним маркером — обводом талії.

Діти 1 та 2-ї групи, вірогідно, різнилися за показниками маси тіла, ІМТ, обводу шиї, що доводить вплив прогресуючого генералізованого ожиріння на розвиток АГ у дітей. Діти з ожирінням та АГ мали, вірогідно, вищі на 30,6% показники маси тіла, на 9,3% ІМТ, на 18,2% обвід шиї, на 8,0% обвід талії порівняно з дітьми з ожирінням і нормальним артеріальним тиском, що вказує на приєднання АГ до ожиріння у дітей з побільшенням надлишко-

вої маси тіла. Можна припустити, що поява АГ пов'язана з критичним набиранням надлишкової маси тіла, яка є пусковим механізмом дестабілізації артеріального тиску. Отримані дані вказують на тривалість процесу формування АГ на тлі ожиріння, приєднання з часом і маніфестацію АГ у більш пізньому віці, ніж починає формуватись ожиріння. Можна вважати, що АГ є вторинною щодо генералізованого ожиріння.

Дітям 2-ї групи притаманні, вірогідно, вищі значення систолічного та діастолічного артеріального тиску порівняно з дітьми 1-ї групи та групи контролю, що доводить наявність АГ у дітей 2-ї групи (табл. 2).

У дітей з ожирінням рівень лептину [12,0 (8,5–20,9) нг/мл], вірогідно, перевищував його концентрацію в дітей з нормальною масою тіла [2,4 (0,7–8,7) нг/мл] (p=0,001) і значно збільшувався з приєднанням АГ [17,1 (9,2–39,4) нг/мл] (p=0,001) (рис. 1). Отже, у розвитку ожиріння відіграє роль не дефіцит лептину, а гіперлептинемія з розвитком вторинної лептинорезистентності [11, 20, 14].

Концентрація лептину в крові у дітей 2-ї групи в 1,4 разу була вищою, ніж у дітей 1-ї групи, хоча не досягала рівня коморбідності (p=0,060).

Концентрації гуморальних чинників, які беруть безпосередню участь у формуванні АГ у дітей, мали тенденцію до більш високих значень у дітей 2-ї групи порівняно з дітьми 1-ї групи, так рівень реніну в дітей 2-ї групи в 1,7 разу, кортизол у 1,2 разу перевищували відповідні показники дітей 1-ї групи, хоча не досягали рівня коморбідності (p₁=0,592 та p₂=0,950 відповідно) (табл. 3).

Аналіз ВСР не виявив вірогідної різниці в часових та спектральних показниках у дітей 1-ї групи з групою контролю, крім збільшення загальної потужності спектра ВСР за даними ТР в 1,5 разу (p=0,09) (табл. 4). Одноосібний чинник генералізованого ожиріння значно не впливав на ВСР у дітей.

У дітей 2-ї групи виявлено вірогідне зниження загальної ВСР за даними часових показників — RRNN на 33,6%, SDNN в 2,1 разу порівняно з дітьми 1-ї групи. Парасимпатична активність АНС за показниками RMSSD у 2,9 разу та pNN50 — у 6,8 разу в дітей 2-ї групи були меншими порівняно з показниками ВСР у дітей 1-ї групи. Зниження

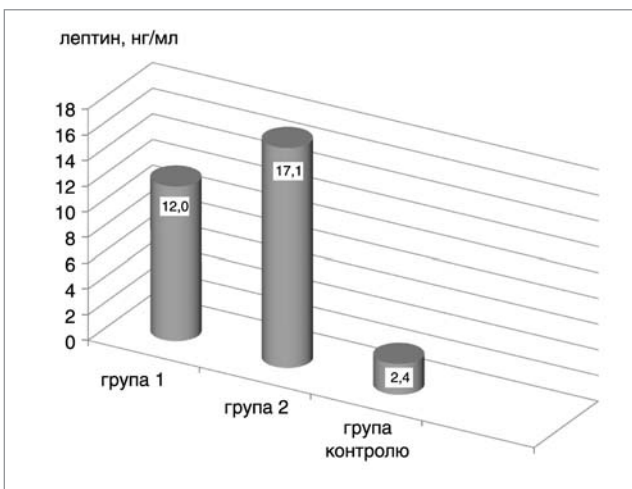


Рис. 1. Рівень лептину в дітей з генералізованим ожирінням і нормальним артеріальним тиском та з генералізованим ожирінням і артеріальною гіпертензією

Таблиця 4

Варіабельність серцевого ритму в дітей з генералізованим ожирінням і нормальним артеріальним тиском та генералізованим ожирінням і артеріальною гіпертензією, Ме (25;75 перцентиль)

Показник	1-а група n=28	2-а група n=40	Група контролю n=65	p
RRNN, мс	822,0 (711,5–877,0)	615,0 (590,0–755,0)	814,0 (756,0–883,0)	p _{1,2} =0,04 p _{1,3} =0,630 p _{2,3} =0,006
SDNN, мс	85,0 (43,5–111,0)	40,0 (29,0–43,0)	70,5 (48,0–79,0)	p _{1,2} =0,005 p _{1,3} =0,209 p _{2,3} =0,003
RMSSD, мс	82,0 (33,5–131,0)	28,0 (17–43,0)	66,5 (44,0–80,0)	p _{1,2} =0,002 p _{1,3} =0,235 p _{2,3} =0,006
pNN50, %	35,5 (13,2–62,3)	5,21 (1,42–19,6)	40,1 (23,3–54,1)	p _{1,2} =0,002 p _{1,3} =0,739 p _{2,3} =0,001
TP, мс ²	8168 (2553–12405)	1777 (1062–2451)	5521 (2747–6915)	p _{1,2} =0,002 p _{1,3} =0,090 p _{2,3} =0,006
VLF, мс ²	1147 (745–2944)	553 (402–1114)	1009 (756–1672)	p _{1,2} =0,030 p _{1,3} =0,153 p _{2,3} =0,154
LF, мс ²	979,5 (828,5–1540,5)	523 (355–698)	1329 (640–2044)	p _{1,2} =0,026 p _{1,3} =0,723 p _{2,3} =0,020
HF, мс ²	4139,5 (942–8191)	549 (258–685)	1838 (857–3475)	p _{1,2} =0,008 p _{1,3} =0,058 p _{2,3} =0,015
LF/HF	0,363 (0,186–0,91)	1,14 (0,66–1,88)	0,88 (0,59–1,80)	p _{1,2} =0,036 p _{1,3} =0,071 p _{2,3} =0,209

величин параметрів ВСР розцінювали як відносну активацію симпатичної АНС [23].

Загальна потужність спектра серцевої діяльності за показником TP у дітей 2-ї групи була в 4,6 разу нижчою, ніж у дітей 1-ї групи, що супроводжувалось зниженням усіх спектральних показників: VLF – у 2,1 разу, LF – у 1,8 разу, HF – в 7,3 разу при збільшенні співвідношення LF/HF – в 3,1 разу.

У дітей з ожирінням і АГ виявлено вірогідне зниження ВСР за даними RRNN на 32,4%, SDNN в 1,7 разу та активності парасимпатичної АНС за даними RMSSD у 2,4 разу, pNN50 в 7,7 разу порівняно з дітьми групи контролю. Значна різниця в потужності серцевого ритму та всіх спектральних показниках: VLF – у 1,8 разу, LF – у 2,5 разу, HF – у 3,3 разу при підвищенні співвідношення LF/HF –

у 1,3 разу спостерігалась між дітьми 2-ї групи та дітьми групи контролю.

Співвідношення спектральних показників VLF, LF, HF у дітей 1-ї групи становило 18,3 : 15,6 : 66,1 (%) (рис. 2). У дітей з генералізованим ожирінням і АГ розподіл потужностей між спектральними показниками був майже рівномірним – 34,0: 32,2: 33,8 (%) без підвищення активності парасимпатичної АНС. Найбільш фізіологічний розподіл спектра ВСР спостерігався у дітей групи контролю – 24,2 : 31,8 : 44,0 (%).

Таким чином, у дітей з вірогідністю ожиріння і АГ виявлено зменшення загальної ВСР за рахунок зниження активності парасимпатичної АНС, загальної потужності серця за спектральними показниками ВСР – VLF, LF, HF та співвідношенням LF/HF, що слід розглядати як відносне підвищення активності симпатичної АНС.

Вивчення асоціацій лептину з антропометричними показниками виявили вірогідну кореляційну залежність з ІМТ (r=0,52; p=0,001), обводом талії (r=0,46; p=0,004), що вказує на зростання концентрації лептину в крові зі збільшенням маси тіла та формуванням генералізованого та абдомінального ожиріння, що відповідає даним літератури [2, 8, 26].

Вірогідних зв'язків лептину та гуморальних чинників, які безпосередньо беруть участь у формуванні АГ не виявлено. Кореляційний зв'язок лептину з альдостероном становив r=0,012; p=0,972, ренином – r=0,47; p=0,143, кортизолом – r=0,516; p=0,104.

Таким чином, встановлено вірогідний вплив гіперлептинемії та селективної лептинорезистентності, підтверджений наявністю високих значень лептину та генералізованого ожиріння на формування коморбідності ожиріння та АГ у дітей (рис. 3).

Імовірним механізмом реалізації АГ у дітей з ожирінням є вплив гіперлептинемії та селективної лептинорезистентності на відносне підвищення активності симпатич-

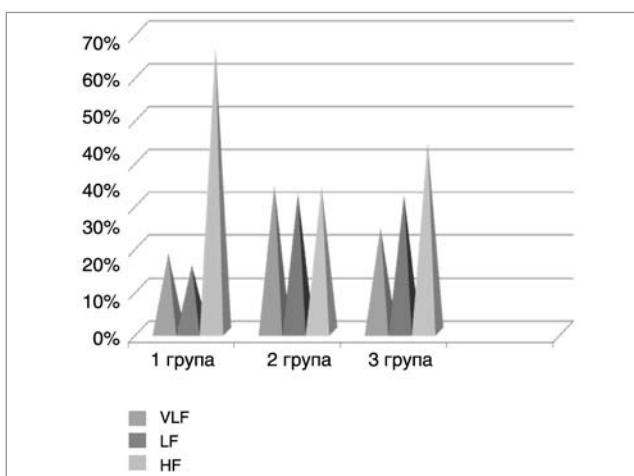


Рис. 2. Співвідношення між спектральними показниками варіабельності серцевого ритму в дітей з генералізованим ожирінням та генералізованим ожирінням і артеріальною гіпертензією



Рис. 3. Патогенетична схема формування артеріальної гіпертензії в дітей з генералізованим ожирінням на тлі гіперлептинемії та селективної лептинорезистентності

ної АНС, доведеної зниженням загальної ВСР та активності парасимпатичної АНС. Підтвердити гуморальний механізм впливу лептину на розвиток АГ у дітей з ожирінням не вдалося.

Висновки

1. Гіперлептинемія та селективна лептинорезистентність беруть безпосередню участь у формуванні генералізованого ожиріння та АГ у дітей.

2. Імовірним механізмом впливу лептину та селективної лептинорезистентності на процеси формування АГ є відносне підвищення активності симпатичної АНС, доказом чого є зниження загальної ВСР за даними RRNN, SDNN та парасимпатичної активності АНС за показниками RMSSD, pNN50, HF, співвідношенням LF/HF, водночас, гуморальний шлях реалізації дії лептину на формування АГ не доведений.

3. Дані динаміки гіперлептинемії та селективної лептинорезистентності та їх впливу на розвиток коморбідності генералізованого ожиріння та АГ дають можливість розробити патогенетично обґрунтоване лікування дітей.

ЛІТЕРАТУРА

- Бобрикович О.С. Гіперлептинемія у дітей та підлітків Прикарпаття з проявами МС / О.С. Бобрикович, О.Л. Цимбаліста // Перинатологія і педіатрія. — 2012. — № 3 (51). — С. 46—48.
- Бондар П.М. Метаболічний синдром: патогенез, діагностика і лікування / П.М. Бондар, Н.В. Скрипник // Ендокринологія. — 2010. — Т. 15, № 2. — С. 295—304.
- Загородна П.С. Дослідження рівня лептину та порушень функції ендотелію в жінок із ранніми проявами метаболічного синдрому в перименопаузі / П.С. Загородна // Сімейна медицина. — 2009. — № 3. — С. 61—62.
- Косыгина А.В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины жировой ткани / А.В. Косыгина, О.В. Васюкова // Проблемы эндокринной патологии. — 2009. — Т. 55, № 1. — С. 44—50.
- Метаболический синдром у детей и подростков: вопросы патогенеза и диагностики / И.Г. Морено, Е.В. Неудахин, Е.Н. Гурьева [и др.] // Педиатрия. — 2010. — Т. 89, № 4. — С. 116—119.
- Морозова Т.Е. Больной с ожирением: влияние на биомаркеры как инструмент персонализированного подхода к терапии / Т.Е. Морозова, Е.Р. Латыпова // Рос. кардиологический журнал. — 2013. — № 3 (101). — С. 94—99.
- Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»: наказ МОЗ України від 27.04.2006 р. № 254 [Електронний документ] / за ред. Н.Б. Зеленської. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрана.
- Ранние предикторы метаболического синдрома у детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта, имеющих избыточную массу тела / М.И. Дубровская, Ю.Г. Мухина, Н.Г. Гуманова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — № 8 (5). — С. 50—56.
- Роль лептинорезистентності у розвитку метаболічного синдрому (огляд літератури) / В.І. Боцюрко, І.О. Костіцька, І.Г. Бабенко, Н.В. Скрипник // Ендокринологія. — 2006. — Т. 11, № 1. — С. 64—70.
- Скибчик В.А. Проблема лептинемії при серцево-судинних захворюваннях / В.А. Скибчик, Я.В. Скибчик // Укр. мед часопис. — 2007. — № 6 (62). — С. 45—50.
- Цветкова О.А. Коррекция метаболического синдрома и эндотелиальной дисфункции ингибитором АПФ — Диротеном (лизиноприлом) / О.А. Цветкова, Е.В. Грачева // РМЖ. — 2013. — № 33. — С. 1621—1625.
- Чайченко Т.В. Адипоцитарна дисфункція як патогенетична основа метаболічного синдрому у дітей / Т.В. Чайченко // Перинатологія і педіатрія. — 2013. — № 2 (54). — С. 120—124.
- Шляхова Н.В. Роль лептину та адипонектину у формуванні інсулінорезистентності у дітей пубертатного віку, що страждають на ожиріння / Н.В. Шляхова // Проблеми ендокринної патології. — 2011. — № 4. — С. 52—59.
- A meta-analysis of leptin reference ranges in the healthy paediatric prepubertal population / A.A. Venner, P.K. Doyle-Baker, M.E. Lyon [et al.] // Ann. Clin. Biochem. — 2009. — Vol. 46. — P. 65—72.
- Adipose tissue as endocrine organ: from theory to practice / M.H. Fonseca-Alaniz, J. Takada, M.I. Alonso-Vale, F.B. Lima // J. Pediatría (RioJ). - 2007. - Vol. 83 (Suppl. 5). - S192-203.
- Alberti K.G. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group: Metabolic Syndrome: a new worldwide definition / K.G. Alberti, P.Z. Zimmet, J. Shaw // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 1059—1062.
- Beneficial role of leptin on obesity, T-cell hyporesponsiveness and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency / I.S. Farroogi, G. Matarese, G.M. Lord [et al.] // J. Clin. Invest. — 2002. — Vol. 110 (8). — P. 1093—1103.
- Centers for Disease Control and Prevention. Healthy weight. 2008 [Electronic resource]. — Access mode: <http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/healthy-weight>. Accessed November 5. — Title from screen.
- Cole T.J. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey / T.J. Cole, M.C. Bellizzi, K.M. Flegal, W.H. Dietz // BMJ. — 2000. — Vol. 320. — P. 1—6.
- El-Haschimi K. Leptin resistance or why leptin fails to work in obesity / K. El-Haschimi, H. Lehnert // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. — 2003. — Vol. 111 (1). — P. 2—7.
- Expert Committee Recommendations Regarding the Prevention, Assessment and treatment of child and adolescent overweight and obesity: Summary Report // Pediatrics. — 2007. — Vol. 120, Suppl. 4. — P. 164—192.
- Free and bound plasma leptin in normal weight and obese men and women: relationship with body composition, resting energy expenditure, insulin sensitivity, lipid profile and macronutrient preference / P. Magni, A. Luzzi, M. Ruscica [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). — 2005. — Vol. 62. — P. 189—196.
- Heart Rate Variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Membership of the Task Force listed in the Appendix // Eur. Heart J. — 1996. — Vol. 17. — P. 334—381.
- Katsuki Y. Increased visceral fat and serum levels of triglycerides are associated with insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal weight subjects with normal glucose tolerance /

- Y. Katsuki, H. Sumida, H. Urakawa // *Diabetes Care*. — 2003. — Vol. 26. — P. 2341–2344.
25. Kovela D.I. Adipose tissue hormones and appetite and body weight regulators in insulin resistance / D.I. Kovela, M.M. Orbetzova, P.K. Atanassova // *Folia Med (Plovdiv)*. — 2013. — Vol. 55 (1). — P. 25–32.
26. Metabolic syndrome and leptin concentration in obese children / A. Hamidi, H. Fakhzreadeh, A. Moayyeri, R. Heshmat [et al.] // *India J. Pediatr.* — 2006. — Vol. 73 (7). — P. 593–596.
27. Miegler K. Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia / K. Miegler, H. Stepan, M. Fasshauer // *Clinical Endocrinology*. — 2012. — Vol. 76, Is. 1. — Pub online doi.10.1111/j.1365-2265.2011.
28. Park H.S. Leptin and metabolic syndrome in Korean adolescents: Factor analysis / H.S. Park, M.S. Lee, J.Y. Park // *Ped. Int.* — 2004. — Vol. 46. — P. 697–703.
29. Plasma leptin concentrations in obese children: changes during 4-month period with and without physical trainings 1'2'3 / B. Gutin, L. Ramsey, P. Barbeau [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1999. — Vol. 69 (3). — P. 388–394.
30. Scarpellini E. Review obesity and metabolic syndrome: an inflammatory condition / E. Scarpellini, J. Tack // *Dig. Dis.* — 2012. — Vol. 30 (2). — P. 148–153.
31. The biology of leptin: a review / K.L. Houseknecht, C.A. Baile, R.L. Mattern, M.E. Spurlock // *J. Anim. Sci.* — 1998. — Vol. 76 (5). — P. 1405–1420.
32. The Fourth Report on Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. National Institute of Health, National Institute of Heart, Lung and Blood. Revised 2005 [Electronic resource]. — Access mode: <http://www.nhlbi.nih.gov/health>. — Title from screen.

Концепция селективной лептинорезистентности в формировании артериальной гипертензии при генерализованном ожирении у детей

Н.М. Громнацкая

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Цель — изучить характер и механизмы влияния лептинемии и селективной лептинорезистентности на формирование артериальной гипертензии у детей с ожирением.

Пациенты и методы. Отобраны 133 детей в возрасте 9–18 лет, которые распределены на 3 группы: 1-я группа — 28 детей с генерализованным ожирением и нормальным артериальным давлением, 2-я группа — 40 детей с генерализованным ожирением и артериальной гипертензией, 3-я группа (контрольная) — 65 детей с нормальными согласно возрасту и полу массой тела и артериальным давлением. Проведено антропометрические измерения, определение артериального давления, общего лептина, альдостерона, кортизола, ренина крови, вариабельности сердечного ритма.

Результаты. Выявлено, что у детей с ожирением и нормальным артериальным давлением уровень лептина крови [12,0 (8,5–20,9) нг/мл] достоверно превышал его концентрацию у детей с нормальной массой тела [2,3 (0,7–8,7) нг/мл] ($p=0,001$) и значительно возрастал с присоединением к ожирению артериальной гипертензии [17,0 (9,2–39,4) нг/мл] ($p=0,001$) по сравнению с детьми группы контроля. Установлено, что гиперлептинемия и селективная лептинорезистентность, которые характерны для детей с ожирением, принимают непосредственное участие в формировании артериальной гипертензии. Возможным механизмом влияния лептина и селективной лептинорезистентности на процессы формирования артериальной гипертензии является снижение активности парасимпатической и относительное повышение активности симпатической автономной нервной системы, доказательством чему выступают снижение общей вариабельности сердечного ритма по данным RRNN, SDNN и парасимпатической активности автономной нервной системы по данным RMSSD, pNN50, HF, соотношения LF/HF. Гуморальный механизм реализации действия лептина на формирование артериальной гипертензии не доказан.

Выводы. Гиперлептинемия и селективная лептинорезистентность играют ведущую патогенетическую роль в формировании коморбидности ожирения и артериальной гипертензии путем относительной активации симпатической и снижения активности парасимпатической автономной нервной системы, что необходимо учитывать при проведении профилактики и лечения у детей.

Ключевые слова: гиперлептинемия, селективная лептинорезистентность, генерализованное ожирение, артериальная гипертензия, автономная нервная система, дети.

Selective leptin resistance conception in arterial hypertension formation in children with general obesity

N.M. Gromnatska

Danylo Halitskiy Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Purpose — investigation was done with the aim to study of character and mechanisms of leptinemia and selective leptin resistance influence on arterial hypertension formation in children with general obesity.

Patients and methods. 133 children aged from 9 to 18 years were selected and distributed to 3 groups: 28 children with general obesity and normal blood pressure (1 group), 40 children with general obesity and arterial hypertension (2 group), 40 children with normal body mass and blood pressure (control group). Anthropometry data, blood pressure, total leptin, aldosterone, cortisol, renin in blood, heart rate variability were studied.

Results. It was estimated that in children with general obesity and normal blood pressure leptin concentration in blood [12,0 (8,5–20,9) ng/ml] was sensitively higher than in children with normal mass and blood pressure [2,3 (0,7–8,7) нг/мл] ($p=0,001$) and rather sensitively increased with arterial hypertension formation [17,0 (9,2–39,4) ng/ml] in comparison with children of control group. It was determined that hyperleptinemia and selective leptin resistance in generally obese children take place in arterial hypertension formation. The possible mechanism of leptinemia and selective leptin resistance influence on arterial hypertension formation is relative increase of sympathetic autonomic nervous system activity which was proved by decrease of general heart beat variability according to RRNN, SDNN and decrease of parasympathetic autonomic nervous system activity according to RMSSD, pNN50, HF, LF/HF ratio. The humoral mechanism of leptinemia and selective leptin resistance influence on arterial hypertension formation in children with general obesity was not proved.

Conclusions. Hyperleptinemia and selective leptin resistance are essential pathogenetic factors in general obesity and arterial hypertension comorbidity formation by relative activation of sympathetic and decrease of the parasympathetic nervous system activity, that must be acknowledged in prevention and treatment of obesity and arterial hypertension in children.

Key words: hyperleptinemia, selective leptin resistance, general obesity, arterial hypertension, autonomic nervous system, children.

Сведения об авторах:

Громнацкая Наталия Николаевна — доц. каф. поликлинического дела, семейной медицины и дерматологии, венерологии Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 696; тел. (032) 262-72-08.

Статья поступила в редакцию 01.08.2014 г.